

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

90. ÉVFOLYAM • 2014. • 4. SZÁM



**Prof. Dr. Kemény Lajos
10 éves tanszékvezetői jubileumára
készült szám**

129-180 • 2014. augusztus – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Várkonyi Viktória dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Korom Irma dr.
Battyáni Zita dr.	Nagy Endre dr.
Black Anikó dr.	Nagy Károly dr.
Daróczy Judit dr.	Nebenfűher László dr.
Farkas Beatrix dr.	Podányi Beáta dr.
Gyulai Rolland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Vasas Livia dr.
Wikonkál Norbert dr.	

TARTALOM

90. évf. 2014. 4. szám

Kemény Lajos dr.:

Dr. Dobozy Attila professzor úr köszöntése131

Ónodi Katinka dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

Gyógyszerallergia: nemzetközi konszenzus133

Oláh Judit dr., Baltás Eszter dr., Kis Erika dr., Varga Erika dr.:

A dermato-onkológia elmúlt tíz éve az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán: új eredmények a diagnosztika, kezelés és tudományos munka terén138

Szabó Kornélia dr., Széll Márta dr.:

Kísérletes bőrgyógyászati kutatások multifaktoriális immunmediált kórképekben a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az elmúlt tíz évben146

Erős Gábor dr., Korponyai Csilla dr., Szabó Kornélia dr., Behány Zoltán, Szél Edit dr., Kemény Lajos dr.:

A glicerolt és xilitolt tartalmazó Xylinep® gél antibakteriális és bőrhidratáló hatásai152

Csoma Zsanett Renáta dr., Kemény Lajos dr., Nagy Dóra dr., Szabó Hajnalka dr., Tálosi Gyula dr.:

Cutis marmorata teleangiectatica congenita157

Rózsa Tamás dr., Képiró László dr., Mareczky Zsuzsanna dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr.,

Husz Sándor dr., Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

Cutan polyarteritis nodosa esete162

Mareczky Zsuzsanna dr., Kocsis Lajos dr., Deák Judit dr. Török László dr.:

Acrodermatitis chronica atrophicans166

Bottyán Krisztina dr., Paschali Ekaterine dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr., Németh István dr.,

Németh Réka dr., Piukovics Klára dr., Oláh Judit dr.:

Mellkasfali lymphoedemát okozó primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma169

Könyvismertetés173

Kongresszusi naptár178

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:

M. J. Baló MD	V. Várkonyi MD
Zs. Bata-Csörgő MD	I. Korom MD
Z. Battyáni MD	<u>E. Nagy MD</u>
A. Black MD	K. Nagy MD
J. Daróczy MD	L. Nebenführer MD
B. Farkas MD	B. Podányi MD
R. Gyulai MD	É. Remenyik MD
I. Horkay MD	I. Schneider MD
A. Horváth MD	M. Simon Jr. MD
J. Hunyadi MD	B. Somlai MD
S. Husz MD	A. Szegedi MD
S. Kárpáti MD	L. Török MD
L. Kemény MD	L. Vasas PhD
N. Wikonkál MD	

CONTENTS

Vol. 90. N° 4. 2014.

<i>Lajos Kemény:</i> Laudation of Prof. Dr. Attila Dobozy on his 75 Birthday.....	131
<i>Katinka Ónodi, Zsuzsanna Bata-Csörgő:</i> International Consensus on Drug Allergy (ICON)	133
<i>Judit Oláh, Eszter Baltás, Erika Kis, Erika Varga:</i> The past ten years of the Dermato-oncology Unit in the Department of Dermatology and Allergology at the University of Szeged: new results in the diagnostics, therapy and scientific work.....	138
<i>Kornélia Szabó, Márta Széll:</i> Experimental dermatology at the Department of Dermatology and Allergology in Szeged in multifactorial immune-mediated skin diseases.....	146
<i>Gábor Erős, Csilla Korponyai, Kornélia Szabó, Behány Zoltán, Edit Szél, Lajos Kemény:</i> Antibacterial and skin hydrating effects of Xylinep® gel containing glycerol- and xylitol	152
<i>Zsanett Renáta Csoma, Lajos Kemény, Dóra Nagy, Hajnalka Szabó, Gyula Tólosi:</i> Cutis marmorata teleangiectatica congenita	157
<i>Tamás Rózsa, László Képíró, Zsuzsanna Mareczky, Erika Varga, Irma Korom, Sándor Husz, Lajos Kemény, Zsuzsanna Bata-Csörgő:</i> Cutan polyarteritis nodosa: a case report.....	162
<i>Zsuzsanna Mareczky, Lajos Kocsis, Judit Deák, László Török:</i> Acrodermatitis chronica atrophicans	166
<i>Krisztina Bottyán, Ekaterine Paschali, Erika Varga, Irma Korom, István Németh, Réka Németh, Klára Piukovics, Judit Oláh:</i> Thoracic lymphoedema caused by primary mediastinal large B-cell lymphoma.....	169
Book review	173
Congress calendar	178

