

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

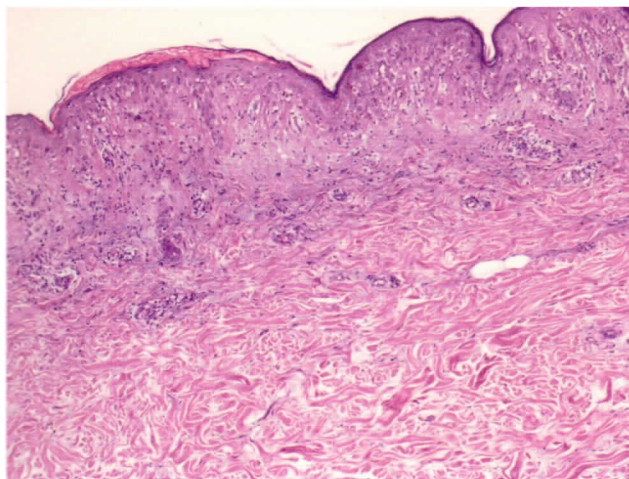
91. ÉVFOLYAM • 2015. • 5. SZÁM



1. ábra
Terbinafin
indukálta
SCLE
(I. beteg)

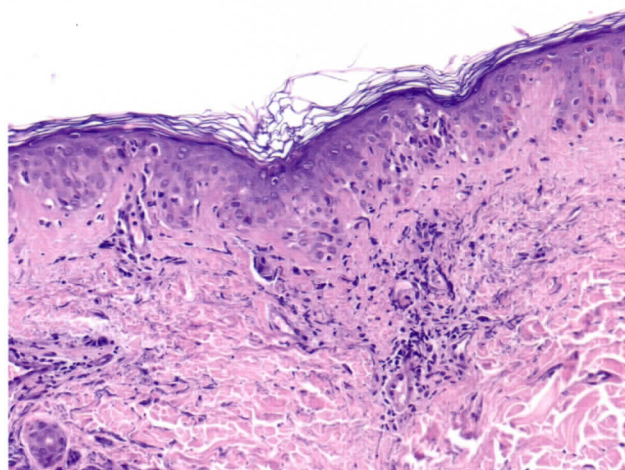


4. ábra
Terbinafin
indukálta
SCLE
(II. beteg)



3. ábra

Az epidermisben hyperkeratosis, a basalis sejtek
hydropicus degenerációja, a basalmembrán
kiszélesedése, subepidermalis bullaképződés
HE 10x



6. ábra

Felszíni hyperkeratosis, elvékonyodott hám,
basalisan 1-1 sejtkben vacuolás degeneráció,
kiszélesedett basalmembrán
HE 20x

Terbinafin indukálta SCLE két eset kapcsán

DR. LUKÁCS PÉTER, DR. KÁROLYI ZSUZSÁNNA, DR. BARNA TIBOR,
DR. MÓROCZ ISTVÁN

Szerkesztőbizottság elnöke:

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

TARTALOM

91. évf. 2015. 5. szám

Türke Boglárka dr., Preisz Klaudia dr.:

Acne szindrómák167

KAZUISZTIKA

Lukács Péter dr., Károlyi Zsuzsanna dr., Barna Tibor dr., Mórocz István dr.:

Terbinafin indukálta SCLE két eset kapcsán174

Schaig Krisztián dr., Hufnágel Csilla dr., Gyömörei Csaba dr., Kálmán Endre dr., Gyulai Rolland dr., Kinyó Ágnes dr.:

Subcornealis pustulosus dermatosis (Sneddon-Wilkinson betegség)178

Koller Ágnes Hanna dr., Kovács L. András dr., Gyömörei Csaba dr., Kálmán Endre dr., Csere Tibor dr.,

Kosztolányi Szabolcs dr., Gyulai Rolland dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:

Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg type esete182

TERÁPIA

Ihász Judit dr., Piros Éva Anna:

Nem melanomás bőrdaganatok IMIQUIMOD kezelése191

Baltás Eszter dr., Holló Péter dr., Lengyel Zsuzsanna dr., Szegedi Andrea dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

Terápiás ajánlás rosacea leggyakoribb klinikai altípusaiban195

Együd Katalin dr.:

In memoriam Dr. Szőke Katalin202

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamennyi 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:

A. Dobozy 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	B. Podányi MD
J. Daróczy MD	É. Remenyik MD
B. Farkas MD	I. Schneider MD
R. Gyulai MD	M. Simon MD
I. Horkay MD	B. Somlai MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Török MD
S. Husz MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
L. Kemény MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 91. N° 5. 2015.

<i>Boglárka Türke, Klaudia Preisz:</i> Review of acne-associated syndromes	167
-------------------------------------------------------------------------------------	-----

CASE REPORT

<i>Péter Lukács, Zsuzsanna Károlyi, Tibor Barna, István Mórocz:</i> Terbinafine induced SCLE apropos of two cases	174
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<i>Krisztián Schaig, Csilla Hufnágel, Csaba Gyömörei, Endre Kálmán, Rolland Gyulai, Ágnes Kinyó:</i> Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease)	178
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<i>Ágnes Hanna Koller, L. András Kovács, Csaba Gyömörei, Endre Kálmán, Tibor Csere, Szabolcs Kosztolányi, Rolland Gyulai, Zsuzsanna Lengyel:</i> A case of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	182
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

THERAPY

<i>Judit Ihász, Éva Anna Piros:</i> The treatment of non-melanoma skin cancer with IMIQUIMOD	191
-------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<i>Eszter Baltás, Péter Holló, Zsuzsanna Lengyel, Andrea Szegedi, Zsuzsanna Bata-Csörgő:</i> Subtype directed treatment recommendation for rosacea	195
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<i>Katalin Együd:</i> In memoriam Katalin Szőke	202
----------------------------------------------------------	-----

Acne szindrómák

Review of acne-associated syndromes

DR. TÜRKE BOGLÁRKA, DR. PREISZ KLAUDIA

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

ÖSSZEFOGLALÁS

Az acne, a faggyúmirigyek leggyakoribb megbetegedése, multifaktoriális etiológiájú. Összefoglalónk célja bemutatni a leggyakoribb acnéhoz társuló endokrin (nem klasszikus adrenalis hyperplasia, SAHA-, PCO- és a HAIR-AN szindróma) és autoinflammatorikus szindrómákat, ezeknek diagnosztikai és terápiás lehetőségeit. Hormonális eredetre utalhat az acne társulása hirsutizmussal, androgén alopeciával, acantosis nigricanssal, melyhez csatlakozhatnak a hiperandrogenizmus más jelei: menstruációs zavarok, infertilitás, inzulinrezisztencia, túlsúlynövekedés. A SAPHO és a PAPA szindróma az autoinflammatorikus pustulosus neutrofilikus betegségek csoportjába tartoznak. A bőrtüneteket kísérheti láz, emelkedett gyulladási markerek, oszteoartikuláris és gyulladási bélbetegségek.

Kulcsszavak:
acne - hiperandrogenizmus -
PCOS- SAHA- SAPHO- PAPA-
autoinflammatorikus - inflammasoma

SUMMARY

The acne, the most common disease of the sebaceous glands, has a multifactorial etiology. The aim of this review is to present the most common acne-associated endocrine (non-classic adrenal hyperplasia, SAHA-, PCO- and HAIR-AN) syndromes, their diagnosis and therapy. The association of acne with hirsutismus, androgenic alopecia, acantosis nigricans, shows an endocrin origin. It can be accompanied by other signs of hyperandrogenism: menstrual irregularity, infertility, insulin resistance and obesity. The review will also discuss the autoinflammatory pustular neutrophilic diseases (SAPHO and PAPA syndromes). The skin symptoms can be accompanied by fever, increased inflammatory markers, osteoarticular diseases and inflammatory bowel diseases.

Key words:
acne - hyperandrogenism - PCOS- SAHA-
SAPHO- PAPA- autoinflammatory pustular
neutrophilic diseases

Az acne a pubertáskor leggyakoribb bőrgyógyászati betegsége, melynek klinikai megjelenése legtöbbször enyhe és hónapok alatt lezajlik. Ritkábban súlyos lefolyású. Felnőttkori formája is ismert (1, 2).

Az acne etiológiája multifaktoriális. Kialakulásában fontos szerepe van a genetikai predispozíciónak, seborrhoeának, follikuláris hiperkeratózisonak és comedoképződésnek, a bőrfőra egyensúly megbomlásának, hormonhatásnak. Másrésztől külső tényezők is provokálhatják: comedogén externák, szennyeződések, gyógyszerek (1).

A felnőttkori acne, főleg nőknél, növekvő tendenciát mutat. Sok nőnél az acne fellángolása összefügg a menstruációs ciklussal (3). A felnőttkorban is megmaradó acne hátterében legtöbbször PCOS vagy más eredetű androgén túlsúly áll (2).

A hormonális eredetre utalhat az acne hirtelen megjelenése, más bőrtünettel való együttes előfordulása: hirsutismus, androgén alopecia, acantosis nigricans.

Társulhat: menstruációs zavarokkal (dysmenorrhoea, amenorrhoea), infertilitással, inzulinrezisztenciával, túlsúlynövekedéssel. Ilyenkor hiperandrogén szindrómákról beszélhetünk.

Az androgének közvetlenül befolyásolják a sebum termelést, a follikuláris hiperkeratózist. Számos vizsgálat kimutatta, hogy nőknél az acne gyakran jár magas androgén szinttel. Ugyanakkor normális szérumszint mellett is előfordulhat fokozott tesztoszteron hatás, a periférián megnövekedett számú androgén receptorok, valamint a pilosebaceus egységekben az aromatáz/5-alfa-reduktáz fokozott aktivitása következtében.

Acne előfordul inflammasoma aktiválódást mutató autoinflammatorikus kórkép részeként is, melyekből a leggyakrabban előfordulókat szintén bemutatni kívánjuk.

Levelező szerző:

e-mail: drboglarkaturke@gmail.com

Hormonális és citokinzavarok	Acneformák
Androgéntúlsúly és acne	Nem klasszikus adrenalis hyperplasia
	SAHA szindróma (seborrhoea, acne, hirsutismus, androgén alopecia)± acanthosis nigricans (SAHA-AN szindróma)
Inzulinrezisztenciával társuló hiperandrogén szindrómák	Polycystás ovarium szindróma (PCOS)
	HAIR-AN szindróma (hyperandrogenismus, inzulinrezisztencia, acanthosis nigricans szindróma)
Inflammasoma aktiválódás	SAPHO szindróma (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)
	PAPA szindróma (pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum, acne)
	PAPASH szindróma (PAPA+hidradenitis suppurativa)

1. táblázat

Leggyakoribb acneval társuló szindrómák (1, 4)

A következőkben a leggyakoribb acne szindrómákat szeretnénk ismertetni.

1. „Late-onset” adrenalis hyperplasia (CAH) – autoszomalisan recesszív betegség, ahol a 21-hidroxiláz enzim aktivitása 20-50%-ra csökken. A népesség 0,1-1%-ában fordul elő (gyakori az ashkenázi zsidó populációban). Gyermekkorban jelentkeznek a fő bőrtünetek – hirsutismus (59%) és súlyos cisztikus acne (33%), melyek terápiarezisztenciát mutatnak (5). Előfordulhat, hogy egyetlen tünetként androgén alopecia jelentkezik. A 17-hidroxi-progeszteron-szint általában emelkedett. A CAH-ban az alacsony kortizoltermelés miatt negatív feedback hatására az ACTH szint emelkedett, ami a steroid praecursorok felszaporodáshoz és mellékvese androgének termelésének növekedéséhez vezet. ACTH stimulációs (Synacten) teszttel lehet elkülöníteni a PCOS-tól, aminek klinikai tünetei nagyon hasonlóak. Kezelése alacsony dóziszú steroidokkal lehetséges (0,25 mg per os dexamethasone 3 hónap alatt acneban jelentős javulást okozott, ám a hirsutismus csak 30 hónap kezelés után javult) (1, 5, 6).

2. SAHA szindróma (seborrhoea, acne, hirsutismus, androgén alopecia). Amennyiben acanthosis nigricanssal társul, SAHA-AN szindrómának nevezzük. Fiatal-középkorú nőknél figyelhetjük meg. Hátterében állhat idiopátiás, petefészek/mellékvese eredetű hiperandrogenaemia, hiperandrogenismus (normális szérumszint mellett fokozott tesztoszterontermelés a pilosebaceus egységekben aromatáz/5-alfa-reduktáz aktivitás következtében, valamint függ az androgénreceptorok számától), továbbá hiperprolaktinémia. A diagnózis felállításához szérumban androgén-szintek (DHEA, tesztoszteron, 17-oh-progeszteron) és prolaktinszint mérése szükséges (1, 7).

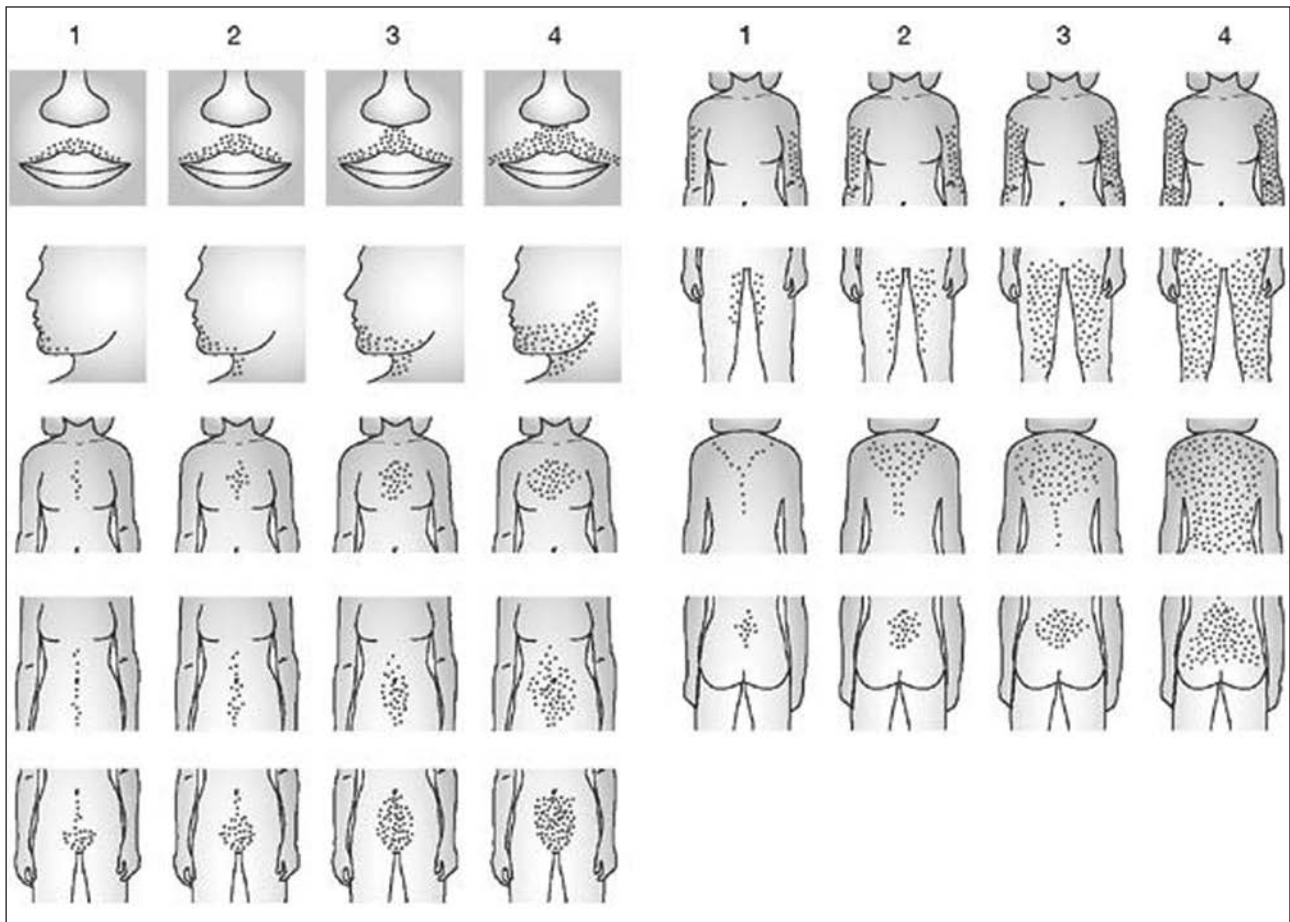
Inzulinrezisztenciával társuló szindrómák

3. Polycystás ovarium szindróma (PCOS, Stein-Leventhal-szindróma). A reprodukcióban levő nők 8-26%-nál fordul elő. Hiperandrogenizmus, menstruációs zavarok és inzulinrezisztencia jellemzi (8). Prevalenciája attól függ, hogy a 3 kritériumrendszerből (NIH 1990, Rotterdam 2003, Androgen Excess Society kritériumok 2006) melyiket használják (8). PCOS-ban az ovarium és a mellékvese is fokozott androgéntermelést mutat. Az inzulinnek serkentő hatása van a petefészkek steroid és androgéntermelésére, ugyanakkor negatívan befolyásolja az androgénszállító fehérje (SHBG) szintézisét (9). Így a szabad tesztoszteronszint megnő a periférián, kiváltva a jellegzetes hiperandrogén bőrtüneteket: hirsutismus, acne, androgén alopecia. Hirsutismus a PCOS leggyakoribb bőrtünete. Hirsutismusnak nevezzük a terminális haj megjelenését férfiakra jellemző helyen (ajkak felett, állon, elülső mellkas, linea alba, nemi szőrzet, kar, lábszár felső-belső része, hát, fenéktáj). A PCOS betegek 70-80%-ában jelentkezik. Súlyosságát a módosított Ferriman-Gallwey score határozza meg (1. ábra). A 9 testtájra egyenként 0-4 pontot adunk. Ha a score értéke 6 feletti, kórosnak számít.

Rotterdam kritériumok
1) a PCOS diagnózis kimondásához három kritériumból legalább kettő megléte szükséges:
I) Menstruációs zavar-oligomenorrhoea és/vagy anovuláció
II) Klinikai / laboratóriumi androgén túlsúly
III) Policisztás ovariumok észlelése ultrahanggal
2) Más hormonális eltérés kizárása

2. táblázat

Rotterdam kritériumok



1. ábra

Módosított Ferriman–Gallwey score

Forrás: Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism (2008) 4, 294-300

PCOS esetén az 5-alfa-reduktáz 2-es izoenzim aktivitása a szőrtüszőben fokozott, az így képződött aktív dihidrotesztoszteron hatására a vellus szőrzet terminálissá alakul. A családi és etnikai variációk genetikailag magyarázhatók az eltérő perifériás androgén szenzitivitással és az egyéni 5-alfa-reduktáz aktivitással (2).

Acne a PCOS betegek 10-34%-ában fordul elő (8). Makacs, súlyos és pubertáskor után jelentkező acne hátterében nőbetegnél gyakran PCOS áll. Ilyen esetekben a faggyúmirigyek 5-alfa-reduktáz 1-es izoenzimje mutat fokozott működést, mely megnövekedett faggyútermelést és follikuláris hiperkeratózist hoz létre.