Dr. Dobozy Attila egyetemi tanár köszöntése 75. születésnapja alkalmából

Laudation of Prof. Dr. Attila Dobozy on his 75 Birthday



Hetvenötödik születésnapja alkalmából köszöntöm munkatársai, volt kollegái és tanítványai nevében Dr. Dobozy Attila akademikust, a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájának professzorát, a Szegedi Orvostudományi Egyetem volt rektorát.

Dr. Dobozy Attila pályáját a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében kezdte, 1968 óta dolgozik a Bőrgyógyászati Klinikán. 1986-tól 65. életévének betöltéséig tanszékvezetőként tevékenykedett, jelenleg az MTA SZTE Dermatológiai Kutatócsoport tagja. Négy éven keresztül a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem rektorhelyettese, 1997-1999 között rektora volt: az önállóságból az integrációba vezette az orvostudományi egyetemet. 2000-2003 között a Szegedi Tudományegyetem általános rektorhelyetteseként részese és irányítója volt mindazoknak a változásoknak, amelyeknek az éppen integrálódott egyetemnek az átalakuló magyar felsőoktatásban meg kellett felelnie. Számos rangos hazai és nemzetközi tudományos társaság aktív tagja vagy tisztségviselője.

1998-2004 között a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja, 2004 óta rendes tagja.

Szakmai életére jellemző az elkötelezett tudományos kutatómunka, magas színvonalú és aktív publikációs tevékenység. Kutatási területe a klinikai dermatológia, klinikai immunológia és allergológia, klinikai farmakológia, a keratinociták funkciója és a pikkelysömör patogenezise. Orvosi, klinikavezetői pályafutása során a betegellátás szervezésében városi, regionális és országos feladatokat vállalt fel, a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikát ráállította arra a pályára, ami az innovációban és a tudásipar kialakításában példaértékű.

Dobozy professzor úr munkásságát elismerő kintüntetési közül kiemelést érdemel a Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje, a Széchenyi-díj, a Batthyány-Strattmann László-díj, Szeged város Pro Urbe-díja, Klebelsberg Kunó-díj és a Pro Universitate-díj. Dobozy professzornak életpályája elismeréseként 2012-ben Szeged város Közgyűlése Díszpolgári címet adományozott.

Kedves Attila!

Amikor 10 évvel ezelőtt a klinika irányítását átvettem Tőled, tudtam, hogy nagyon szép, ugyanakkor nagyon nehéz örökséget bízál rám. Egy jól működő, kiterjedt nemzetközi kapcsolatokkal rendelkező, Európai szinten is jegyzett klinika esetében még a „szinten tartás” is nagy kihívás, és persze az utódtól az is joggal elvárható, hogy továbbfejlessze az amúgy is magas szinten álló betegellátó-, oktató- és kutatómunkát.

Most, amikor munkatársaimmal sok szeretettel köszöntünk 75. születésnapod alkalmából, azzal is szeretnénk elszámolni, hogyan sáfárcodtunk a ránk bízott örökséggel. A Szemle ezen ünnepi számában 10 éves tanszékvezetői jubileumom kapcsán bemutatjuk, hogyan folytattuk a tanszékvezetésed alatt megkezdett munkákat, valamint beszámolunk az elmúlt évek legfontosabb eredményeiről is.

Tisztelettel és köszönettel hálás tanítványod

Kemény Lajos

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Gyógyszerallergia: nemzetközi konszenzus

International Consensus on Drug Allergy (ICON)

ÓNODI KATINKA DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozatban a szerzők magyar nyelven ismertetik a 2014-ben megjelent nemzetközi konszenzus összefoglalását a gyógyszerallergiákkal kapcsolatban. A cikk nem szó szerinti fordítás, tartalmazza a szerzők véleményét is, természetesen ez világosan kiderül a szövegből. A nemzetközi ajánlás ismerete fontos a magyar orvosoknak, betegeknek, ugyanakkor lehetőségeink, tapasztalatunk alakíthatja a magyarországi gyakorlatot. Ezért is lesz fontos a nemzetközi ajánláshoz igazodva magyar javaslatot készíteni a gyógyszerallergia témában is.