A PCOS-t hosszútávon számos anyagcsere rendellenesség kísérheti a metabolikus szindróma részeként – inzulinrezisztencia, diabetes mellitus, centrális obezitás, hypertonia, hyperlipidaemia/dyslipidaemia, melyek fokozott szív-, érrendszeri rizikótényezők. A PCOS betegek 50-80%-a obez, 30-40%-ukat csökkent glükóztolerancia jellemzi (2., 3. ábra) (2, 20).

A PCOS kezelése az androgénprodukciónak a gátlását, a szabad tesztoszteronszint csökkentését és a follikulus szintjén az 5-alfa-reduktáz aktivitásának a csökkentését célozza.

A kombinált anticonceptívok többszörös terápiás hatással rendelkeznek – egyrészt az ováriumok szupressziója révén az androgénszint csökkentését eredményezik, másrészt az ösztrogén komponens a májban a SHBG metabolizációját serkenti, így a szabad tesztoszteronszintet csökkenti (8). A progesztin komponens gátolja az 5-alfa-reduktáz működését és az androgén



2. ábra

Acne és hirsutismus hiperandrogén szindrómás nőbetegnél (SOTE Bőrklinika beteganyaga)



3. ábra

Hirsutismus hiperandrogén szindrómás nőbetegnél
(SOTE Bőrklinika beteganyaga)

receptorokra kompetitíven hat. Legelőnyösebb antiandrogén hatása a cyproterone acetatnak van, ami progestin származék (8).

A spironolactone, ismert androsteron antagonist, gyenge antiandrogén hatással jelentkezik. Csökkenti a steroidogenezist, kompetitíven hat az androgén receptorra és az 5-alfa-reduktáz aktivitását is csökkenti. Naponta 50-100 mg dózisban mérsékeli a sebumtermelést és az acne súlyosságát. A hirsutismus kezelésére nagyobb dózis szükséges, 100-300 mg/nap.

A flutamid egy antiandrogén, kis dózisban (62,5-125 mg/nap) használva hatásos a hirsutismus és az acne kezelésében. A spironolactonet és a flutamidot is kiegészítő terápiaként használhatjuk ACO-val kombinálva. Az orális antidiabetikumok (pl. metformin) a PCOS-hoz társuló hiperinzulinémia kezelésére használatosak és csak kizárólag az acne kezelésére nem javasoltak.

A hiperinzulinémiával járó formáknál a metformin kezelés mellett nagyon fontos az életmód változtatás (fizikai aktivitás, alacsony glikémiás indexű diéta) a testsúlycsökkentéshez, valamint a metabolikus szövődmények elkerülésére (10).

4. **HAIR-AN szindróma** (hyperandrogenismus, insulinrezisztencia, acanthosis nigricans szindróma).

Az acanthosis nigricans, bár paraneopláziás tünetként is ismert, legtöbbször az inzulinrezisztencia bőrtünete, és obese betegeknel fordul elő. Az inzulin a keratinociták és fibroblastok felületén levő növekedési faktorok receptoraihoz [fibroblast growth factor (FGF)-alfa, insulin-like growth factor (IGF)-1] kötődik (11, 12).

Obese PCOS betegek 50%-ában leírták. Klinikailag szimmetrikus, szürkésbarna, hiperkeratotikus, bársonyos tapintatú plakkok a hajlatokban, főleg az axillában és a tarkótájékon (2). Kezelése nem egyszerű, topicus retinoidok, keratolitikus készítmények (urea, szalicil-

sav) eredményesek lehetnek, de irritációt okozhatnak. Orális retinoidok is csak átmeneti javulást okoznak. Obese betegeknel a testsúlycsökkentés nagyon jó hatással van (12).

Inflammasoma-aktiválódással járó acne-szindrómák

5. A **SAPHO szindróma** (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) az autoinflammatorikus betegségek csoportjába tartozik, melyek kóros inflammasoma aktiválódással járnak.

Az inflammasoma, a veleszületett immunitás komponense, egy gyulladási rendszer (NLR fehérjékből, adapter fehérjék hálózatából, kaszpáz-1-ből stb. áll), ami veszélyt jelentő szignálok (DAMP) hatására aktiválódik. Az aktiváció citokintermelést (főleg IL-1 beta és IL-18) vált ki (1).

A SAPHO szindróma az acne fulminans egy speciális formája (1). *Chamot és munkatársai* írták le 1987-ben a gyulladási válasszal járó tünetegyüttest.

Ritka szindrómáról van szó (prevalenciája kevesebb, mint 4:10000), női predomanciát mutat, bármely életkorban előfordulhat, de legjellemzőbb gyermek- és fiatal felnőttkorban (13).

Diagnosztikai kritériumait *Kahn* állította fel (3. táblázat). A diagnózist akkor is felállíthatjuk, ha az oszteoartikuláris és a bőrtünetek nem egy időben állnak fenn (14, 15).

Az ortopédiai tünetek közül leggyakoribb az elülső mellkas csontjainak (65-90%) és a gerincoszlopnak (30%) érintettsége. Felnőtteknél sacroileitis és a mandibula érintettsége még gyakori, míg gyermekeknel inkább a hosszú csontok érintettek. Ez megnyilvánulhat eritémában, duzzanatban és reggeli ízületi merevségben.

A bőrtünetek sokkal gyakrabban jelentkeznek felnőtteknél (85%), mint gyermekeknel (30%). A bőrtünetek a neutrofil pustulosos dermatosisok családjába tartoznak: 60% palmoplantar pustulosis, 25% acne conglobata/acne fulminans és a hidradenitis suppurativa (utóbbiak férfiaknel gyakoribbak). Ritkán pyoderma gangrenosum (PG) és Sweet-szindróma is társulhat. Gyulladásos laboratóriumi leletek nem jellemzőek. A betegek 10%-ában gyulladásos bélbetegséggel társul, ami általában később jelentkezik (13). A SAPHO szindróma súlyossága egyénenként változik, de a prognózis általában jó, maradandó csontdeformitások ritkán alakulnak ki.

Kahn-féle dg kritériumok	SAPHO szindróma bőrtünetei
1) multifokális osteitis ± bőrtünetek	psoriasis pustulosa
2) acut-subacut-krónikus arthritis és bőrtünet	palmoplantaris pustulosis
3) steril osteitis és bőrtünet	acne
	hidradenitis suppurativa

3. táblázat

Kahn féle kritériumok



4. ábra

Súlyos acnés bőrtünet SAPHO szindrómás betegnél
(SOTE Bőrkilínika beteganyaga)

Az ízületi érintettség kezelésére non-steroid gyulladáscsökkentőket, intraarticularis corticosteroidot és bisphosphonátokat használnak. Szisztémás steroid metotrexattal vagy azathioprinrel kombinálva egyaránt hatásos a csont és bőrpanaszokra (13).

Újabb kutatások igazolták az anti-IL-1beta (anakinra) és az anti-TNF α biológiai terápiák hatékonyságát SAPHO szindrómában. Ugyanakkor TNF α gátlók paradoxális módon pustulosus psoriasist indukálhatnak. Ezért még ezeknek a pontos funkciója a pathogenesisben nem tisztázott (16).

6. *PAPA szindróma* (pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum, acne). Az elnevezés *Lindor és kollegáitól* származik (1997). Egy ritka autosomalis domináns, monogén öröklődésmentet mutató, autoinflammatorikus szindrómáról van szó, amely a CD2-kötő fehérjét kódoló (CD2-binding protein) gént érinti. Ez a gén másnéven proline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein 1-ként (PSTPIP1) ismert. Ez a mutáció a veleszületett immunitást módosítja az IL-1 β termelésének zavarán keresztül.

Genetikai családvizsgálat változó penetranciát mutatott, ugyanabban a családban előfordulhat tünetmentes hordozó és klinikailag manifeszt PAPA szindróma (13).

Klinikailag a bőr és az ízületek aseptikus gyulladásával jár. Az ízületi panaszok már az első évtizedben jelentkeznek visszatérő monoartikuláris, steril gyulladás formájában. Leggyakrabban a könyök, a boka és a térd ízülete érintett, és maradandó ízületi destrukciót okozhatnak.

A bőrtünetek pubertáskorban jelentkeznek és felnőttkorban is fennmaradhatnak.

Súlyos nodulocysticus acne és pyoderma gangrenosum a jellemző, de előfordulhat hidradenitis suppurativa (ilyenkor PAPASH szindrómáról beszélünk) is. Az acne akár a 7. évtizedig is fennmaradhat.

A laboratóriumi paraméterek közül az emelkedett gyulladási paraméterek és a leukocytosis emelendő ki. A perifériás vérben magasabb IL-1 β és TNF α szintet mértek. *Demidowich és mtsai.* emelkedett neutrofil eredetű enzimeket mértek: neutrophil granule proteins myeloperoxidase, elastase, HNP1-3 és lactoferrin. Ezeknek

esetleg szerepe lehet majd a terápiára adott válasz követésében (17).

A szövettani kép nem tér el a nodulocysticus acne és a más okból jelentkező PG szövettanától, ahol főleg korai stádiumban látszik a neutrofil infiltráció.

A PAPA szindróma kezelésében a IL-1 β és TNF α ellenes biológiai terápiák a legeredményesebbek. Első vonalban a TNF α ellenes etanercept, adalimumab és infliximab ajánlott. Az IL-1 β -t gátló anakinrára adott válasz változó és jobban kontrollálja az ízületi panaszokat, mint a bőrtüneteket. Az acne kezelésére a biológiai terápia lokális vagy szisztémás retinoiddal kombinálható. Fontos a trauma kerülése, mivel a PG patogéniát mutat (13).

Megbeszélés

Az acne szindrómák heterogén csoportot képeznek. A háttérben gyakran áll hormonális zavar – hiperandrogenizmus, hiperinzulinémia. Újabb leírták a citokinek szerepét is acneiform tünetekkel járó autoinflammatorikus kórkepeknel.

A felnőttkori acne, főleg nőknél növekvő tendenciát mutat. *Goulden és munkatársai* 25-58 éves betegcsoporton az acne prevalenciáját nőknél 12%, férfiaknál 3%-ban állapította meg (3). Sok nőnél az acne fellángolása összefügg a menstruációs ciklussal. *Geller és mtsai.* 105 nőnél 65%-ban írta le a ciklussal való összefüggést. Ezeknek 91%-ában a tünetek a menses előtti 7 napban erősödtek és 77%-ában pedig 7 nappal a menses vége után mérséklődtek (18).

A felnőttkorban is megmaradó acne háttérben legtöbbször PCOS vagy más eredetű androgén túlsúly áll (2).

A hormonális eredetre utalhat az acne hirtelen megjelenése, más bőrtünettel való együttes előfordulása: hirsutismus, androgén alopecia, acantosis nigricans. Ezekhez társulhatnak a hiperandrogenizmus más jelei is: menstruációs zavarok (dysmenorrhoea, amenorrhoea), infertilitás, inzulinrezisztencia, testsúlynövekedés. Ilyen esetekben, valamint terápiarezisztencia esetén szükséges belgyógyászati kivizsgálás az endokrin háttér felderítésére.

Az androgének a mellékvesékben, a herékben és a petefészkekben képződnek. A bőrben az inaktív mellékvese eredetű praecursorok (dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA-sulfate (DHEA-S) és az androsztendion) átalakulása potens aktív dihidrotesztoszteronná (DHT) főleg a faggyúmirigyek szintjén történik. Ezt számos enzim katalizálja, legfontosabbak: 5 α -reductase, 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase és a 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase (4).

Az androgének közvetlenül befolyásolják a sebum termelést, a folliculáris hiperkeratózist (8).

A hiperandrogén szindrómák (leggyakoribb a PCOS) nem mindig járnak hiperandrogenaemiával (magas androgén szérumszinttel). Perifériás hiperandrogenizmus, normális szérumandrogének mellett is előfordul. Ez a pilosebaceus egységben megnőtt aromatáz és 5-alfa-reduktáz aktivitással, valamint az androgén receptorok számával magyarázható. Az 5-alfa-reduktáz felelős a tesztoszteron potens dihidrotesztoszteronná (DHT) való konvertálá-

sáért. Ennek az enzimnek 2 izoformája van: 1-es típus, ami a faggyúmirigy szintjén található, a 2-es izotípus pedig a hajfollikulusokban fordul elő. Ezeknek az izoenzimeknek az aktivitása egyénenként változó, ami magyarázza, hogy a hirsutizmus és az acne súlyossága nem azonos mértékű. A finasterid hatását főleg a 2-es izotípusra fejti ki, ezzel magyarázható a kedvező hatása androgén alopecia esetén, valamint kevésbé hatásos acne terápiájában.

Bár gyakran emelkedett az androgénszint, számos vizsgálat kimutatta, hogy az acne súlyosságával csak a serum DHEA-S függ össze, a sex-hormone binding globulin (SHBG) szint pedig fordítottan arányos (8). Ugyanakkor a normális szérum androgén szint nem zárja ki a pilosebaceus egység szintjén levő hiperandrogenizmust.

Az androgének (androsztendion, dehidroepiandroszteron és tesztoszteron) mellett a prolactinnak, az inzulinak és az IGF-nak is szerepe lehet az acne kialakulásában.

Régóta felvetették a veleszületett immunitás szerepét az acne patogenezisében (19). Acne előfordulhat számos inflammasoma aktiválódást mutató autoinflammatorikus kórkép részeként is.

Az inflammasoma egy gyulladási rendszer (NLR fehérjék, adapter fehérjék hálózata, kaspáz-1) melynek aktiválódása citokintermelést (főleg IL-1 beta és IL-18 termelődést) vált ki (1).

A SAPHO és a PAPA szindróma autoinflammatorikus neutrofil betegségek. Ezekre jellemző a bőrben a steril intraepidermalis neutrofil tartalmú microabscessusok jelenléte, valamint általános tünetek, mint láz, emelkedett gyulladási markerek, társulás oszteoartikuláris és gyulladási bélbetegségekkel (13).

TNF α ellenes etanercept, adalimumab és infliximab, valamint az IL-1 β -t gátló anakinra alkalmazásával értek eredményeket, azonban ezek mechanizmusa még nem tisztázott, és paradox módon maguk is indukálhatnak pustulosos psoriasist.

Ahogy láthatjuk, az acne nemcsak egy bőrgyógyászati betegség, hanem tünete lehet számos endokrin és autoinflammatorikus kórképnek. Erre utalhat az acne hirtelen megjelenése, terápiarezisztenciája, valamint más hiperandrogén bőrtünetekkel való társulása. Pustulosus bőrtünetek, hidradenitis suppurativa, csont-ízületi érintettség, melyhez csatlakozhatnak emelkedett szisztémás gyulladási paraméterek, gyulladási bélbetegségek, utalhatnak a háttérben álló, jóval ritkábban előforduló autoinflammatorikus kórképekre.

A belgyógyászati háttér és a társuló tünetek ismerete elengedhetetlen a megfelelő terápia kiválasztásához.

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó (2013) 55, 559-566, 734-737.
2. Essah P. A., Wickhama E. P., Nunley J. R. és mtsai.: Dermatology of androgen-related disorders. Clin Dermatol (2006) 24, 289-298.
3. Goulden V., Stables G. I., Cunliffe W. J.: Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol (1999) 41, 577-580.
4. Jayakar T., Parimalam K., Sindhu R. B.: Hormonal Acne. Expert Rev Dermatol (2013) 8(3), 225-227.
5. Trapp C. M., Oberfield S. E.: Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): An update. Steroids (2012) 77, 342-346.
6. Feldman Witchel S.: Non-classic congenital adrenal hyperplasia. Steroids (2013) 78, 747-750.
7. Orfanos C. E., Adler Y. D., Zouboulis C. C.: The SAHA syndrome. Horm. Res. (2000) 54(5-6), 251-258.
8. Sandy S. Chuan, Chang J.: Polycystic Ovary Syndrome and Acne. Skin Therapy Letter (2010) 15(10), 1-4.
9. Pasquali R., Gambineri A.: Cortisol and the Polycystic Ovary Syndrome. Expert Rev Endocrinol Metab (2012) 7(5), 555-566.
10. Petrányi Gy., Zaoura-Petrányi M.: Metforminkezelés hatása életmódbeli változtatással vagy változtatás nélkül polycisztás ovárium szindrómában. Orv Hetil (2011) 152, 628-632.
11. Saurat J.-H., Lachapelle J.-M., Lipsker D. és mtsai.: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5ème édition Masson (2009) 19, 948.
12. Burgdorf W. H. C., Plewig G., Wolff H. H. és mtsai.: Braun-Falco's Dermatology. Third edition (2009) 15, 1343-1345.
13. Naik H. B., Cowen E. W.: Autoinflammatory Pustular Neutrophilic Diseases. Dermatol Clin (2013) 31(3), 405-425.
14. Kahn M. F., Khan M. A.: The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol. (1994) 8, 333-362.
15. Song X., Sun W., Meng Z. és mtsai.: Diagnosis and treatment of SAPHO syndrome: A case report. Exp Ther Med (2014) 8(2), 419-422.
16. Colina M., Cinzia Pizzirani C., Khodeir M. és mtsai.: Dysregulation of P2X7 receptor-inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra. Rheumatology (2010) 49, 1416-1418.
17. Demidowich A. P., Freeman A. F., Kuhns D. B. és mtsai.: Genotype, Phenotype, and Clinical Course in Five Patients With PAPA Syndrome (Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne) Arthritis Rheum (2012) 64(6), 2022-2027.
18. Geller L., Rosen J., Frankel A. és mtsai.: Perimenstrual Flare of Adult Acne. J Clin Aesthet Dermatol (2014) 7(8), 30-34.
19. Koreck A., Pivarsci A., Dobozy A. és mtsai.: A veleszületett immunitás szerepe az acne patogenezisében. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2003) 79, 55-63.
20. Tomlinson J. A., Pinkney J. H., Evans P. és mtsai.: Screening for Diabetes and Cardiometabolic Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome. British Journal of diabetes and Vascular Disease (2013) 13, 115-123.

Érkezett: 2015. 06. 16.

Közlésre elfogadva: 2015. 06. 28.

Terbinafin indukálta SCLE két eset kapcsán

Terbinafine induced SCLE apropos of two cases

DR. LUKÁCS PÉTER¹, DR. KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ¹, DR. BARNA TIBOR²,
DR. MÓROCZ ISTVÁN²

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A subacut cutan lupus erythematosus (SCLE) fokozott fényérzékenységgel, disseminált anularis, papulo-squamosus bőrtünetekkel, gyakran RoSSA/SSB pozitívítással járó autoimmun bőrbetegség, melyet az esetek egyharmadában gyógyszer indukál.

A szerzők egy 51 éves, illetve egy 66 éves nőbeteg esetét mutatják be, akiknél onychomycosis miatt szisztémás terbinafin terápia indult, majd a gyógyszereszedés kezdetétől számítva kb. 1,5 hónap múlva mindkét betegnél elsősorban a fénynek kitett bőrterületeken, illetve a combokon élénkvrös, hámló felszínű plakkok, papulák alakultak ki. A klinikai kép alapján mindkét esetben felmerült gyógyszer indukálta SCLE, melyet az elvégzett szövettani vizsgálatok, immun-szerológiai eltérések is alátámasztottak. A gyógyszer elhagyása után a betegek bőrtünetei lassan, hónapok alatt regrediáltak, a fiatalabb nőbetegnél évek múlva, a tavaszi hónapokban recidiva alakult ki. Érdeklőség, hogy mindkét betegnél a későbbiekben malignus hematológiai betegség jelentkezett. Az esetismertetések a terbinafin egyik ritka bőrgyógyászati mellékhatására hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:

onychomycosis - terbinafin - subacut cutan lupus erythematosus - malignus hematológiai betegség

SUMMARY

SCLE is a photosensitive dermatosis, commonly develops in anular and papulosquamous forms. It is an autoimmune dermatosis, anti-RoSSA/SSB antibody serum levels are frequently elevated. Approximately, one-third of cases are induced by medications. The authors report cases of two women (age 51 and 66). Both patients were treated for onychomycosis with terbinafine. After 6-weeks on therapy, on sun-exposed skin surface erythematous, scaling plaques and papules developed. Clinical symptoms, histology and immunserology laboratory test results supported diagnosis of SCLE. Terbinafin therapy was ceased, and skin symptoms improved slowly in a few months. However, younger patient had a flare-up in springtime. Interestingly, later on, both patients acquired malignant lymphoproliferative disease. Our case reports focus the spotlight on a rare side effect of terbinafine therapy.

Key words:

onychomycosis - terbinafine - subacut cutan lupus erythematosus - malignant hematological disease

A subacut cutan lupus erythematosus (SCLE) autoimmun bőrbetegség, melyre jellemző a fokozott fényérzékenység, elsősorban a fénynek kitett bőrterületeken disseminált anularis vagy psoriasiform papulo-squamosus bőrtünetek jelentkezése (1). Gyakran anti-RoSSA/SSB pozitívítással jár (70-90%) (1). Az esetek egyharmada gyógyszeres eredetű, a gyógyszereszedés és az SCLE kialakulása között hónapok, néha évek telhetnek el (2).

Esetismertetés

I. beteg

Az 59 éves nőbeteg anamnézisében jobb oldali petefészek eltávolítás, Euthyrox-szal kezelt hypothyreosis szerepel. 2006. márciusában onychomycosis miatt bőrgyógyászati javaslatra szisztémás terbinafin terápia indult.

Kb. 1,5 hónap múlva a mellkason, háton, combokon konfluáló papulo-squamosus, bőrtünetek jelentkeztek (1-2. ábra). Az anamnézis és a klinikai kép alapján SCLE lehetősége merült fel. A bőrbioptizás minta szövettani vizsgálata (3. ábra) az epidermisben hyperkeratosist, a stratum granulosum degeneratioját, a basalis sejtek hydropicus degeneratioját, a basalmembrán kiszélesedését, subepidermalis bullaképződést írt le. A dermis felső rétegében oedema, a kötőszövetek basophil degeneratioja, továbbá kp. fokú perivascularis chronicus lobos beszűrődés volt észlelhető. A szöveti kép alapján a folyamat SCLE-nek megfelelt. IF vizsgálat nem történt. Rutin laborleleteiben leukopeniát (2,82 G/l), anaemiát (Hgb 105 g/l), enyhe hypokalaemiát (3,4 mmol/l) észleltünk, a We és LDH normál tartományban volt. Immun-szerológiai vizsgálata során ENA elleni antitest 20,1 U/ml, SS-A elleni antitest 75,3 U/ml volt kimutatható. Mellkasröntgenen és hasi UH-n lényeges eltérés nem volt, nőgyógyászati tumorkutatás negatív eredménnyel zárult. A kiterjedt bőrtünetek miatt szisztémás ste-

Levelező szerző:

e-mail: lukacspr@gmail.com



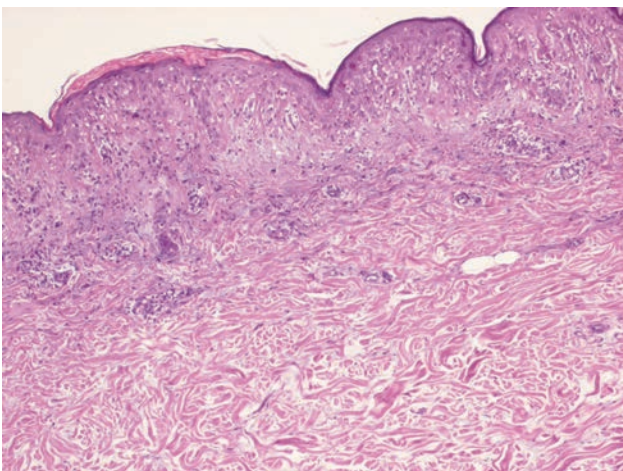
1. ábra

Terbinafin indukálta SCLE (I. beteg)
A hát közepén, felkarok feszítő felszínén konfluáló erythemás plakkok



2. ábra

Terbinafin indukálta SCLE (I. beteg)
A dekoltázs területén élénkvrös erythemás plakkok



3. ábra

Szövetteni kép (I. beteg):
az epidermisben hyperkeratosis, a basalis sejtek
hydropicus degenerációja, a basalmembrán kiszélesedése,
subepidermalis bullaképződés. HE 10x

roid terápiát állítottunk be 1 mg/tskg kezdő dózisban, melynek hatására bőrtünetei csak lassú javulást mutattak. 2006. júniusában a Medrol fokozatos leépítése mellett napi 125 mg Delagilt állítottunk be, a steroidot szeptemberben elhagytuk. Utánkövetése során egy alkalommal ileus miatti sebészeti beavatkozás történt. A tavaszi hónapokban több alkalommal az arcon és a dekoltázs területén recidíva jelentkezett, ekkor lokális externák elegendőnek bizonyultak. 2013. júniusában prurigo nodularis miatt kezeltük. 2013. augusztusában ismételt recidíva miatt jelentkezett, kontroll immunszerológiai vizsgálata során továbbra is emelkedett SS-A elleni antitest (72,4 U/ml) volt észlelhető. Rutin laborleletében jelentősen gyorsult süllyedést (75 mm/h), emelkedett Beta-globulin frakciót (38,4%) észleltünk, mely miatt hematológiai konzílium történt. Csontvelő biopszia során myeloma multiplex igazolódott. 2014. februárban a beteg csontvelő transzplantáción esett át, azóta hematológiai kezelés alatt áll.

II. beteg

A 66 éves nőbeteg kórelőzményében nagyobb betegség nem szerepel, gyógyszert rendszeresen nem szed. 2014. májusában onychomycosis miatt bőrgyógyászati javaslatra szisztémás terbinafin terápia indult. Kb. 1,5 hónap múlva a mellkason, háton összefolyó, papulo-squamosus bőrtünetek jelentkeztek (4-5. ábra). A felmerült



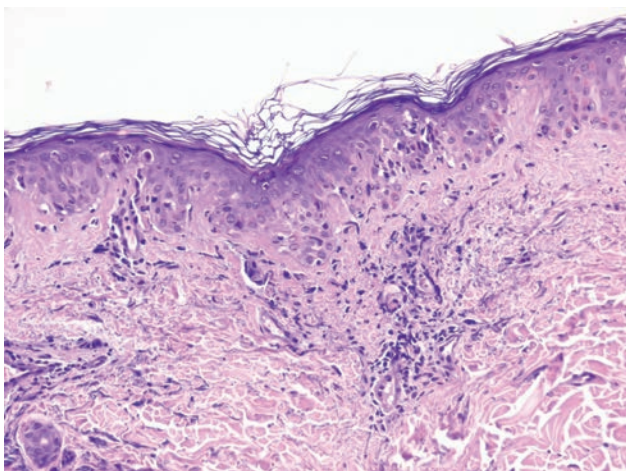
4. ábra

Terbinafin indukálta SCLE (II. beteg)
A hát közepén anularis, néhol konfluáló erythemás plakkok



5. ábra

Terbinafin indukálta SCLE (II. beteg)
A dekoltázs területén, felkarok feszítő felszínén és
epigastralisán élénkvrös,
anularis plakkok



6. ábra

Szöveti kép (II. beteg):
felszíni hyperkeratosis, elvékonyodott hám,
basalisan 1-1 sejtbén vacuolás degeneráció, kiszélesedett
basalmembrán. HE 20x

SCLE miatt próbaexcízió történt. A szöveti vizsgálat (6. ábra) a felszínen hyperkeratosis, elvékonyodott hámot, basalisan egy-egy sejtbén vacuolás degenerációt, a dermoepidermalis határon lymphocytás beszűrődést, kissé kiszélesedett basalmembránt írt le. A szöveti kép alapján a folyamat SCLE-nek megfelelt. IF vizsgálat nem történt. Rutin laborleletében enyhe anaemiát (Hgb 114 g/l), thrombocytopeniát (102 g/l), neutropeniát (33,6%), lymphocytosist (60,9%) észleltünk. Immunszerológiai leletében ANF Hep-2 granulás, ANF titer 1:5120, SS-A elleni antitest >100 U/ml, SS-B elleni antitest 16,0 U/ml volt. Mellkasröntgen és hasi UH vizsgálat negatív volt. Szisztémás steroid terápia (0,5 mg/tskg kezdő dózis) hatására bőrtünetei lassú javulást mutattak. Utánkövetése során 2014. októberben emelkedett Beta2 microglobulin (3,04 mg/L) és LDH (551 U/L) érték miatt hematológiai konzíliumot kértünk, csontvelő biopszia során LGL (large granular lymphocytic) leukémia igazolódott, gondozásba vették, jelenleg terápiát nem igényel. A steroid fokozatos elhagyása mellett napi 250 mg Delagil kezelést állítottunk be.

Megbeszélés

Az SCLE-s esetek kb. 1/3-át gyógyszer provokálja (1), több, mint 80 féle gyógyszer ritka mellékhatása lehet (7. ábra) (3, 4, 5, 6), elsőként sulfadiazin kapcsán írták le 1945-ben (7). Leggyakrabban néhány hónap, néha évek alatt alakul ki a gyógyszeres kezelés során (2). Nőknél és férfiaknál egyenlő gyakorisággal fordul elő, időseknél és a fehér populációban gyakoribb (2, 7). Minél magasabb a napi vagy kumulatív dózis, a tünetek kialakulásának esélye annál nagyobb (2). Predilekciós helyei a váll, alkar, felkar, nyak, törzs (elöl-hátul) (6, 8). Nincs pontos definíció és kritériumrendszer a diagnózis felállításához, de a következők alapján valószínű (2):

- a kiváltó gyógyszer folyamatos szedése
- legalább egy, SLE-hez hasonló tünet
- a gyógyszer elkezdése előtt nem volt lupusra jellemző tünete
- a gyógyszer elhagyása után hetek-hónapok alatt a bőrtünetek regressziója.

Gyakran jár anti-RoSSA/SSB pozitivitással, de a RoSSA és a photosensitivitás közti összefüggés nem tisztázott (9). Klinikailag, szövettanilag és immunológiailag nem különbözik az idiopathias formától (3). A gyógyszer elhagyása után javul, de később fellángolhat gyógyszereszedés nélkül is (3, 4, 5, 6), ahogy első esetünkben is láttuk. Mindkét betegünknel a gyógyszer indukálta SCLE előbb említett diagnosztikus kritériumai teljesültek.

Pathogenesise nem tisztázott, többfajta teória létezik (10) (öröklött faktorok, immunogén ágensek), függ a kiváltó ágenstől és a gyógyszer típusától. Feltételezések szerint az oxidatív gyógyszermetabolizmus abnormalitása, cytotoxicus gyógyszer metabolizmus, a thymus funkció abnormalitásai állhatnak a háttérben, de lehetséges, hogy a gyógyszer hapténként vagy agonistaként viselkedik a T sejtekkel szemben, vagy nem specifikus úton aktiválja a lymphocytákat, esetleg a gyógyszer metabolitok károsítják az immuntoleranciát. A gyógyszer maga is kiválthat autoimmunitást, a genetikailag predisponált betegeknél pedig trigger faktor lehet (3, 4, 5, 6). Ezzel magyarázható, hogy a gyógyszer elhagyása után a bőrtünetek fellángolhatnak.

Genetikai predispozíció esetén HLA-DR4, HLA-DR0301, Complement C4 null allélszerepe valószínű (2), de szerepet játszik az acetylator status (spontán lupusnál nem rizikófaktor!), az anti-histon antitestek (H2A-H2B és a DNS komplex ellen) jelenléte is (11, 12). Eseteinkben genetikai predispozícióra utaló vizsgálatok nem történtek. Bizonyos gyógyszerek (pl. procainamide, hydralazine) csökkentik a T sejtek DNS metyilációját, így LFA-1 overexpressziót okoznak, más gyógyszerek esetében anti-(ds)DNS antitestek és/vagy ANCA pozitívitas észlelhető (11, 12).

A terbinafinnak az SCLE-n kívül számos bőrgyógyászati mellékhatása lehet, például oedema/maculo-papulosus exanthema, angioedema, urticaria, SJS/TEN, szérumbetegség, AGEF, fotoszenzitivitás, Baboon sy., erythroderma, aphtosus ulceratio, stb.

Az SCLE terápíjában legfontosabb a kiváltó gyógyszer elhagyása. Elsőként választandó a chloroquine (Delagil), magasabb dózisa vagy kombinációra is szükség lehet. Súlyosabb esetben szisztémás steroid, esetleg methotrexat jön szóba (11, 12). Megfigyelések szerint a dohányosok kevésbé reagálnak a kezelésre (13). A kísérő tünetekre (arthralgia, serositis) NSAID adható, míg a bőrtünetekre lokális steroid javasolható (11, 12).

sulfadiazin	immunmoduláns szerek
ACE gátlók	lipidcsökkentők
antiarrhythmás szerek	NSAID-ok
anticonvulsiv szerek	protonpumpa gátlók
antimycoticumok (terbinafin)	sulfonylureák
antihistaminok	TNF-alfa gátlók
daganatellenes szerek	kalciumcsatorna blokkolók
béta-blokkolók	penicillaminok
diuretikumok	stb.

7. ábra

Leggyakoribb, SCLE-t provokáló gyógyszerek

Ezekon kívül hatékony lehet retinoid, azathioprin, cyclosporin, cyclophosphamide, chlorambucil, mycophenolat mofetil, leflunomid, adalimumab, rituximab, dapson, thalidomid, IVIG, sulfasalazin, INF alfa, cefuroxim, danazol, extracorporalis photophoresis is (11-12).

Betegeink első alkalommal szedtek terbinafint a szokásos dózisban, klinikai tüneteik, ill. a kórlefolyás is nagyon hasonlóak voltak. Az I. beteg hypothyreosis miatt Euthyrox terápia alatt állt, irodalmi adatot nem találtunk az Euthyrox tablettá lupus erythematosdest provokáló hatásáról. A II. beteg gyógyszert nem szedett. Az első esetben a tavaszi hónapokban többször recidíva jelentkezett. Az irodalmi adatokkal összevetve eseteinkben is 5-6 hét telt el a gyógyszeresedés kezdete és a bőrtünetek jelentkezése között. Mindketten rosszul reagáltak a kezelésre, nem volt gyors tünetmentesedés. Paraneopláziás eredet az SCLE tüneteinek megjelenésekor a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok leleteinek alapján nem merült fel.

Malignus haematológiai betegségek és SLE együttes előfordulására számos irodalmi adat létezik, azonban SCLE és myeloma multiplex, valamint leukémia, ill. lymphoma együttes előfordulásáról nem találtunk esetközlést. Az I. beteg esetében az SCLE megjelenése és a hematológiai betegség kialakulása között kb. 8 év telt el, így összefüggés nem valószínű. Mivel az SCLE paraneoplasia is lehet (14), a II. betegünkönél véletlen egybeesés mellett szorosabb összefüggés is elképzelhető, mivel bőrtüneteinek jelentkezése és a malignus hematológiai betegség diagnózisa között csak néhány hónap telt el, így a terbinafin oki szerepe mellett a leukémia sem zárható ki.

Esetismertetéseinkkel a gyakran alkalmazott terbinafin egyik ritka bőrgyógyászati mellékhatására szeretnénk felhívni a figyelmet, emellett eseteinket a hasonló klinikai kép és kórlefolyás, valamint a malignus haematológiai betegségek jelentkezése miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek.

IRODALOM

1. Grönhagen C. M., Fored C. M., Linder M. et al.: Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol* (2012) *167*, 296-305.
2. Borchers A. T., Keen C. L., Gershwin M. E.: Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci* (2007) *1108*, 166-182.
3. Srivastava M., Rencic A., Diglio G. et al.: Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* (2003) *139*, 45-49.
4. Chong B. F., Song J., Olsen N. J.: Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* (2012) *166*, 29-35.
5. Callen J. P., Hughes A. P., Kulp-Shorten C.: Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by terbinafine: a report of 5 cases. *Arch Dermatol* (2001) *137*, 1196-1198.
6. Stavropoulos P. G., Goules A. V., Avgerinou G., Katsambas A. D.: Pathogenesis of subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) *22*, 1281-1289.
7. Vasoo S.: Drug-induced lupus: an update. *Lupus* (2006) *15*, 757-761.
8. Czírják L.: Szisztémás lupus erythematosus. Klinikai immunológia. *Medicina* (2006) *139*, 156.
9. Paz M. L., González Maglio D. H., Pino M. et al.: Anti-ribonucleoproteins autoantibodies in patients with systemic autoimmune diseases. Relation with cutaneous photosensitivity. *Clin Rheumatol* (2011) *30*, 209-16.
10. Rubin R. L.: Drug-induced lupus. *Toxicology* (2005) *209*, 135-147.
11. Kuhn A., Ruland V., Bonsmann G.: Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol* (2011) *65*, e179-193.
12. Kuhn A., Ruland V., Bonsmann G.: Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol* (2011) *65*, e195-213.
13. Jewell M. L., McCauliffe D. P.: Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* (2000) *42*, 983-987.
14. Sárdy M., Marschalkó M., Somlai B. et al.: Subacute cutaneous lupus erythematosus and malignant tumor: a combined case report. *Bőrgyógy. és Vener. Szle* (1997) *73(6)*, 279-281., 283.