SUMMARY

In the present work the authors describe in Hungarian the summary of the Consensus on Drug Allergy, published in 2014. The paper is not a word by word translation, it consists the authors opinion and experience on the subject, however the paper clearly states what is the international consensus and what are the authors own remarks. It is important for all Hungarian physicians, patients to know about the international consensus on the subject of Drug Allergy, but local custom, experience and availabilities of lab techniques and experts could and should alter the protocoll. A Hungarian guideline on the subject is much needed.

Kulcsszavak:
gyógyszer - allergia - túlérzékenység

Key words:
drug - allergy - hypersensitivity

A bőrgyógyászati gyakorlatban szinte napi rutin a gyógyszer indukálta különböző bőrreakciókkal jelentkező betegek ellátása. Bár különösen az utóbbi 10 évben nagyon sok ismeret halmozódott fel a gyógyszer indukálta reakciókkal kapcsolatban, a gyógyszerallergia diagnosztikája, és főleg a betegek kivizsgálásának menete egyáltalán nem egyértelmű. A feladat nem egyszerű, hazánkban is inkább csak a klinikai centrumokban folyik a gyógyszerallergiás betegek kivizsgálása és a hazai gyakorlatról is elmondható, hogy nem egységes. Ezért is különösen fontos és üdvözölhető, hogy 2014-ben nemzetközi konszenzus született a gyógyszerallergiákkal kapcsolatban, mely az Allergy c. folyóiratban jelent meg (1). Különböző nemzetközi allergológus szervezetek támogatásával egy összefoglaló füzetet is kiadtak, ennek ismertetését szolgálja a jelen dolgozat. Jó volna, ha a nemzetközi konszenzus alapján meghonosítanánk a hazai centrumokban is egységes ellátást, és természetesen a nemzetközi konszenzust hazai viszonyokra adaptálva hazai ajánlást is készítenénk.

Bár korábban az allergia kifejezést elsősorban az I. típusú IgE mediálta reakciókra tartottuk fenn, a jelen konszenzus figyelembe veszi a napi szóhasználatot, vagyis minden gyógyszer indukált, immun-mediált túlérzékenységi reakciót gyógyszerallergiának nevez. Az adverz gyógyszerreakciók kb. 15%-a gyógyszerallergiának megfelelő tünetekkel jelentkeznek, de ezek egy része nem valódi gyógyszerallergia. Valódi gyógyszerallergiának azokat a reakciókat nevezzük, amelyek háttérében jól definiált immunológiai mechanizmus húzódik meg. A gyógyszer indukálta reakciók egy része, bár tüneteiben hasonlít a gyógyszerallergiához, nem valódi immun-mechanizmusú túlérzékenységen alapul. A nemzetközi konszenzus azt ajánlja, hogy a gyógyszer indukálta túlérzékenység (drug induced hypersensitivity reaction: DHR) megnevezést használjuk minden olyan gyógyszer indukált reakcióra, melynek tünete a gyógyszerallergiának megfelelőnek.

A gyógyszer indukálta túlérzékenységi reakciókat klinikai szempontból két nagy csoportra célszerű osztani: azon-

Típus	Immunmechanizmus	Klinikai tünetek	Kialakulási idő
I. típus	IgE mediálta, hízósejt, basofil degranuláció	urtikária, angioödéma és anafilaxia, bronchospasmus	1-6 óra
II. típus	IgG és komplement mediált citotoxicitás	citopénia	5-15 nap a gyógyszereszedés kezdetétől
III. típus	IgG/IgM mediálta immunkomplex reakció, FcR+ sejtek, komplement Immunkomplex depozíció	vasculitis, urtikária szérumbetegség	7-8 nap a szérumbetegség 7-21 nap a vasculitis a gyógyszereszedés kezdetétől
IVa típus	Th1-sejt (IFN-gamma) monocita infiltráció	dermatitis	1-21 nap a gyógyszereszedés kezdetétől
IVb típus	Th2-sejt (IL-5, IL-4) eozinofil infiltráció	maculopapulósus exanthema (MPE), DRESS	1-néhány nap MPE 2-6 hét DRESS a gyógyszereszedés kezdetétől
IVc típus	CD4+ / CD8+ CTL: perforin granzym B, Fas ligand citotoxicitás keratinocita elhalás	maculopapulósus exanthema, SJS/TEN	1-2 nap fix gyógyszerexanthema esetén 4-28 nap SJS/TEN a gyógyszereszedés kezdetétől
IVd típus	T-sejtes neutrofil aktiváció IL-8, IL-17, GM-CSF	Acut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)	1-2 nap, de lehet hosszabb a gyógyszereszedés kezdetétől