Érkezett: 2015. 07. 02

Közlésre elfogadva: 2015. 07. 17.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

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

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

Internet: www.derma.hu

Leader of the office: Jánosné Seress

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

Subcornealis pustulosus dermatosis (Sneddon-Wilkinson betegség)

Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease)

SCHAIG KRISZTIÁN DR.¹, HUFNÁGEL CSILLA DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.²,
KÁLMÁN ENDRE DR.², GYULAI ROLLAND DR.¹, KINYÓ ÁGNES DR.¹

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem Pathológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A *subcornealis pustulosus dermatosis* ritka, ismeretlen etiológiájú hólyagos bőrbetegség, melyre jellemző a testszerte megjelenő, félig purulens, félig szerózus benékhű, laza falú bullák kialakulása. A hólyagok felszakadása után maradt konfluáló eróziók jellegzetes annuláris vagy szerpiginózus rajzolatot alakítanak ki a beteg törzsén és a végtagok hajlító felszínén. A kórkép alapvetően benignus természetű, azonban gyakran társulnak hozzá bizonyos hematológiai, autoimmun és malignus betegségek. A prognózist az alapteregség természete határozza meg. Nincs elfogadott terápia a kezelésében, elsőként többnyire diamino-difenil szulfon jön szóba, de acitretin, PUVA és lokális szteroid hatékonyságát is köztölték már.

Kulcsszavak:

hólyagos bőrbetegség - subcornealis pustulosus dermatosis - Sneddon-Wilkinson betegség - diamino-difenil szulfon

SUMMARY

Subcorneal pustular dermatosis is a rare, blistering skin disorder of unknown etiology. It presents with disseminated flaccid half purulent-half serous blisters. The lesions coalesce into annular or serpinginous patterns, preferring the trunk and the flexural surface of extremities. Although, the disease has a benign course, it is often associated with various hematologic, autoimmune and malignant disorders. The prognosis depends on the underlying disease. There is no cure for subcorneal pustular dermatosis, mostly diaminodiphenyl sulfone is the first choice, but acitretin, PUVA, and topical steroid were also described as effective therapy.

Key words:

vesicobullous skin disease - subcorneal pustular dermatosis - Sneddon-Wilkinson disease - diaminodiphenyl sulfone

Esetismertetés

A 76 éves, jó általános állapotú nőbeteg két hete fennálló viszkető, hólyagos bőrtünetekkel került felvételre. A felvételekor a törzsön, a végtagokon lévő kiterjedt eróziói mellett számos ép hólyag is látható volt, melyek jellegzetesen félig purulens, félig szerózus (half-half blister) folyadékkal teltek voltak (1. A. és B. ábra). Az arcon és a nyálkahártyákon tünete nem volt. A bőrtünetek jelentkezése előtt két héttel tüdőgyulladás miatt amoxicillin-klavulánsav, moxifloxacin, fenoterol/ipratropium bromid, metamizol terápia kapott pulmonológiai osztályon. A távolabbi anamnézisében hipertónia, stroke szerepel. A beteg rendszeresen csak clopidogrel tartalmú gyógyszert szedett. A hólyagból történt leoltás kórokozót nem igazolt. A laboratóriumi eredményeiben emelkedett CRP (36,92 mg/l) és AST (690 IU/ml) értéket és mérsékelt anaemiát észleltünk. A máj- és vesefunkciós paraméterek normál tartományban voltak.

Szövetteni mintavétel történt, a DIF vizsgálat immunreaktáns depozíciót nem mutatott, a hematoxylin-eozin (HE) metszeten a stratum corneum alatt neutrophil granulocyták tömegeit tartalmazó subcornealis résképződés látszódt (2. ábra). Gram, Giemsa és

PAS festéssel baktériumok és gombafonalak nem voltak detektálhatók. A szövettani diagnózis *subcornealis pustulosus dermatosis*-nak felelt meg.

A további kivizsgálása során emelkedett IgG szintet észleltünk, a szérum fehérje elektroforézis emelkedett szabad kappá és lambdákönnyülánc szintet mutatott. Az immunfixálás IgG kappá típusú monoklonális paraproteint mutatott ki a gyors és a lassú gamma régióban. A vizelet összfehérje enyhén emelkedett volt, Bence-Jones protein nem volt detektálható. Az autoimmun szerológia és a HBV, HCV vírus szerológia negatív volt. A hasi ultrahang vizsgálat eltérést nem igazolt. A pneumónia után készült mellkas röntgen eltérést már nem írt le.

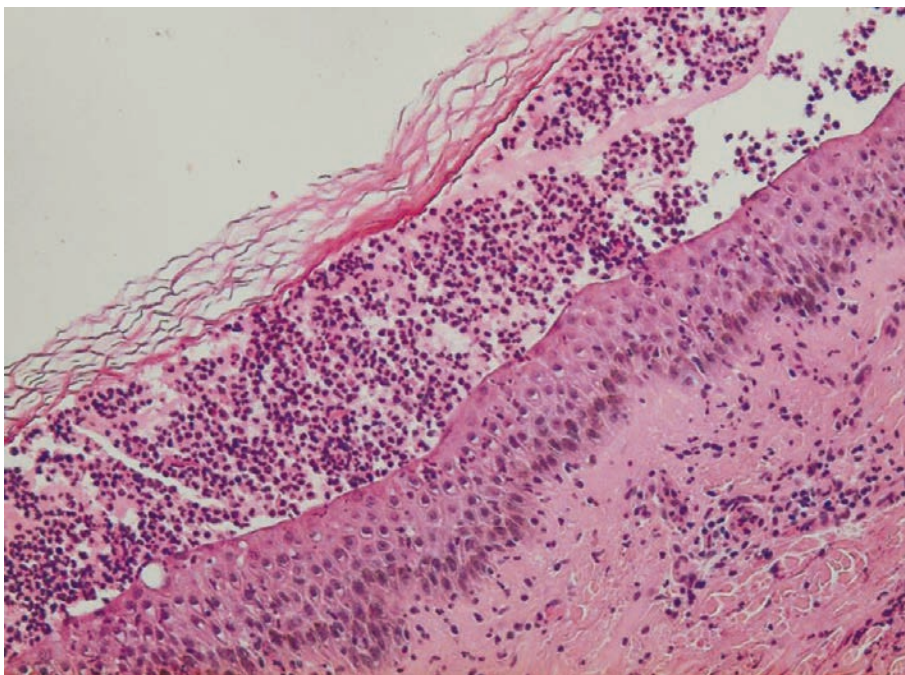
A betegnél a monoklonális IgG gammopathia miatt hematológiai konzílium történt, mely a minimális mértékű paraproteinaemia miatt terápia egyelőre nem tartott szükségesnek, obszervációt és rendszeres laborkontrollt javasolt.

Napi 2x25 mg per os diamino-difenil szulfon (Dapson) került bevezetésre, a viszketés miatt per os antihisztamin (chloropyramin) adása történt, valamint lokális szteroidot alkalmaztunk. A fenti kezelésre a tünetek gyorsan regrediáltak, 2 héttel a kezelés be-



1. ábra

A beteg törzsén számos 0,5-1 cm-es hólyag, illetve erózió (A)
A kép bal oldalán a kórképre jellegzetes tünet, egy „half-half blister” (B)



2. ábra

A szövettani képen a szaruréteg alatt jelentős granulocytagyűlem látható, alatta ép hámmal. A dermisben az erekben és azok körül nagy számban láthatók neutrophil granulocyták, melyek a str. corneum irányába vándorolnak (HE 20x)

vezetése után csak minimális maradványtünetek voltak láthatók (3. ábra). 4 hónap Dapsone kezelést követően a beteg továbbra is tünetmentes maradt. A kontroll laborokban a szérum fehérje elektroforézis a szabad kappá és lambda könnyűlánc szint jelentős csökkenését mutatta ki, bár még mindig a normál tartomány felett voltak az értékek. A paraproteinaemia mértéke továbbra is minimális volt.

Megbeszélés

A subcornealis pustulosus dermatosis ritka, krónikus lefolyású kórkép, amelyet *Sneddon és Wilkinson* írt le 1956-ban (1). Akár gyermekkorban is előfordulhat, de 40-50 év közötti nőknél leggyakoribb. Jellemző tünete a törzsön, hajlatokban, végtagok hajlító felszínén, borsínú vagy halvány erythemás alapon keletkező borsónyi, laza falú bulla, mely jellegzetesen félig purulens, félig szerózus folyadékkal telt (2, 3, 4). A hólyagok könnyen felszakadnak, a helyü-



3. ábra

Maradványtünetek két hét (A) és 4 hónap (B) diamino-difenil szulfon terápiát követően

kön képződő konfluáló eróziók annularis, szerpiginózus rajzolatot mutathatnak (2, 4). Az arc és a nyálkahártyák legtöbbször nem érintettek, a tenyér és a talp is ritkán tünetes (2). A betegség benignus természetű (3). Etiológiája nem ismert, de a tumor nekrozis faktor (TNF) alfának tulajdonítanak központi szerepet a neutrofil sejtek akkumulációjában, mivel a szérumban és a hólyagbennékben magas TNF- α szintet mértek. Emellett az interleukin 8, komplement 5a és leukotrién B4 emelkedett szintjét észlelték még a pustulabennékben (3, 4, 5).

A Sneddon-Wilkinson betegség gyakran társul pyoderma gangraenosummal, hematológiai betegségekkel (myeloma multiplex, monoklonális IgA vagy IgG gammopathia), sclerosis multiplexszel vagy szisztémás autoimmun betegségekkel (2, 3, 4, 7).

A szövettani képre a subcornealis elhelyezkedő neutrophil granulocytagyülem jellemző, spongiosis és acantholysis nélkül; korai fázisban a dermisben perivascularis neutrophil infiltratum látható. Az immunfluoreszcens vizsgálat többnyire negatív (3, 4, 5). Differenciáldiagnózis szempontjából a subcornealis hólyag-, illetve pustulaképződéssel járó betegségek jönnek szóba: autoimmun hólyagos betegségek (elsősorban IgA pemphigus, pemphigus foliaceus), bullosus impetigo, psoriasis pustulosa és AGEP különítendő el (2, 3, 4).

Az anamnézis és a fizikális vizsgálat mellett a szövettani vizsgálat és ezen belül a direkt immunfluoreszcens vizsgálat (DIF) elengedhetetlen, mivel hólyagos betegségről van szó. Ezenkívül a laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, máj-, vesefunkció, CRP, AST), pustula leoltás adhatnak támpontot a diagnózis felállításához. A társuló betegségek kizárása céljából szükség lehet még szérum és vizelet fehérje elektroforézis, immunfixáció, autoimmun szerológia, mellkas rgt, hasi UH vizsgálat elvégzésére is.

A kezelést tekintve, a betegség ritkasága miatt nagy esetszámú klinikai vizsgálatok nem történtek, ezek hiányában nincsen egyöntetű terápiás irányelv. A legtöbb esetközlés diamino-difenil szulfonnal (Dapsone) kapcsolatban van (2, 3, 4, 5). A Dapsone ajánlott dózisa 50-200 mg/nap. Általában hosszú távú kezelés szükséges, javulás 4 héten belül várható. Mellékhatásként methemoglobinaemia, hemolitikus anaemia fordulhat elő, emiatt rendszeres laboratóriumi kontroll szükséges (3, 4, 6). Hatástalanság vagy mellékhatások esetén a megfelelő terápia nagy kihívás elé állíthatja a beteg kezelőorvosát. Egyes esetekben bevált az acitretin, TNF- α gátló biológiai terápiák, PUVA, UVB és potens helyi steroid használata (3, 4, 5). Próbálkozások voltak még takalcitol, szulfapiridin, szulfametoxipiridazin, ketokonazol, tetraciklin, minociklin, E-vitamin, ciklosporin, kolhicin és mizoribin mebidrolin terá-

piával is. Fontos hangsúlyozni az esetleges társuló betegség irányába történő kivizsgálást, valamint annak kezelését, mivel sok esetben az alapbetegség kezelésével a bőrtünetek is javulást mutatnak (3).

Esetünket a kórkép ritkasága miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek. A jellegzetes klinikai és szövettani képpel rendelkező, ritka vagy ritkán felismert kórkép esetében típusos esetben - amennyiben gondolunk rá - viszonylag könnyű a diagnózis. A megfelelő terápia kiválasztása mellett a társbetegségek kivizsgálása és esetleges kezelése is fontos feladat a gyakorló bőrgyógyász számára.

IRODALOM

1. *Sneddon I. B., Wilkinson D. S.*: Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* (1956) 68, 385-394.

2. *Mühlhoff C., Megahed M.*: Therapie der Pustulosis subcornealis Sneddon Wilkinson mit Tacalcitol. *Hautarzt* (2009) 60, 369-370.
3. *Cheng S., Edmonds E., Ben-Gashir M. és mtsai.*: Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin. Exp. Dermatol* (2008) 33(3), 229-233.
4. *Reed J., Wilkinson J.*: Subcorneal pustular dermatosis. *Clin Dermatol* (2000) 18, 301-313.
5. *Bordignon M., Zattra E., Montesco M. C. és mtsai.*: Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) with absence of desmoglein 1 and 3 antibodies: case report and literature review. *Am J Clin Dermatol* (2008) 9(1), 51-5.
6. *Wozel G., Blasum C.*: Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* (2014) 306, 103-124.
7. *Bölcseki L., Sándor H., Hunyadi J. és mtsai.*: Subcorneal pustular dermatosis and IgA multiple myeloma. *J Dermatol* (1992) 19, 626-628.

Érkezett: 2015. 08. 24.

Közésre elfogadva: 2015. 08. 31.

Hazai hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap
2014. évi Nívódíját
az alábbi közleményeknek ítélte:

Legjobb összefoglaló közlemény

Pónyai Györgyi dr., Diczig Brigitte dr., Németh Ilona, Temesvári Erzsébet dr.:
Adatok, tendenciák és elméletek a parafenilén-diamin szenzibilizációról
(90. évf. 2014/1. szám 17-23.)

Legjobb kazuisztika

*Rózsa Annamária dr., Mojzes Jenő dr., Kálmán Endre dr.,
Szomor Árpád dr., Kovács L. András dr.,
Várszegi Dalma dr., Battyáni Zita dr.:*
Primer cutan anaplasiás CD30+ nagysejtes lymphoma kóreset
(90. évf. 2014/2. szám 48-51.)

Legjobb kísérletes munka

*Nagy Nikoletta dr., Farkas Katalin, Tripolszki Kornélia,
Sulák Adrienn, Kemény Lajos dr., Széll Márta dr.:*
A cylindromatosis gén mutációi által okozott genodermatosisok
(90. évf. 2014/5. szám 185-193.)

Legjobb terápiás közlemény

*Gellén Emese dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.,
Emri Gabriella dr., Horkay Irén dr.:*
Lokális PUVA kezelés a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán 2004-2009 között
(90. évf. 2014/1. szám 30-34.)

Primer cutan diffúz nagy B sejtes lymphoma, leg type esete

A case of primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type

KOLLER ÁGNES HANNA DR.¹, KOVÁCS L. ANDRÁS DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.²,
KÁLMÁN ENDRE DR.², CSERE TIBOR DR.³, KOSZTOLÁNYI SZABOLCS DR.⁴,
GYULAI ROLLAND DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem Bőr, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,
Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézet², Onkológiai Intézet³, I. Belgyógyászati Klinika
Haematológiai Részleg⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 78 éves nőbeteg esetét mutatják be, aki 2014. júniusában jelentkezett klinikánkon pár hónapja fennálló bőrtünetei miatt. Észleléskor a bal lábfej mediális felszínén, valamint a talp szélén kemény tapintatú, vöröses, lilás tumorok helyezkedtek el. Szöveti vizsgálat során a dermist kitöltő, éretlen lymphoid elemekből álló diffúz, nodularitást nem mutató infiltratio volt látható. A daganatsejtek centroblast-szerű morfológiával rendelkeztek az infiltrátumon belül elszórtan, mérsékelt számban eosinophil sejtek voltak észlelhetők. Az immunhisztokémiai vizsgálatok CD20 pozitivitást, CD30 és CyclinD1 negativitást igazoltak. Mindezek alapján cutan diffúz nagy B sejtes malignus lymphoma leg type variánsának diagnózisa volt felállítható. A képzővizsgálatok, a perifériás vérkenet és a flow-cytometriás vizsgálatok szisztematizációra utaló eltérést nem mutattak. A beteg a lehetséges terápiás lehetőségek közül csak a sugárterápiába egyezett bele, mely hatására tünetei rövid ideig teljes mértékben regredáltak. Ezt követően 1 hónap elteltével kiújulás, disszemináció miatt R-CHOP kezelésben részesült. Szövődmények, illetve a szisztémás disszemináció végül exitushoz vezettek. A szerzők az eset bemutatása révén ismertetik a diffúz nagy B sejtes lymphomák egy ritka, rossz prognózisú variánsát, amely elsősorban időseket érint.

Kulcsszavak:
primer cutan B sejtes lymphoma -
sugárterápia - R-CHOP - leg type

SUMMARY

The authors report a case of a 78-year-old female patient, who presented with a 3-month history of skin lesions. Physical examination revealed three reddish-violaceous plaques localized on the medial aspect of the left foot. Histological examination showed a dense dermal infiltrate consisting of immature lymphoid cells. Most tumor cells depicted morphological features characteristic of centroblasts. Immunohistochemical stains showed strong positivity for CD20 and bcl2, supporting the diagnosis of cutaneous diffuse large B cell lymphoma leg type. Complete clinical, laboratory and radiological workup was done with negative results for systemic involvement. Initially, radiotherapy was introduced as the patient did not agree to chemotherapy. Complete clearance of the skin lesions was achieved. However, one month later, the patient presented with a relapse, and R-CHOP chemotherapy regimen (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) was started. Nevertheless, treatment complications and further dissemination of the disease led to the death of the patient. The authors briefly discuss the available data on the management of this rare variant of cutaneous B cell lymphomas.

Key words:
primary cutaneous B cell lymphoma -
radiation therapy - R-CHOP - leg type

A primer cutan diffúz nagy B sejtes lymphoma leg type variánsa jól körülhatárolt entitás a B sejtes lymphomák között. A betegség elsősorban idős korban jelentkezik, és nőknél gyakoribb. Klinikai megjelenését általában egy-, ritkábban kétoldali, szoliter vagy gyakran multiplex, gyorsan növekvő plakkok vagy tumorok jellemzik. Rossz

prognózisú betegség a gyakori relapsusok, illetve az időskor miatt. Napjainkban a rosszabb lefolyású esetek hátterében a MYD88 L265P mutáció magasabb prevalenciáját azonosították (1). Differenciáldiagnosztikai szempontból a kórképet az alsó végtag gyulladáshoz és fekélyképződéshez járó elváltozásaitól kell elkülöníteni. A kórkép kezelé-

Levelező szerző: Dr. Koller Ágnes Hanna
e-mail: kollerragnes@yahoo.com

sében az elsődleges választandó kezelés az immun-kemoterápia, mely szükség esetén sugárterápiával kiegészíthető. Szoliter elváltozás jelenlétekor, ha a betegnél a kemoterápia valamely okból kontraindikált (pl. súlyos komorbiditás), sugárterápia vagy sebészeti beavatkozás önmagában megengedhető terápiás választás (2).

Esetismertetés

A 77 éves nőbeteg anamnézisében hipertónia, hipotireózis, 2-es típusú, inzulinnal kezelt diabetes mellitus, pulmonális embólia, valamint 7 éve colon adenocarcinoma miatt bal oldali hemicolectomia, majd ezt követő adjuváns kemoterápia szerepel.

2014. júniusában jelentkezett klinikánk ambulanciáján 3 hónapja fennálló, bal lábfej mediális részén, talpra is terjedő bőrtünetek kezelése céljából. A bőrelváltozás panaszt nem okozott. Fizikális vizsgálatkor a bal lábfej mediális felszínén, a talp szélén egy 60x55 mm-es, ettől sarok felé esően 20 mm-es átmérőjű, alatta 20x10 mm-es kemény tapintatú, vörösés-livid, tömött plakkokat észleltünk (1. ábra).

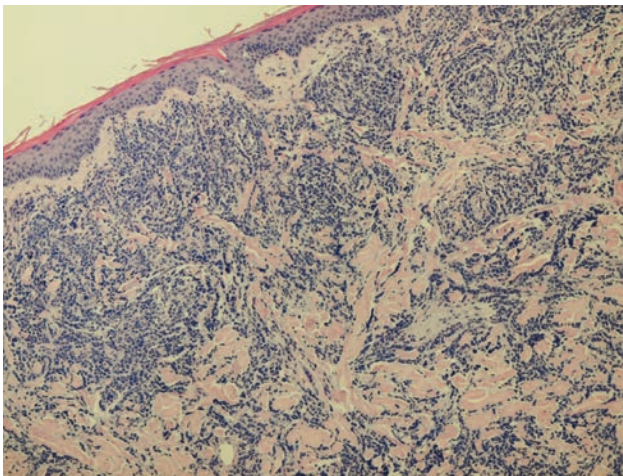


1. ábra

Bal lábfej mediális felszínén vörösés-livid, tömött plakkok

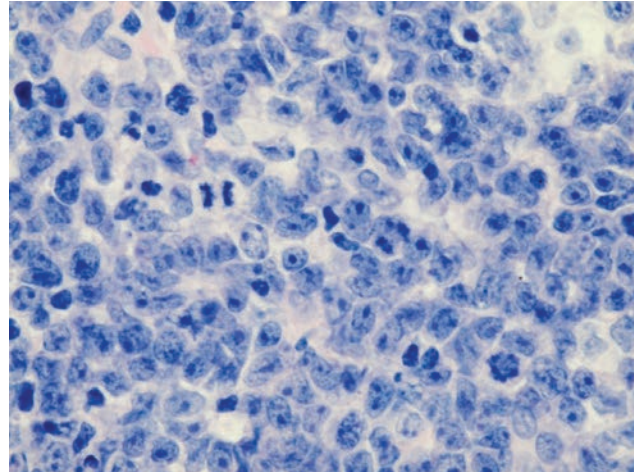
Differenciáldiagnosztikai szempontból felmerült cutan lymphoma, Kaposi sarcoma, valamint sarcoidosis lehetősége. A pontos diagnózis tisztázása céljából az elváltozásból próbaexcízió történt.

A szövettani vizsgálat hematoxilin-eozinnal festett metszeteken megtartott epidermist, alatta hámtól vékony határzónával elválasztva a dermist kitöltő, már fenti rétegben is dens, a mély irányban még sejtűsabbá váló, éretlen lymphoid elemekből álló, diffúz jellegű, nodularitást nem mutató infiltrációt írt le. A daganatsejtek centroblast-



2a. ábra

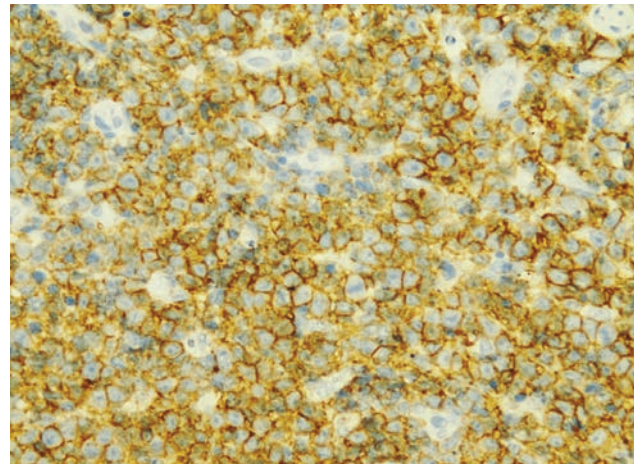
Subcutis, dermist infiltráló tumorsejtek (HE 4x)



2b. ábra

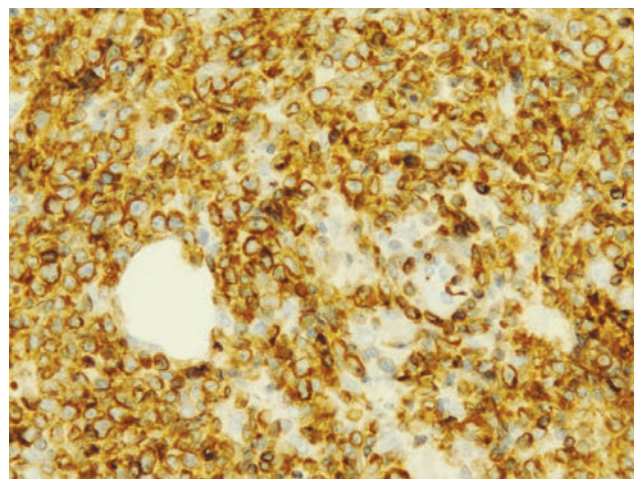
Polymorph, nagyméretű tumorsejtek (HE 40x)

szerű morfológiával rendelkeztek, magas mitotikus aktivitással. Az infiltráción belül elszórta, mérsékelt számban eosinophil sejtek voltak láthatóak (2a-b. ábra). Immunhisztokémiai vizsgálattal a tumorsejtek szelektív CD20 membrán pozitivitása, bcl-2 pozitivitása volt látható, CD3, CD30, bcl-6 reakciók negatívak voltak (3a-b. ábra).



3a. ábra

Tumor sejtek CD20 membrán pozitivitása (20x)



3b. ábra

Tumor sejtek Bcl-2 pozitivitása (40x)

Az eredmények alapján a primer cutan diffúz nagy B sejtes lymphoma leg type diagnózis volt felállítható.

A betegnél a B tünetek (láz, éjszakai izzadás, fogyás) hiányoztak. Fizikálisan megnagyobbodott máj, lép, kóros nyirokcsomó duzzanat nem volt tapintható. Laboratóriumi vizsgálati eredményeiben (vérkép, ionok, vese-, és májfunkció, LDH, We, általános vizelet) kóros eltérést nem észleltünk.

Mellkas-, hasi CT tüdő- vagy májmetasztázisra gyanús eltérést nem azonosított. A mediastinumban egy-egy, a normál nagyságot 1-2 mm-rel meghaladó nyirokcsomó volt látható, inguinálisan reaktív nyirokcsomók voltak észlelhetők. Lágyszövet ultrahang mindkét oldalon inguinálisan néhány, 1-2 cm-es legnagyobb nagyságú, 5-9 mm hilusi átmérőjű, echoszegény corticalissal körbevett, echodus hilusú, megtartott vaszkularizációjú lymphoglandulát ábrázolt.

Perifériás vérkenetben arányaiban megtartott vérkép mutatkozott, lymphocytosis, éretlen lymphoid sejtek nélkül. Flow citometriás vizsgálat során mindössze 0,5%-nyi CD19 és CD20+ B sejt volt azonosítható, melyek jelentősebb CD10 co-expresszióval nem rendelkeztek, felszíni könnyűláncok vizsgálata kapcsán zömében poliklonálisak, részben könnyűlánc pozitívak voltak. Csontvelő biopszia normálisan kiértékelhető sejtet mutatott. A beteg TNM stádium beosztása ekkor T2aN0M0 volt.

A betegnél az onkoteam immun-kemoterápia (R-CHOP) bevezetését javasolta, melyet a beteg akkor nem vállalt. Tekintettel a beteg döntésére, valamint a léziók kis kiterjedtségére sugárterápia mellett döntöttünk. A beteg ezt követően 2 Gy frakciókkal, összesen 40 Gy TeCo besugárzásban részesült. A kezelés 3. hetében akut radio-dermatitis alakult ki (4. ábra), mely lokális kezelés mellett szanálódott.

A sugárterápia befejezését követően 1 hónappal a bőrtünetek teljes regresszióját észleltük (5a-c. ábra), azonban a kontroll vizsgálat során a beteg jelezte, hogy a bal lába dagad. Fizikálisan a bal inguinális hajlatban cseresznyéni tapintható nyirokcsomót, kissé oedemásabb lábfejet észleltünk. Hasi, inguinális és popliteális ultrahang készült, mely popliteálisan az arteria popliteát körbeölelő 6x3x5 cm



4. ábra

Sugárterápia okozta radio-dermatitis

nagyságú nyirokcsomó konglomeratumot, bal oldalon inguinálisan több 5-10 mm-es reaktívnek imponáló nyirokcsomót írt le, hasi szervekben kóros nem volt látható. A lelet alapján az alapbetegség disszeminációja merült fel, ezért a beteget a PTE KK I. Belgyógyászati Klinika Hematológiai részlegére irányítottuk további ellátás céljából. PET-CT vizsgálat történt, mely a kismedencében bal oldalon 50x60 mm-es térfoglaló folyamatot, mindkét felkaron, a bal alsó végtagon és a törzsön több helyen, részben subcutisban, részben izomban elhelyezkedő patológiás léziókat, a bal parotis régióban és bal oldalon inguinálisan patológiás nyirokcsomókat véleményezett. A leírt elváltozások lymphoma manifesztációjának gyanúját vetették fel, bár az anamnesztikus adatok ismeretében a kismedencei elváltozás esetében a colon tumor recidívájának lehetősége sem volt kizárható.



5a-c. ábra

Sugárterápia utáni állapot, bőrtünetek regressziója látható

A Hematológiai Részlegen R-CHOP (Rituximab, Cylophosphamide, Doxorubicin Hydrochloride, Oncovin (Vincristine Sulfate), Prednisolone) kezelés került beállításra protokoll szerint, 3 hetente ismételve. Az első ciklus kapcsán mérsékelt emelkedett hyperglycaemia kívül egyéb lényegi mellékhatás, vérképi eltérés nem jelentkezett. Allopurinol, valamint thrombosis profilaxisra enoxaparin injekcióval látták el. A 2. és 3. ciklus terápia eseménytelenül zajlott. A 4. ciklus végén, vérvételt követően epileptiform roszszullét jelentkezett. Natív és kontrasztanyagok koponya CT vizsgálat metasztázisra utaló képletet nem igazolt. Az 5. ciklus során hetek óta progrediáló, bal oldali térdfájdalmat panaszolt, labor eredményeiben jelentős gyorsult süllyedést (87 mm/h), minimálisan emelkedett CRP-t (7,1 mg/l), lassan fokozódó anaemiát (vvt. 3,14 T/l, Hgb 104 g/L, Htk 31,9 %) észleltek, ez utóbbi miatt két egység vértranszfúziót kapott. Térdrontgen vizsgálata diszkrét arthritikus eltérést tárt fel. Non-steroid fájdalomcsillapító mellett panasza jelentősen csökkent. Gyengeség, fáradékonyság miatt echocardiografia történt negatív eredménnyel. 2015. februárban, az 5. ciklus után, állapotfelmérés céljából, staging vizsgálatok történtek (hasi ultrahang; mellkasi, hasi, kismencedei, koponya CT vizsgálat), melyek a mellkasban, hasban és kismencedében patológias nyirokcsomót, intracranialis tumor progresszióra utaló elváltozást nem írtak le, a betegség komplett remisszióját véleményezték.

A 6. ciklus kemoterápiát fogyás, lázas állapot, nyelési nehezítettség, dysarthria, anemizálás miatt halasztották. Gastroscopia a dysphagia háttérben motilitás zavart írt le, colonoscopián novum nem ábrázolódott, fül-orr-gégészeten organikus elváltozást nem észleltek. Neurológiai konzílium során panaszainak háttérben meningeális infiltráció/carcinomatosis valószínűsége merült fel. Koponya MR negatív volt, viszont a liquor citológiai vizsgálat nagy mennyiségű CD20 pozitív B sejtet igazolt, ami a felvetett diagnózist alátámasztotta. Dysphagiás, valamint dysarthriás tünetek fokozódása miatt intratechalis kemoterápiát indítottak. Hospitalizációja 12. napján globális légzési elégtelenség jelentkezett. A beteg intenzív osztályra került, ahol állapota fokozatosan rosszabbodott, és az intenzív osztályos kezelés második napján exitált.

Megbeszélés

A primer cutan lymphomák a non-Hodgkin lymphomák (NHL) heterogén, extranodális csoportját alkotják. A cutan lymphoma diagnózisa akkor állítható fel, ha a bőrön kívül egyéb szövetben vagy szervben malignus sejtek nem detektálhatóak. Az Egyesült Államokban a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) regiszter adatai szerint a cutan lymphomák eseteknek közel egynegyede cutan B sejtes lymphoma, melynek előfordulása növekvő gyakoriságot mutat. Jelenleg 3,1 eset jut 1 millió lakosra, és elsősorban 60 év feletti populációban fordul elő (3).

A jelenleg érvényben levő 2008-as WHO-EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) beosztás szerint a primer cutan B sejtes lymphomák négy fő csoportba sorolhatóak: primer cutan folliculus centrum lymphoma (PCFCL), primer cutan diffúz nagy B sejtes lymphoma, leg type (PCDLBCL-LT), primer cutan marginális zóna lymphoma (PCMZL) és a negyedik csoportba pedig (PCDLBCL, other) az egyéb, az előbbi három csoportba nem sorolható esetek, mint például az intravasculáris nagy B sejtes lymphoma, valamint az idősek EBV-asszociált nagy B sejtes lymphomája kerül (4, 5, 6). A leggyakoribb primer cutan B sejtes lymphomák jellemzőit az 1. számú táblázatban tüntettük fel.

A primer cutan diffúz nagy B sejtes lymphoma leg type elsősorban idős korban jelentkezik, és nőknél gyakoribb.

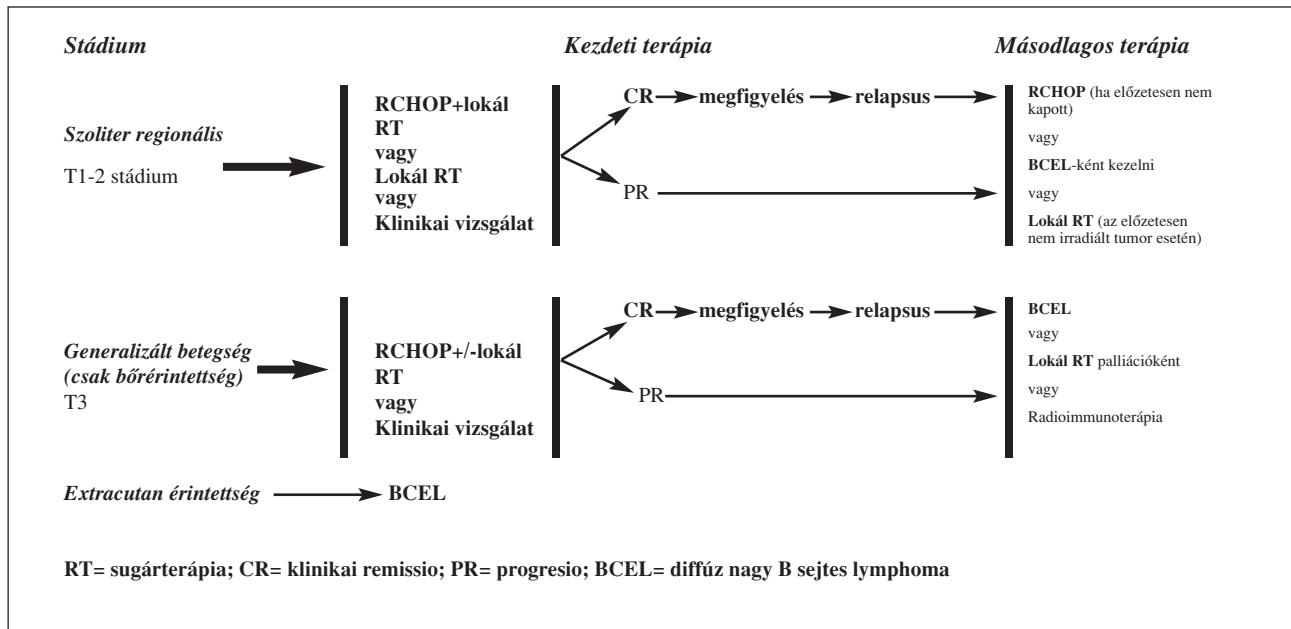
	MFZ	FL	CDLBCL-LT
Klinikai jellegzetességek	<ul style="list-style-type: none"> – fiatal, középkorú felnőtt, – szoliter vagy multiplex plakkok/tumorok az alsó végtagon – gyakori cutan kiújulás, – néha asszociált <i>Borrelia burgdorferi</i> fertőzéshez, – extracutan érintettség ritka 	<ul style="list-style-type: none"> – felnőttek, – szoliter tumorok vagy tumortömegek a fejen, törzsen, – 20% cutan kiújulás, – 5-10% extracutan érintettség 	<ul style="list-style-type: none"> – szoliter vagy multiplex nodulusok, tumorok az alsó végtagon (> 70%), ritka esetben egyéb testtájakon – gyakori cutan kiújulás – gyakori extracutan szóródás
Szövettan	<ul style="list-style-type: none"> – diffúz vagy foltos kis B sejtes infiltratum – érinti marginális zóna sejtjeit (centrocyte-like) lymphoplasmocytoid és plazma sejteket 	<ul style="list-style-type: none"> – folliculus, vagy/és diffúz infiltratum – centrocyta és centroblast érintettség 	<ul style="list-style-type: none"> – monomorph centroblast és immunoblast infiltrátum predominancia
IHC	CD79a+, Bcl-2+, Bcl-6-, CD10-, cyclin D1-, CD5-	CD20+, CD79a+, Bcl-2-, Bcl-6+, MUM1-, CD10+	CD20+, CD79a+, Bcl6+/-, CD10-, Bcl-2+, MUM-1+
Genetika	50%,60%-ban IgH klonális átrendeződés	IgH klonális átrendeződés t (14;18) hiány	a legtöbb esetben IgH klonális átrendeződés t (9;21)
Kezelés	RT, sebészet, IFN-alfa, rituximab, <ul style="list-style-type: none"> – szisztémás kemoterápia generalizált léziók, extracutan érintettség esetén (CHOP, R-CHOP) 	<ul style="list-style-type: none"> – RT, sebészet, INF-alfa, rituximab, – szisztémás kemoterápia generalizált léziók, extracutan érintettség esetén (CHOP, R-CHOP) 	<ul style="list-style-type: none"> – RT szoliter léziók esetén – polykemoterápia: CHOP, R-CHOP – rituximab
5 éves túlélési esély	>95%	>95%	<50%

Forrás: Willemze és mtsai. (5) és Cerroni (35) és mtsai.

Rövidítések: FL, folliculus lymphoma; INF-alfa, interferon alfa; IgH, immunoglobulin H; IHC, immunhisztokémia; CDLBCL-LT, cutan diffúz nagy B sejtes lymphoma leg típus; MZL, marginális zóna lymphoma; RT, sugárterápia.

1. táblázat

A primer cutan B sejtes lymphomák leggyakoribb jellemzői



6. ábra

PCDLBL-leg type terápia ellátása az NCCN guideline alapján

A kórképre jellemző a gyorsan progrediáló vörös-kékes-livid nodusok, tumorok megjelenése az alsó végtagokon (7, 8, 9, 10, 11). *Massone és mtsai.* atípusos megjelenésű eseteket is közöltek, ahol a bőrtünetek anularis elrendeződésű, enyhén infiltrált plakkokból álltak relatíve hosszú anamnézissel (12). Az esetek 10-15%-ában a tünetek az alsó végtagokon kívül egyéb testrészeket is érinthetnek (8, 13, 14), valamint a betegségben a későbbi extracutan disszemináció megjelenése is gyakori (8, 15). Áttéteket leggyakrabban a nyirokcsomókba, a csontvelőbe és a központi idegrendszerbe ad (13). A PCDLBCL-LT az összes cutan lymphomák 1-4%-át képviseli (14, 15), és az 5 éves túlélés kevesebb, mint 50% (15, 16).

Ezzel szemben a PCFCL és a PCMZL gyakoribb megbetegedés, és a fiatalabb korosztályt érinti. A bőrtünetek elsősorban a fejen és a törzsön jelentkeznek, a betegség lassú progressziót mutat és lényegesen jobb prognózissal (17).

A PCDLBCL-LT etiológiája nem tisztázott. Egyes közlemények *Borrelia burgdorferi*, HHV-6, HHV-8 infekcióhoz társult neoplasztikus B sejt lymphoma esetekről is beszámolnak (18, 19, 20).

A PCDLBCL-LT szövettani képét a diffúz, lapszerűen elhelyezkedő monoton centroblast és immunoblastos infiltratum jellemzi, mely az epidermist megkíméli (epidermotropizmus nélküli), de a dermisben és a bőr alatti szövetekben gyakran mélyre terjed. A neoplasztikus sejtek B sejt markereket expresszálnak (CD12, C19, CD20, CD22, CD79a) és erős Bcl-2 pozitivitást mutatnak (8, 12), de nem asszociáltak t(14;18) kromoszóma transzlokációval. A legtöbb esetben a tumorsejtek MUM-1/ IRF-4 és bcl-6 pozitívak, CD10 negatívak és egy aktivált B sejthez hasonló genetikai profiljuk van (21). Nemrégiben a MYD88 L265P mutációt írták le elsősorban rövidebb túlélést mutató esetekben (1).

A diagnózis felállításának kulcsfontosságú tényezője a szövettani vizsgálat és az immunhisztokémiai festés. A betegség kórlefordását negatívan befolyásolják a következő tényezők: fiatalabb korban való megjelenés, kifelélyesedés, pozitív festődés multiple myeloma oncogen (MUM) 1-re és bcl-2-re (22). Jó prognosztikai tényező a bcl-6 expresszió (23). *Grange és mtsai.* 60 PCDLBCL-LT-val diagnosztizált beteg anyagának retrospektív felmérését végezték klinikopatológiai jellemzők és prognosztikai faktorok pontosabb meghatározása céljából. Tanulmányukban a legerősebb negatív prognosztikai faktornak a lábön való lokalizáció bizonyult, ezt követte a multiplex tünetek jelenléte (7).

Differenciáldiagnosztikai szempontból a PCDLBCL-LT elkülönítendő a cutan érintettségű szisztémás diffúz nagysejt non-Hodgkin lymphomától, a végtag fekélyképződéssel járó, valamint gyulladásos megbetegedéseitől (pl. morphea gyulladásos szakasza, lupus erythematosus, erythema gyratum, lepra, gyógyszer okozta bőrreakció). Atípusos plakkos formák elkülönítendők sarcoidosistól, erythema annulare centrifugumtól, necrobiosis lipoidicatól, granuloma annularétól. Endemiás területeken *Borrelia burgdorferi* fertőzés okozta erythema chronicum migrans is felmerül, mint differenciáldiagnózis (12).

Betegünket a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) irányelvek alapján kezeltük (2). A guideline alapján, amennyiben a betegség a bőrre lokalizált, a PCDLBCL-LT első vonalbeli kezelése stádiumtól függetlenül rituximabbal kiegészített polikemoterápia (R-CHOP), mely szükség esetén még sugárterápiával kombinálható (6. ábra). A Rituximab a CD20 antigént célzó chimera eger-humán immunoglobulin-G antitest, amely megtalálható normál, valamint neoplasztikus B sejteken is. In vitro körülmények között a rituximab a lymphoma B sejtek lízisét okozza sejt mediált citotoxicitás, komplement akti-

váció, direkt apoptózis beindítása által. Érzékenyíti a sejteket az egyéb kemoterápiás szerek citotoxikus hatására (24), valamint T sejtek antigén specifikus válaszát indukálja immunizációs mechanizmusok által (25). Sikeres alkalmazása ismert B sejtés NHL esetében, mint monoterápia, vagy polikemoterápiával társítva (26). Alkalmazása főleg intravénásan történik, de intralézionális alkalmazást is leírtak, mint kevésbé agresszív módszert idős betegek esetében (27, 28). Az utóbbi időben számos eset számolt be rituximab monoterápiában történő alkalmazásáról, mely különösebb mellékhatásokkal nem járt, azonban a kezdeti jó terápiás válasz ellenére gyakori volt a betegség kiújulása és progressziója (29, 30).

Lokalizált, szoliter, kis kiterjedésű bőrtünet esetén, ha a betegnél társbetegség esetén a kemoterápia kontraindikált, sugár vagy sebészeti terápia is elfogadható lehet (2).

Napjainkban számos klinikai vizsgálat folyik különböző biológiai terápiák hatékonyságának megítélése céljából. A korábban említett MYD88 mutáció az NF- κ B útvonal aktiválásához vezet, és ennek ismerete célzott terápiás célpontot jelenthet a jövőben (31). Jelenleg klinikai vizsgálatok keretében a következő szerek érhetőek el: interferon gamma gen transfer-TG1042, intralesionalis TG1042 (32), lenalidomide (CD80 és CD40-et megcélzó, myeloma multiplex kezelésében használt vegyület) (33), aurora kinase inhibitorok (bcl-6-on keresztül hat) (33), lumilixumab (anti-CD23), ofatumumab (immunglobulin G1, CD20 egyedi epitopját megcélzó antitest), dacetuzumab (anti-CD40) (34).

Az általunk ismert beteg bőrtünetei kis kiterjedésűek voltak, egy régióra lokalizálódtak, észleléskor laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok kórosat nem jeleztek. Tekintettel ezekre a paraméterekre, valamint a beteg társbetegségeire és, hogy a kemoterápiát a diagnózis felállításakor nem kívánta igénybe venni, sugárterápiát indítottunk. A sugárterápia lokalizált formák esetében a guideline-ok alapján megkísérelhető. Betegünknel a kezelés hatására a bőrtünetek teljes regressziója következett be, azonban rövid időn belül nyirokcsomó manifesztáció alakult ki, és standard R-CHOP kombinációs terápia került bevezetésre. Jelenleg a PCDLBL-LT kezelésben a R-CHOP sémán kívül más elfogadott terápia nincs. Remélhetőleg a jövőben, a különböző target/biológiai terápiás szereket alkalmazó klinikai vizsgálatok eredményei ebben változást idéznek elő.

Esetünkkel arra kívántuk felhívni a figyelmet, hogy a PCDLBL-LT egy igen agresszív lefolyású megbetegedés, abban az esetben is, ha a bőrtünetek kiterjedése minimális. Kezelésében a bőrtünetek kiterjedtségétől függetlenül az elsődlegesen választandó terápia a szisztémás immunkemoterápia.

IRODALOM

1. *Pham-Ledard A., Beylot-Barry M., Barbe C. és mtsai.*: High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L165P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol* (2014) *150*(11), 1173-1179.
2. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, www.nccn.org web site.

3. *Bradford P. T., Devesa S. S., Andersom W. F. és mtsai.*: Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population based study of 3884 cases. *Blood* (2009); *113*, 5064-5073.
4. *Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. és mtsai.*: WHO Classification of Tumour of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, (2008).
5. *Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. és mtsai.*: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* (2005) *105*, 3768-3785.
6. *Paulli M., Lucioni M., Maffi A. és mtsai.*: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCDLBCL), leg-type and other: an update on morphology and treatment. *G Ital Dermatol Venereol* (2012) *147*(6), 589-602.
7. *Grange F., Beylot-Barry M., Courville P. és mtsai.*: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* (2007) *143*, 1144-1150.
8. *Senff N. J., Hoefnagel J. J., Jansen P. M. és mtsai.*: Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and indentifications of prognostic markers. *J Clin Oncol* (2007) *25*, 1581-1587.
9. *Cerroni L.*: Cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. In: Cerroni L, ed. *An illustrated guide to skin lymphoma*. 4th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing; (2014) 220-231.
10. *Schneider T., Molnár Zs., Deák B. és mtsai.*: Diffúz nagy B sejtés lymphomák immunkemoterápiás kezelésével elért eredményeink. *Orv Hetil* (2009) *150*(44), 2019-2026.
11. *Zubonyai C., Battyáni Z., Kollár B. és mtsai.*: Primér cután diffúz nagy-B sejtés lymphoma, leg type. *Bőrgyógy Vener Szle* (2013) *89*, 109-113.
12. *Massone C., Fink-Puches R., Wolf I. és mtsai.*: Atypical clinicopathologic presentation of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Am Acad Dermatol* (2015);.doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1134.
13. *Grange F., Bekken M. W., Wechsler J. és mtsai.*: Prognostic factors in primary cutaneous large Cell Lymphomas: a European Multicenter Study. *J. Clin Oncol* (2001) *19*, 3602-10.
14. *Meijer C. J. L.M., Vergier B., Duncan L. M. és mtsai.*: Primary cutaneous DLBCL, leg type in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon, France, IARC (2008) 240-242.
15. *Sneff N. J., Noordijk E. M., Kim Y. H. és mtsai.*: European Organisation for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B cell Lymphomas. *Blood* (2008) *112*,1600-1609.
16. *Suárez A. L., Pulitzer M., Horwitz S. és mtsai.*: Primary cutaneous B-cell lymphomas: Part I-Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol* (2013); *69*:329.doi:10.1016/j.jaad.2013.06.012.
17. *Kodama K., Massone C., Chott A. és mtsai.*: Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*. (2005) *106*, 2491-2497.
18. *Thomas V., Dobson R., Mennel R.*: Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* (2011) *24*, 350-353.
19. *Sokol L., Naghashpour M., Glass L. F.*: Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management *Cancer Control*. (2012) *19*, 236-244.
20. *Nakayama-Ichihama S., Yokote T., Iwaki K. és mtsai.*: Co-infection of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-8 in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Br J Haematol*. (2011) *155*, 514-516.
21. *Hoefnagel J. J., Dijkman R., Basso K. és mtsai.*: Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* (2005) *105*, 36.
22. *Grange F., Petrella T., Beylot-Barry M. és mtsai.*: Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B cell lymphomas. *Blood* (2004) *103*, 3662-8.

23. *Hallerman C., Niermann C., Fisher R. J. és mtsai.*: New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large-B-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* (2007) *56*, 588-589.
24. *Bello C., Sotomayor E. M.*: Monoclonal antibodies for B-cell lymphoma: rituximab and beyond (ASCO meeting) *Hematology* (2007) 233-243.
25. *Selenko N., Maiddic O., Draixier S. és mtsai.*: CD20 antibody (C2BB) induced apoptosis of lymphoma cells promoted phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia* (2001) *15*, 1619-1626.
26. *Molina A.*: A decade of rituximab. Improving survival outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* (2008) *59*, 237-50.
27. *Pedraz J., Delgado Y, Ballesteros M. és mtsai.*: Cutaneous large B cell lymphoma of the leg. *Actas Dermosifiliogr* (2005) *96*, 237-240.
28. *Lacouture M. E., Baron J. M., Jani A. B. és mtsai.*: Treatment of radiation-relapsing primary cutaneous B-cell lymphoma with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exp Dermatol* (2005) *30*, 46-48.
29. *Fernández-Guarino M., Ortiz-Romero P. L., Fernández-Misa R. és mtsai.*: Rituximab in the Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: a Review. *Actas Dermosifiliogr* (2014) *105*, 438-445.
30. *Fenot M., Quereux G., Brocard A. és mtsai.*: Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type. *Eur J Dermatol* (2010) 20753-20757.
31. *Koens L., Zoutman W. H., Ngarmmlertsirichai P. és mtsai.*: Nuclear Factor- κ B Pathway-Activating Gene Aberrancies in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 290-292.
32. *Dummer R., Eichmüller S., Gellrich S. és mtsai.*: Phase II Clinical trial of intratumoral application of TG1042 (adenovirus-interferon gamma) in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas and multilesional cutaneous B-cell lymphomas. *Mol Ther* (2010) *18*, 1244-1247.
33. *Roschewski M., Dunleavy K., Wilson W. H.*: Diffuse large B cell lymphoma: molecular target therapy. *Int J Hematol* (2012) *96*, 552-561.
34. *Quintas-Cardama A., Wierda W., O'Brien S.*: Investigational immunotherapeutics for B-cell malignancies. *J Clin Oncol* (2010) *28*, 884-892.
35. *Cerroni L., Gatter K., Kerl H.*: The illustrated guide of skin lymphoma. 3rd ed. Willey-Blackwell; (2011).

Érkezett: 2015. 09. 14.

Közlésre elfogadva: 2015. 09. 18.

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

HAZAI HÍREK

2015. augusztus 25-én a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán „*Dr. Földvári Ferenc Alapítvány*” kuratóriuma, az alapítvány korábbi díjazottjai, valamint a Klinika munkatársai Földvári professzor úr születésnapján ünnepséget tartottak.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételtén működő alapítvány célja a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán dolgozó, az alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása, melyet a kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapján nyújtanak át.

Az ünnepség során az alapítvány kuratóriumi elnöke méltatta Földvári Ferenc professzor munkásságát, ismertette a díj megítélésének szempontjait. Az ünnepségen Prof. Dr. Bagdy György Semmelweis Egyetem tudományos rektorhelyettese is részt vett.



Az alapítvány díját 2015-ben *Dr. Szakonyi József* intézeti főorvos kapta meg.

2015. augusztus 25.

Dr. Temesvári Erzsébet
egyetemi tanár, kuratóriumi elnök



Nem melanomás bőrdaganatok IMIQUIMOD kezelése

The treatment of non-melanoma skin cancer with IMIQUIMOD

IHÁSZ JUDIT DR.¹, PIROS ÉVA ANNA²

Bőrgyógyászati Magánrendelő¹, Budapest
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar², Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összegzik imiquimoddal 190 beteg kezelése során szerzett tapasztalataikat. A kezelést aktinikus keratózisban és a bazaliomák különböző formáiban szenvedő betegeken végezték. Ez egy olyan ambuláns kezelés, mely könnyen kivitelezhető és nem műszerigényes. A nem melanomás bőrdaganatok száma nagymértékben növekszik, immunszupprimált betegeken különösen, az aktinikus keratózisok előfordulása 250-szeres az egészségesekhez viszonyítva. Mivel ezen daganatok legnagyobb számban az arcon fordulnak elő, a sebészi beavatkozások mind fizikailag, mind esztétikailag megterhelik a szervezetet. A szerzők ismertetik a készítmény hatásmechanizmusát, a bazalioma és szoláris keratózis esetében történt kezelések részletes leírását, és beszámolnak a kezelés eredményességéről.

Kulcsszavak:
imiquimod - bazalioma - immunválasz-
módosító - aktinikus keratózis

SUMMARY

The authors summarize their experience with imiquimod therapy in solar keratosis and in various basal cell carcinomas. 190 patients were treated. Since both condition is increasing, especially in immunosuppressed patients where the frequency of solar keratosis is 250 times larger than among healthy people, it is important to treat these patients efficiently with the easiest method. These cancers occur mostly on the face, surgical removal, the gold standard therapy, could be both physically and aesthetically burdensome for the patient. The authors describe the mechanism of action of the imiquimod, they explain its application in details and present their results with this treatment.

Key words:
imiquimod - basal cell carcinoma - immune
response modifiers - actinic keratosis

Az IMIQUIMOD hatásmechanizmusa

Az imiquimod az imidazo-quinolin aminok családjába tartozó, kis szintetikus nukleotidszerű molekula. Ismert immunválasz módosító, tumor- és vírusellenes hatása is, melyet a Toll-like receptorokon (TLR7 és TLR8) keresztül fejt ki. A receptorok stimulációja fokozza mind a veleszületett, mind a szerzett (adaptív) immunrendszer aktiválását. Az imiquimod a plazmocitoid dendritikus sejteken és a Langerhans-sejteken való kapcsolódás révén különböző jelátviteli mechanizmusokat indukál, melyek viszont különböző transzkripciós faktorok (nukleáris faktor kappa B – NF-κB) aktiválását eredményezik. Következésképpen számos veleszületett, valamint az adaptív immunválasz szabályozásában szerepet játszó, illetve effektorként funkcionáló fehérjét kódoló gén átíródása aktiválódik, mint pl. az interferonok (IFN-α, INF-β), interleukinek (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) és a tumor nekrozis faktor alfa (TNF-α).

Az imiquimod tumorelles hatását háttérben álló molekuláris mechanizmusok elsősorban a CD4+ T sejtek működésének szabályozásán, valamint az adenzin receptor, IFN-α révén kiváltott immunstimuláció hatásán alapulnak. Ismert továbbá az imiquimod tumorsejtekre gyakorolt pro-apoptotikus hatása is, mely a p53 szignáltranszdukciós útvonal receptorai révén valósul meg. A kóros angiogenezisnek jelentős szerepe van a bőrdaganatok progressziójában, így az imiquimod által kifejtett angiogenezist gátló hatás is fontos szerepet játszik a szer terápiás hatékonyságában. A bazaliomával rendelkező betegeknél alkalmazott lokális imiquimod hatására kialakuló gyulladáshoz infiltrátumban mind a myeloid dendritikus sejtek (MDC), mind a plazmocitoid dendritikus sejtek (PDC) nagy számban vannak jelen. Feltételezhető, hogy az MDC és PDC sejtek közvetlenül is részt vesznek az imiquimod okozta tumorelles hatás kialakításában és így a daganatok elpusztításában (1-4).

Levelező szerző: Dr. Ihász Judit
e-mail: ihasz.judit@chello.hu

Betegek és módszerek

2008. szeptembere és 2014. augusztusa között 190 bazaliomás megbetegedésben és aktinikus keratózisban szenvedő beteget kezeltünk. A 190 betegből 92 szoláris keratózisban szenvedett, 98 pedig valamely típusú bazaliomában. A betegek egy részénél, a klinikai diagnózis kétsége esetén szövettani mintavétellel igazoltuk a diagnózist. A szoláris keratózisban szenvedők között 55 nő (átlag életkor 70,9 év) és 37 férfi (átlag életkor 71,5 év) volt. A bazaliomás csoportban 60 nő (átlag életkor 60,4 év) és 38 férfi (átlag életkor 71 év) volt.

Bazalioma kezelése

Ezen daganatoknál a kezelés átlagosan 6 hétig tartott: 6 héten keresztül 5 egymást követő este a kezelt terület 1 cm-es biztonsági szegéllyel 5%-os krémmel volt bekenve az esti fürdés, bőrtisztítás után. A krémet 8 órán keresztül hagyták a bőrükön a páciensek. Egy tasakot (kiszereleési egységet) 5 napon keresztül használtak, a maradékot a hűtőben tárolták bezárás után. Vagyis annyi kis tasakot kaptak, ahány hétig tartott a kezelés. Abban az esetben, ha a kérdéses bőrtérlet nagyobb volt, a felhasznált gyógyszer kiszereleési egysége is értelemszerűen több volt. Reggelente az ALDARA® letisztítása után Sudocremel® tettek a kezelt területre, és ezen készítmény került felvitelre a 2 napos kezelési szünetekben is, de ekkor reggel és este. Kontroll 3 hét múlva történt, ugyanis ekkora várható a gyulladásos reakció, mely a beteg számára (az első kezelése során az orvosnak is) ijesztő lehet. Nagyon fontos a fotódokumentáció! A páciens látja nem csak a saját, hanem a „sorstársáról” készült fotókat a kezelés előtt, közben, az aktív

gyulladás alatt és a kezelés után 4-6 héttel a gyógyult, hegmentes és nagyon sokszor megfiatalodott bőrt (5) (1-2. ábra).

Bár a bazalioma kezelésében az Aldara csak a superfiális formákra törzskönyvezett, az irodalom szerint sikeres kezelést más bazalioma típusokban is el lehet érni (6).

Aktinikus (szoláris) keratózis kezelése

Ezen körképben a kezeléseket 4 hétig tartanak: hetente 3 alkalommal (pl. hétfő-szerda-péntek) este történik az 5%-os Aldara® krém felhelyezése az előzőleg letisztított területre 1 cm-es biztonsági zónával. Itt is az esti felhelyezés ajánlott, mert a krémnek a hatás eléréséhez 8 órán át a bőrön kell lennie. A krém lemosása után, illetve a kezelési szünetben szintén Sudocrem® használatát javasoltuk reggel-este. A kontroll vizsgálat itt is kezelés közben (2-3 hét), majd a kezelés befejezése után 4-6 hét múlva történik. A záró vizsgálatig a páciensek éjszakára Sudocremet, nappalra pedig magas faktorszámú fényvédőt használnak.

Fontos, hogy a Sudocremnél erősebb gyulladáscsökkentő készítményt ne használjunk, mert a lokálisan kialakuló, jelen esetben terápiás immunológiai reakciókat nem akarjuk gátolni.

Gyakran a kezelt területtől kicsit távolabb is találoztunk gyulladással – ez a *field cancerisation* jelensége, vagyis a látszólag tünetmentes, de daganatsejteket tartalmazó terület is reagált a kezelésre. Ez a jelenség rendkívül fontos, ugyanis a sebész szem ellenőrzése mellett operál, főképp az arcon, szűk anatómiai határok között, a tumor nem éppen történő eltávolítása esetén megfontolható ennek a kezelésnek az alkalmazása egy második, esetleg torzító heggel járó műtét helyett (3. ábra).



1. ábra

Nagyobb méretű noduláris bazalioma kezelése Aldara krémmel

a) a tumor kezelés előtt, b) a tumor a 6 hetes kezelés végén, c) a bőrtérlet a kezelés befejezése után 4 héttel, d) a tumor a kezelést követően három hónappal



2. ábra

Kisebb noduláris bazalioma Aldara kezelése. **a)** Kezelés előtt a tumor, **b)** a kezelés 3. hete után, **c)** a 6 hetes kezelési ciklus befejezésekor, **d)** egy éves kontroll alkalmával



3. ábra

15 éve fennálló, a megelőző bőrgyógyászati kezelések mellett progrediáló multiplex szoláris keratózisos **a)** kezelés előtt, **b)** a kezelés befejezése után 4 héttel történt kontroll alkalmával, **c)** a kezelést követően fél évvel, **d)** a kezelést követően két évvel készült fotó

Megbeszélés

A non-invazív kezeléssel kiváló eredményeket értünk el. Az összefoglalóban megjelölt négyes célkitűzésünket maradéktalanul sikerült megvalósítanunk. A betegek 98%-ánál (186) 1 ciklus kezelés elegendő volt, 4 esetben vált szükségessé a kezelés megismétlése. A terápia előnye a könnyű ambuláns kivitelezhetősége és széles körben való elérhetősége. A kialakuló lokális gyulladásos reakció miatt fontos a beteg pszichés vezetése, mert a terápia csak akkor hatásos, ha a beteg a kezelést nem hagyja abba idő előtt.

Betegeinknél a lokális reakción kívül lényeges mellékhatást nem észleltünk, a fájdalom sem volt olyan kifejezett, hogy szisztémás fájdalomcsillapítás szükségessé vált volna.

A kezelt területeken eseteinknél recidívát nem észleltünk több éves követési idő után sem.

Bár az arcon lévő bazaliomák kezelésének arany standardja változatlanul a Mohs surgery, számos körülmény befolyásolja a betegek kezelésének lehetőségeit. Az 5%-os imiquimod krém (Aldara) egyértelműen hatékony a szoláris keratózisok és a szuperficiális bazaliomák kezelésében, ennek megfelelően ezen elváltozásokra törzskönyvezett.

Az irodalomban jó néhány közlés jelent meg azonban arról, hogy a bazaliomák egyén típusaiban is hatékony lehet ez a lokális terápia (6).

2014-ben az Egyesült Királyságban végzett multicentrikus vizsgálat eredményeképp a szerzők az imiquimod kezelést noduláris bazaliomák esetében is lehetséges, ha nem is egyenértékű alternatívaként ajánlják a műtéti megoldás helyett (7).

IRODALOM

1. *Kemény L., Nagy N.*: Az immunterápia új lehetősége: lokális imiquimod. *Orv Hetil* (2010) *151(19)*, 774-783.
2. *Ackerman A. B., Mones J. M.*: Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* (2006) *155(1)*, 9-22.
3. *Li V. W., Li W. W., Talcott K. E. és mtsai.*: Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol* (2005) *4(6)*, 708-717.
4. *Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D. és mtsai.*: Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* (2004) *50(5)*, 714-721.
5. *Smith K., Hamza S., Germain M. és mtsai.*: Does imiquimod histologically rejuvenate ultraviolet radiation-damaged skin? *Dermatol Surg* (2007) *33(12)*, 1419-1428.
6. *Smith V., Walton S.*: Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer* (2011) *2011*, 380371.
7. *Bath-Hextall F., Ozolins M., Armstrong S. J. és mtsai.*: Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* (2014) *15(1)*, 96-105.

Érkezett: 2015. 06. 28.

Közlésre elfogadva: 2015. 07. 08.

Terápiás ajánlás rosacea leggyakoribb klinikai altípusaiban

Subtype directed treatment recommendation for rosacea

BALTÁS ESZTER DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.², LENGYEL ZSUZSANNA DR.³,
SZEGEDI ANDREA DR.⁴, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹, Szeged;
Simmelweis Egyetem, ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika², Budapest;
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika³, Pécs;
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika⁴, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A rosacea az arc jellemzően középső területének bőrét érintő, krónikus, gyulladós betegség. Korábban az *acne vulgaris* altípusának tartották és „*acne rosacea*” terminológiával illették. Önálló entitásként először Hebra írta le az 1850-es években. A napjainkban használatos klasszifikáció a rosacea leggyakoribb klinikai megjelenési formáit négy altípusba sorolja. A betegek kezelése során a gyógyszerek és fizikális módszerek mellett fontosak az életmódbeli, fényvédelmi és bőrápolási tanácsok. A rosacea iránti tudományos érdeklődés élénkülésének köszönhetően a betegség patomechanizmusáról az elmúlt években ismereteink bővültek és új terápiás célpontok kerültek azonosításra. Ennek köszönhetően terápiás palettánk új gyógyszerekkel bővült a rosacea leggyakoribb klinikai megjelenési formáiban.

Kulcsszavak:
rosacea - erythemás-teleangiectasiás -
papulopustulosus - kezelés

SUMMARY

Rosacea is a chronic, inflammatory skin disease affecting the central facial skin. Earlier the term “acne rosacea” was used and it was considered as a subtype of acne vulgaris. In the 1850’s Hebra was the first, who recognised rosacea as a separate entity. The recent classification distinguishes four different subtypes of rosacea. In the management of the disease besides pharmacological treatment and devices lifestyle advices, photo-protection and gentle skin care are important. Due to the increase in the scientific activity our understanding of the pathophysiology of rosacea has been improved and new therapeutic targets have been identified. As a result new drugs are available in our treatment armamentarium for rosacea.

Key words:
rosacea - erythematotelangiectatic-
papulopustular - treatment

A rosacea az arc bőrét érintő, krónikus, gyulladós betegség. Önálló entitásként először Hebra írta le az 1850-es években. Előtte „*acne rosacea*” terminológiával illették és az *acne vulgaris* altípusának tartották (1). A napjainkban használatos klasszifikáció a rosacea leggyakoribb klinikai megjelenési formáit négy altípusba sorolja (2, 3). A rosacea leggyakrabban világos bőrű (I-III-as bőrtípus) egyéneknél jelentkezik. Előfordulása Európa északi és középső részén, valamint Észak-Amerikában a legmagasabb (4). A betegség prevalenciája irodalmi adatok szerint átlagosan 5-6 % a kaukázusi bőrtípusban, de egyes országokban (pl: Svédország) 10% körül mozog (5). A megbetegedés általában a 30 és 50 év közötti nőket érinti, de bizonyos formái (pl.: rhinophyma) férfi predomanciát mutatnak.

A rosacea életminőségre kifejtett hatása jelentős. Egyes felmérések szerint a betegek 40%-a tartózkodik a szociális kapcsolatoktól, 70%-át a betegség negatívan befolyásolja munkája során és több, mint 30%-a gyakran hiányzik munkahelyéről rosaceája miatt (6). A betegek önbizalma csökkent, frusztráltak, szoronganak, időnként depresszióval küzdenek (7). A pszichés panaszok mellett a rosaceás betegek több, mint 90%-a beszámol az életminőséget jelentősen befolyásoló, kellemetlen tünetekről is (flushing, a bőr égő érzése és feszülése, bőrvizketés) (7). A diagnózis felállításáig gyakran több év telik el. A kezelésben lokális, szisztémás, valamint fizikális módszerek mellett fontos szerep jut az életmódbeli, fényvédelmi és bőrápolási tanácsadásnak. A rosaceás betegek életminősége a diagnózis minél korábbi felállításával, a betegség kezelésével és életmódbeli tanácsokkal jelentősen javítható.

Szponzorált közlemény

Levelező szerző:

e-mail: ebaltas@gmail.com

elsődleges tünetek	másodlagos tünetek
flushing (átmeneti erythema)	égő, szúró érzés
perzisztáló erythema	plakkok
papulák és pustulák	száraz bőr
teleangiectasiák	ödéma
	szemészeti manifesztációk
	perifériás lokalizáció
	phymatosus elváltozások

1. táblázat

A rosacea elsődleges és másodlagos klinikai tünetei

A diagnózis felállítása, klasszifikáció

A megfelelő kezelés kiválasztásához alapvető fontosságú a helyes diagnózis felállítása és a rosacea altípusának meghatározása, mivel az egyes altípusoknál indított terápiák eltérőek lehetnek. A rosacea elsősorban klinikai diagnózis, specifikus diagnosztikus teszt nem áll rendelkezésre. Bőrbiopszia végzésére az arc bőrből ritkán kerül sor. Ma a betegséget az arc centrális részére (orr, orcák, áll, homlok középső része) lokalizálódó elsődleges és másodlagos bőrtünetek változatos kombinációjának tartják (1. táblázat) (2). Világszerte egységesen használt klasszifikáció nem létezik, leggyakrabban a négy altípust és egy variánst megkülönböztető beosztással találkozunk az irodalomban (2, 3).

Az I-es altípus az *erythemás-teleangiectasiás rosacea*, melynél klinikailag a vasculáris tünetek dominálnak (1. ábra) (2). Az arc centrális részén diffúz, kezdetben átmeneti, majd perzisztáló erythema és értágulatok alakulnak

ki, melyet rohamokban jelentkező flushing kísér. A betegek bőre általában száraz és kifejezetten érzékeny. Gyakori probléma a bőr irritációja a helyi kezelésben alkalmazott készítményektől és kozmetikumoktól.

A II-es altípus a *papulopustulosus rosacea* (1. ábra). Az arc centrális részére lokalizálódó diffúz bőrpír mellett papulák és pustulák jellemzők (2). A betegek gyakran számolnak be az arc-bőr égő, viszkető érzéséről.

A harmadik altípus a *phymatosus rosacea*, mely kialakulhat a szemhéj (blepharophyma), az áll (gnatophyma), a fül (otophyma) és a homlok bőrén (metophyma). Leggyakrabban az orrot érintő (rhinophyma) kórformával találkozunk (1. ábra) (2). A bőr az érintett területeken megvastagszik, felszíne egyenetlenné válik, a pórusok kitágulnak. Időnként az orr enormis méretű, karfiolszerű megnagyobbodását látjuk, mely a betegek számára esztétikailag nagyon zavaró. Phymatosus rosaceában az arc centrális részén erythema, papulák és pustulák jelenhetnek meg. Szinte kizárólag férfiakat érintő rosacea altípusról van szó.

A rosacea negyedik altípusa az *ocularis rosacea*. Ezt az altípust a szem bármely részének (conjunctivitis, keratitis, uveitis), illetve a szemhéjak (blepharitis) gyulladása jellemezheti, melyet szubjektív tünetként idegentest érzés, viszketés, szemszárazság és égő érzés kísérhetnek. Fényérzékenység ritkán jelentkezik, és a látás is ritkán érintett (2). Irodalmi adatok szerint rosaceás betegek több, mint 30%-ánál vannak szemészeti tünetek, melyek az esetek legnagyobb részében a bőrtünetek kialakulását követően kerülnek diagnosztizálásra.



1. ábra

A rosacea három cutan altípusa (balról jobbra: erythemás-teleangiectasiás, papulopustulosus, phymatosus)
(A Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Imagebase képanyagából)

Kezelés

A rosacea jelen tudásunk szerint lokális, szisztémás és fizikális kezelésekkel tünetmentesíthető. A kezelésben gyakran alkalmazunk olyan gyógyszereket, melyek rosacea indikációban nincsenek törzskönyvezve, ezért a kezelési stratégiát illetően a szakirodalomban található terápiás ajánlások mellett fontos szerep jut a klinikai tapasztalatnak.

Rosacea indikációban regisztrált gyógyszerek

A lokális *alfa2-adrenerg receptor agonista* brimonidin tartarát 3 mg/g gél néhány éve elérhető kezelés (2. táblázat). Hatékonyágát és biztonságosságát rosacea asszociált arci erythemában randomizált, kontrollált vizsgálatok

Aktív hatóanyag	Gyógyszer
Metronidazol	Rozex 7,5 mg/g gél, krém, emulzió Metrosa 7,5 mg/g gél
Azelainsav	Finacea 150 mg/g gél
Brimonidin tartarát	Mirvaso 3 mg/g gél
Ivermectin	Soolantra 1% krém

2. táblázat

Rosacea indikációban törzskönyvezett lokális gyógyszerek Magyarországon

igazolják (8, 9). Hatásmechanizmusát tekintve a bőrben található kiserek vasoconstrícióját hozza létre (10). Irodalmi adatok gyulladásgátló hatását is felvetik (10). A brimonidin tartarát 3 mg/g gél hatása az alkalmazást követő 30 perc elteltével kezd láthatóvá válni, majd 6-7 óra eltel-

tével éri el maximumát és 12 óra múlva megszűnik (8, 9). A klinikai vizsgálatok alapján a betegek közel 70%-ánál klinikailag észlelhető javulás jelentkezik az arci erythema súlyosságában (8, 9).

A lokális metronidazol monoterápiában vagy kombinációban a leggyakrabban alkalmazott szer rosacea kezelésében az 1950-es évek óta (11). Hatékonyágát és biztonságosságát randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok igazolják papulopustulosus rosacea kezelésében monoterápiában és szisztémás kezeléssel történő kombinációban, valamint rosacea kombinált kezelést követő fenntartó kezelésében (12, 13). Gyulladásgátló hatása során inaktiválja a reaktív oxigén szabadgyököket (ROS), illetve gátolja keletkezésüket. Különböző koncentrációkban (0,75 és 1%) és gyógyszerformákban (kenőcs, krém, gél, emulzió) létezik, hazánkban 0,75%-os krém, gél és emulzió formájában érhető el (2., 3. táblázat).

A lokális azelainsav papulopustulosus rosacea kezelésében hatékonyság tekintetében a lokális metronidazolhoz hasonló (11, 13). Gyulladásgátló és antibakteriális tulajdonságokkal rendelkezik, a keratinizációt normalizálja. Csökkenti a reaktív oxigén szabadgyökök keletkezését, a kallikrein 5 és a cathelicidin expresszióját rosaceaiban (11). Magyarországon 15%-os koncentrációban papulopustulosus rosacea indikációban, míg 20%-os koncentrációban acne és melasma kezelésében van törzskönyvezve (2. táblázat).

Új, ígéretes kezelési lehetőség papulopustulosus rosacea kezelésében a lokális ivermectin (2. táblázat). A hatóanyagot szisztémás formában demodicosis és egyéb paraziter eredetű megbetegedések kezelésére használják. Lokális formában (ivermectin 1%-os krém) haté-

altípus, súlyosság és kezelés	erythemás-teleangiectasiás	papulopustulosus		phymatosus	ocularis
	enyhe-súlyos	enyhe-kp. súlyos	kp. súlyos-súlyos	enyhe-súlyos	enyhe-súlyos
1. választás	Brimonidin tartarát 3 mg/g gél ¹	Metronidazol 0,75% krém ¹ , gél ¹ , emulzió ¹ ; 1% gél ³ Azelainsav 15% gél ¹ , 20% krém ²	Ivermectin 1% krém ¹	sebészi kezelés, mely kiegészíthető lokális és/vagy szisztémás gyógyszerekkel	szemészeti konzílium birtokában lokális és/vagy szisztémás gyógyszerek
2. választás	IPL, lézer	Ivermectin 1% krém ¹	Ivermectin 1% krém ¹ + szisztémás gyógyszerek ²		
fenntartó kezelés	Brimonidin tartarát 3 mg/g gél ¹ , IPL, lézer	Metronidazol 0,75% krém ¹ , gél ¹ , emulzió ¹		–	lokális készítmények
kiegészítő kezelés	életmódbeli tanácsadás, fényvédelem, hidratálás				

3. táblázat

Kezelési ajánlás rosacea leggyakoribb klinikai altípusaiban

¹Magyarországon rosacea indikációban törzskönyvezett készítmény. ²Magyarországon rosacea indikációban nem törzskönyvezett készítmény. ³Magyarországon nem forgalmazott készítmény.

konyságára vonatkozólag közepesen súlyos és súlyos papulopustulosus rosaceában evidencia-alapú bizonyítékok vannak (13-15). Az ivermectin 1%-os krém a lokális metronidazol 0,75%-os krémnél hatékonyabb, és a betegek nagyon jól tolerálják (14, 15). Antiparaziter és gyulladásgátló hatása.

A nemzetközi ajánlásokban *kén (5%) és nátrium-szulfacetamid (10%)* tartalmú gyári készítmények alkalmazását javasolják rosaceában, de ezen termékek nálunk nem elérhetőek (16). Hazánkban a ként magisztrális készítményekben 3-5%-os koncentrációban empirikus alapon használjuk jó eredménnyel rosacea kezelésében.

A *tetracyclineket* rosacea kezelésében több, mint ötven éve alkalmazzák világszerte, de mindössze néhány készítmény van rosaceában törzskönyvezve. Antibakteriális hatásuk mellett gátolják az angiogenezist, a neutrophil granulocyták chemotaxisát, bizonyos proinflammatorikus cytokineket, a metalloproteinase enzimet, a kallikrein és cathelicidin expressziót. Hatékonyságukat rosaceában elsősorban az utóbb felsorolt gyulladásgátló hatásokkal magyarázzák. A legfrissebb szisztematikus vizsgálat és a 2013-ban megjelent német guideline alapján szisztémás kezelésként súlyos papulopustulosus rosaceában az ún. alacsony dóziszú *doxycyclin* elsőként választandó (13, 17). A doxycyclin-monohidrát 40 mg-os kapszula néhány éve érhető el külföldön. Klinikai vizsgálatban hasonló hatékonyságúnak találták a doxycyclin 100 mg-os kapszulával, azonban kevesebb gastrointestinális mellékhatást okozott (18). A szakirodalomban német szerzők tollából származó ajánlás közepesen súlyos, illetve súlyos papulopustulosus rosaceában napi 40 mg doxycyclin adását javasolja 3-6 hónapig. Ineffektivitás esetén a doxycyclin adagja napi 100 mg-ra emelhető. A kezelést lokális készítményekkel lehet kiegészíteni (19).

Ocularis és phymatosus rosacea indikációban törzskönyvezett gyógyszer sem külföldön, sem hazánkban nincsen.

Rosacea kezelése indikáción túli gyógyszerekkel

Helyi készítmények közül *antibiotikumokról* (clindamycin, erythromycin), *retinoidokról* (tretinoin), *calcineurin gátlókról* (tacrolimus, pimecrolimus), *benzoil peroxidról* (1 és 5%) és *antiparaziter szerekről* (permethrin 5%) olvashatunk esetismertetések és esetsorozatokat elsősorban papulopustulosus rosacea kezelésében, azonban hatékonyságukról és biztonságosságukról megoszlanak a vélemények (11, 13).

A centofacialis erythema és flushing mérséklése céljából *szisztémás alfa-adrenerg receptor agonistákkal* (clonidin) és *béta-adrenerg receptor blokkolókkal* (propranolol, nadolol, carvedilol) történtek kezelési próbálkozások. A mellékhatásprofil (hypotenzió, bradycardia) miatt alkalmazásuk azonban nem terjedt el (11, 13).

Bár a szisztémás tetracyclineket széles körben alkalmazzuk rosacea kezelésében, kevés készítmény van törzskönyvezve ebben az indikációban. A német guideline napi dózis tekintetében a szisztémás tetracyclinek esetében 250-1000 mg, a minocyclinnél 100-200 mg-ot javasolt (17).

Hazánkban gyakran alkalmazzuk a *szisztémás metronidazol* rosaceában, azonban hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan kevés randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat létezik. A szisztémás metronidazol és a *makrolid antibiotikumok* (erythromycin, azythromicin, clindamycin) azokban az esetben javasoltak, ha a doxycyclin vagy egyéb tetracyclinek hatékonysága nem megfelelő, illetve ha a beteg egyéb okból nem szedheti őket (17, 19).

Szisztémás kezelésként az *isotretinoin* súlyos, terápiareszisztens papulopustulosus rosacea eseteiben alkalmazható. Hatékonyságára vonatkozóan kevés klinikai vizsgálat áll rendelkezésre (11-13). Rosaceában 0,5 mg/tskg alatti dózisokban javasolják, de beszámoltak napi 10 mg hatékonyságáról is (11-13). *Gollnick és mtsai.* 573 rosacás beteget kezeltek isotretinoinnal (0,1; 0,3; 0,5 mg/tskg) (21). 12 hét elteltével leghatékonyabbnak a 0,3 mg/tskg napi adagolást találták. A vizsgálat második része alapján az isotretinoin 0,3 mg/tskg hatékonyabbnak bizonyult a doxycyclinnél (100 majd 50 mg/nap) (21). Mellékhatások tekintetében az isotretinoin rosacea és acne kezelésében hasonló, ezért rutin laboratóriumi vizsgálatok rosacea kezelése során is javasoltak (21).

Ocularis rosacea kezelésében *cyclosporin 0,05%-os* szemészeti emulzió hatékonyságára vonatkozóan létezik randomizált, kontrollált vizsgálat (13, 20). A cyclosporin 0,05%-os szemészeti emulzió hazánkban nincs forgalomban.

Fizikális kezelési eljárások

Rosaceában a betegek számára kifejezetten zavaró, vasculáris tünetek enyhítésére lézerek (pulzáló festéklézer, Neodymium:YAG stb.) és intenzív pulzáló fény (IPL) alkalmazható. A több ülésben végzett kezelések eredménye diffúz bőrpír és értágulatok tekintetében biztató, míg flushing vonatkozásában kevésbé. Szisztematikus vizsgálat eredménye alapján hatékonyságukat alacsony szintű evidencia bizonyítja, ezért a jövőben jobban megtervezett (nagyobb betegszám, placebo fény vagy gyógyszeres aktív kontroll) vizsgálatokra van szükség (12, 13).

Rhinophyma kezelése leggyakrabban sebészi módszerekkel (konvencionális, elektrokautes, sebészi lézerek) történik.

A fizikális kezelési eljárások közé tartozó arci nyirok-masszázs és ocularis rosacea esetén a szemhéjak meleg kompressziója ritkán alkalmazott módszerek.

Életmódbeli tanácsadás

Az életmódbeli tanácsok hozzájárulnak a betegek eredményes kezeléséhez. Forró italok, fűszeres ételek, alkohol, szauna, ultraibolya sugárzás, meleg vagy hideg-szeles időjárás, bizonyos szisztémás gyógyszerek (pl. értágítók), szteroid tartalmú lokális készítmények a betegség fellángolásához vagy a meglévő tünetek rosszabbodásához vezethetnek, ezért fel kell hívni a betegek figyelmét ezen trigger faktorok lehetőség szerinti kerülésére (11, 16, 17, 22). A trigger faktorok azonosításában segítségül szolgálhat a rendszeresen vezetett betegnapló.

Bőrápolás és fényvédelem

A terápiás ajánlások a gyógyszeres kezelés mellett kiemelkedő fontosságúnak tartják az arcbőr kéméletes ápolását, a mindennapok során használt fényvédők és a kozmetikumok megválasztását (11, 16, 17, 22). Mivel a rosaceás betegek bőrének barrier funkciója károsodott, ezért fontos a rendszeres hidratálás. Klinikai vizsgálat során igazolták, hogy ha a lokális kezelés mellett hidratáló krém rendszeres alkalmazása történik, a bőr szárazsága hatékonyabban csökkenthető (23). Ugyancsak fontos a mindennapokban a bőr kéméletes tisztítása és egyes termékek (bőrradír, hámlasztók), illetve összetevők (alkohol, mentol, illatanyag) kerülése (22). Kozmetikai fedés (camouflage) céljából speciális fedőminkek vagy zöld pigmentet tartalmazó hidratáló készítmények alkalmazása javasolt, melyek segítenek elfedni, illetve semlegesíteni az arci erythemát. Az ultraibolya sugárzás hatására a rosacea tünetei fellángolhatnak, ezért magas faktorszámú, UVA és UVB ellen egyaránt védelmet nyújtó fényvédő készítmény rendszeres használata javasolt (22).

Rosacea kezelése altípusonként (3. táblázat)

A rosacea *erythemas-teleangiectasiás* altípusának kezelésében hatékony gyógyszer sokáig nem állt rendelkezésre. Gyakran került sor a papulopustulosus formában javasolt készítmények felírására, azonban ezek sok esetben irritálták az érzékeny arcbőrt (11, 16, 22). Jelenleg lokális készítményben első választás a Brimonidin tartarát 3 mg/g gél napi alkalmazásban. A megfelelő terápiás eredmény eléréséhez fontos a betegek tájékoztatása a gél precíz alkalmazásának jelentőségéről. Fizikális kezelési eljárásként az értágulatok és arci erythema kezelésére vasculáris lézerkezelés vagy IPL kezelés választható (11, 17, 22).

A *papulopustulosus rosacea* enyhe és közepesen súlyos formáiban lokális metronidazol 0,75%-os készítmények javasoltak (11, 17, 22). A bőrtípusnak és a beteg preferenciájának megfelelően gél, krém és emulzió közül választhatunk. Az ivermectin 1%-os krém papulopustulosus rosacea enyhe-közepesen súlyos formájában lokális metronidazol követően második vonalban javasolt. Közepesen súlyos-súlyos rosaceában monoterápiában vagy szisztémás kezeléssel (doxycyclin, tetracyclin) kombinációban javasolt. Papulopustulosus rosacea fenntartó kezelésében a 0,75%-os lokális metronidazol hatékonyságát randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat igazolja (24).

Papulopustulosus rosacea kezelési alternatívái a lokális azelainsav, a szisztémás metronidazol, a makrolid antibiotikumok és súlyos, terápiareszisztens esetekben az isotretinoin.

A *rhinophyma* kezelése sebészi módszerekkel (konvencionális, elektrokautes, lézeres) történik, melyet bizonyos esetekben szisztémás antibiotikum vagy isotretinoin adása előz meg. A sebészi kezelések esztétikai eredménye általában nagyon látványos. Egyes irodalmi adatok alapján minél előrehaladottabb állapotban történik a sebészi kezelés, annál nagyobb a bőrtünetek kiújulásának rizikója (25).

Ocularis rosacea kezelésének megválasztásakor szemészeti konzílium birtokában fontos figyelembe venni a bőr-

tünetek súlyosságát. Gyulladásgátló szemcsepp, szisztémás antibiotikum, szemszárazság esetén műkönyv javasolt (22).

Tekintettel a rosaceás betegek jellemző érzékeny arcbőrré, kiegészítő kezelésként javasolt az arcbőr gyengéd tisztítása és rendszeres hidratálása, valamint fényvédelem (22). Rosacea kezelésének megválasztásakor fontos mérlegelni az egyre növekvő antibiotikus rezisztencia kérdését, valamint a gyógyszerek lehetséges mellékhatásait.

Megbeszélés

A rosacea kezelése jelenleg a klinikai tüneteknek, illetve a betegség altípusainak megfelelően történik. A legújabb szisztematikus vizsgálat eredménye alapján egyre több evidenciával rendelkezünk mind az új gyógyszerek, mind az indikáción túl alkalmazott, empirikusan hatékonyan bizonyuló készítmények tekintetében. A randomizált, kontrollált vizsgálatokra épülően egyre több kezelési ajánlás és guideline lát napvilágot, melyek nagyban segítik a gyakorló bőrgyógyászok munkáját a mindennapokban rosaceában szenvedő betegek ellátása során.

A közleményt a szerzők az Ewopharma Hungary Kft. felkérésére írták.

IRODALOM

1. Cribier B.: Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69(6 Suppl 1), S2-14.
2. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. és mtsai.: Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* (2002) 46(4), 584-7.
3. Preisz K., Kárpáti S.: A rosacea patogenezise, klinikai formái és kezelése. *Orvosi Hetilap* (2010) 151(30), 1209-14.
4. Tan J., Berg M.: Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69(6 Suppl 1), S27-35.
5. Berg M., Lidén S.: An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* (1989) 69(5), 419-23.
6. Aksoy B., Altaykan-Hapa A., Egemen D. és mtsai.: Impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol.* (2010) 163(4), 719-25.
7. Gupta M. A., Gupta A. K., Chen S. J., Johnson A. M.: Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey—Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol.* (2005) 153(6), 1176-81.
8. Fowler J., Tan J., Jackson J. M. és mtsai.: Treatment of facial erythema in patients with rosacea with topical brimonidine tartrate: correlation of patient satisfaction with standard clinical endpoints of improvement of facial erythema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(3), 474-81.
9. Jackson J. M., Fowler J., Moore A. és mtsai.: Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol.* (2014) 13(6), 699-704.
10. Piwnicka D., Rosignoli C., de Ménonville S. T. és mtsai.: Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective α -adrenergic receptor agonist brimonidine. *J Dermatol Sci.* (2014) 75(1), 49-54.
11. Two A. M., Wu W., Gallo R. L., Hata T. R.: Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 72(5), 761-70.
12. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Carter B. és mtsai.: Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* (2015) 28;4, CD003262.

13. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z.: Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2015 Jun 22. doi: 10.1111/bjd.13956. [Epub ahead of print]
14. Taieb A., Ortonne J. P., Ruzicka T. és mtsai.: Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* (2015) 172(4), 1103-10.
15. Stein L., Kircik L., Fowler J. és mtsai.: Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* (2014) 13(3), 316-23.
16. Del Rosso J. Q., Baldwin H., Webster G.: American Acne & Rosacea Society. American acne & Rosacea Society medical management guidelines. *J Drugs Dermatol* (2008) 7(6), 531-533.
17. Reinholz M., Tietze J. K., Kilian K. és mtsai.: Rosacea - S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2013) 11(8), 768-80; 768-79.
18. Del Rosso J. Q., Schlessinger J., Werschler P.: Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* (2008) 7(6), 573-6.
19. Schaller M., Belge K.: Systemic therapy of rosacea. *Hautarzt.* (2013) 64(7), 500-5.
20. Schechter B. A., Katz R. S., Friedman L. S.: Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther.* (2009) 26(6), 651-9.
21. Gollnick H., Blume-Peytavi U., Szabó E. L. és mtsai.: Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2010) 8(7), 505-15.
22. Powel F.: Rosacea. *N Engl J Med* (2005) 352, 793-803.
23. Laquieze S., Czernielewski J., Baltas E.: Beneficial use of Cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals with rosacea. *J Dermatolog Treat.* (2007) 18(3), 158-62.
24. Dahl M. V., Katz H. I., Krueger G. G. és mtsai.: Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol.* (1998) 134(6), 679-83.
25. Schüürmann M., Wetzig T., Wickenhauser C. és mtsai.: Histopathology of rhinophyma - a clinical-histopathologic correlation. *J Cutan Pathol.* (2015) 42(8), 527-35.

Érkezett: 2015. 09. 14.

Közlésre elfogadva: 2015. 09. 18.

In memoriam Dr. Szőke Katalin



Dr. Szőke Katalin

bőr- és nemigyógyász, kozmetológus főorvos

1960. január 02-án született Nyíregyházán. Általános iskolai éveit a 2. számú Gyakorló Iskolában, matematika tagozaton végezte. 1978-ban érettségizett a nyíregyházi Krúdy Gyula Gimnázium biológia tagozatán. Sikeres érettségi után felvételt nyert a Debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karára.

1987-ben a diploma megszerzése után a nyíregyházi Jósa András Kórház Bőrosztályán dolgozott és szerzett szakvizsgát. 10 év kórházi munka után a megyei Bőr- és Nemibeteg-gondozóban gyógyította a betegeket. Ebben az időszakban kapott főorvosi kinevezést. A szakvizsgáját követően magánorvosi rendelőt nyitott, majd 2000-től már csak a magánpraxisában dolgozott nagy szeretettel, betegek meglegedésére. Itt a bőrgyógyászati tevékenysége mellett a szakmájához kapcsolódó allergológiai kivizsgálásokat és kezeléseket is végzett segítségül hívva a természetgyógyászat egyes ágait. Ennek a munkának végül súlyos betegsége és 2015. október 4-i halála vetett véget.

Példát adott hivatásszeretéből, kötelességteljesítésből és emberségből. Szerette a hivatásával járó kihívásokat, munkáját lelkiismeretesen, odaadóan végezte. Sokat tanulhattunk tőle. Szerettük, mert egyenes, közvetlen, melegszívű ember volt. Vidám természetének, segítőkészségének és sajátos humorának köszönhetően nemcsak helyi, hanem az ország más részén dolgozó kollegákkal is baráti viszonyt ápolt. A hivatása és családja volt az élete célja. Szerette betegeit, akikkel sok időt töltött, és minden problémájukra igyekezett megoldást találni. Folyamatosan tanult, fejlesztette a tudását. Magánrendelésén teljesedett ki, hiszen azzal foglalkozhatott, amit igazán szeretett.

A saját küzdelmében azonban a legfőbb csatát elvesztette. Korán elment, nem lesz már többé velünk. Furcsa ez a múlt idő, hiszen Ő mindig itt lesz, mindig szeretni fogjuk és soha nem feledjük.

Nyugodjon békében.

Dr. Együd Katalin

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 orvostudományi 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 szerkesztőségét illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím,

Például: Szerző Neve¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi- 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, értelemeszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

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

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

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

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

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

A 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 kívánalmakat kielégítő újragépettetés, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2015

50. Kolloquium der Würzburger Dermatologischen Gesellschaft „Dermatologie im neuen Gewand“

Rendezvény időpontja: 2015.10.25.

Helyszín: Németország, Würzburg

Információ:

http://www.derma.de/de/kalender/uebersicht/detail/brows_e/8/article/3778/1044/

MDT 88. Nagygyűlés 2015

Rendezvény időpontja: 2015.11.26-28.

Helyszín: Magyarország, Budapest

Információ:

<http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/MDT2015>

Jahrestagung der Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie

Rendezvény időpontja: 2015.12.04-06.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ:

<http://www.oegdv.at/web/index.php/jahrestagung-2015>

Gyakorlati Allergológia Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény időpontja: 2016.04.08-09.

Helyszín: Magyarország, Budapest

Információ:

<http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/GYATT2016>

13th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2016.05.19-22.

Helyszín: Görögország, Athén

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

25th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2016.09.28-10.2.

Helyszín: Ausztria, Bécs

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

Rendezvény időpontja: 2016.12.01-04.

Helyszín: Magyarország, Budapest

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

EADV Fostering training courses for Residents 2016

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

Trainee Course - Itch

21-23 January 2016 - Brussels, Belgium

EADV Fostering training courses for Specialists 2015

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-specialists-courses/educational-programme-2015/>

Occupational Dermatoses: from hand eczema to skin cancer

20-21 November 2015 - Brussels, Belgium