1. táblázat

Az adverz gyógyszerreakciók felosztása a kialakító túlérzékenységi reakciók alapján

nali reakciók, melyek a gyógyszer expozíciót követő 1 órán belül (maximum 6 órán belül) alakulnak ki, illetve a késői reakciók, melyek tünetei 1 órán túl, de inkább 6-8 órával a gyógyszer expozíciót követően kezdenek kialakulni. A korai reakció klasszikus példája az anaphylaxia, tüneteiben urticaria, angioödéma, gasztro-intesztinális panaszok, conjunctivitis, rhinitis, bronchospasmus, súlyos esetben sokk a jellemző. Általában IgE mediált a reakció, amennyiben nem, akkor a jelen konszenzus nem a korábban használt anafilaktoid reakció elnevezést javasolja, hanem a nem allergiás túlérzékenységi reakció kifejezés használatát.

A kialakulás mechanizmusát tekintve az 1. táblázat foglalja össze a gyógyszer indukálta reakciókat.

A gyógyszerallergiák kialakulásának mechanizmusában a gyógyszerek vagy metabolitjaik fehérjéhez kötődve hapténként teljes antigénekké válnak, és így indukálnak immunválaszt, vagy direkt T sejt receptor aktivációt okoznak, a T sejt receptorokhoz vagy a HLA molekulákhoz kötődve, ez a gyógyszer farmakológiai interakciója az immunreceptorokkal (p-i). A HLA kötés jelentőségét példázza az Abacavir kötődése a HLA-B*5701-hez.

Vírusok a gyógyszerreakciókhoz hasonló tüneteket okozhatnak önmagukban is, de úgy is, hogy gyógyszerekkel vagy metabolitjaikkal interakcióba lépnek. Erre példa az amoxicillin indukálta bőrreakció mononukleózisban, illetve a HHV-6 indukálta DRESS.

A nem valódi allergiás, de hasonló tüneteket okozó gyógyszerreakciókban szerepet játszó mechanizmusok:

nem specifikus histamin felszabadulás masztocitákból, bazofilekből (opiátok, vancomycin és kontrasztanyagok okoznak ilyen reakciókat); a bradikinin akkumulációja ACE gátlók hatására; komplement aktiváció protaminok hatására; az arachidonsav metabolizmus megváltoztatása NSAID, aspirin hatására; béta-blokkolók, szulfitokból felszabaduló szulfur dioxid farmakológiai hatásaként kialakuló bronchospasmus.

Klinikai tüneteit tekintve a korai reakciókra jellemző az urtikária, angioödéma, rhinitis, conjunctivitis, bronchospasmus, gasztro-intesztinális tünetek, súlyos esetben anafilaxiás sokk.

A késői reakciók különböző bőrtünetekkel jelentkeznek. Ilyenek a késői urtikária, urtikária vasculitis, vasculitis, maculopapuláris exanthéma (MPE), fix reakció, hólyagos bőrtünetek, multiforme jellegzetes tünete (TEN) (Toxic Epiderma Necrolysis), SJS (Stevens-Johnson Syndrome), generalizált fix gyógyszer exanthema, ami lehet hólyagos is, AGEP (Acute Exanthematous Pustulosis), inertriginózus, flexurális szimmetrikus gyógyszer indukálta exanthema (Symmetrical Drug-related Intertriginous Flexural Exanthema: SDRIFE). A belső szervek érintettsége is előfordul, ami nagyon ritkán bőrtünetek nélkül is jelentkezhet: hepatitis, pneumonitis, veseelégtelenség, anaemia, neutropenia, thrombocitopenia. Belső szervek érintettség elsősorban DRESS/HSS/DiHS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndromes, Hypersensitivity Syndrome, Drug induced Hypersensiti-

vity Syndrome) szindrómában, vasculitis és a SJS/TEN eseteiben fordul elő.

Nem biztos, hogy az IgE mediálta gyógyszerérzékenység életre szóló, bár évekig is fennállhat. A késői, sejt mediálta reakciók hosszabb életűek, mindenesetre ajánlott a kiváltó gyógyszer és a vele esetleg keresztreakgáló gyógyszerek életen át tartó teljes kerülése.

A gyógyszerallergia diagnózisa alapos anamnézis, standardizált bőrpróbák, megbízható in vitro tesztek és provokáció alapján állítható fel. A gyógyszerallergia diagnózis téves felállítása a betegre nézve sokkal kevésbé előnyös, mint a gyógyszerallergia teljes kivizsgálása, ugyanakkor szűrővizsgálat gyógyszerallergia irányába anamnesztikus adatok nélkül nem javasolt.

Mikor javasolt a gyógyszerallergia kivizsgálása?

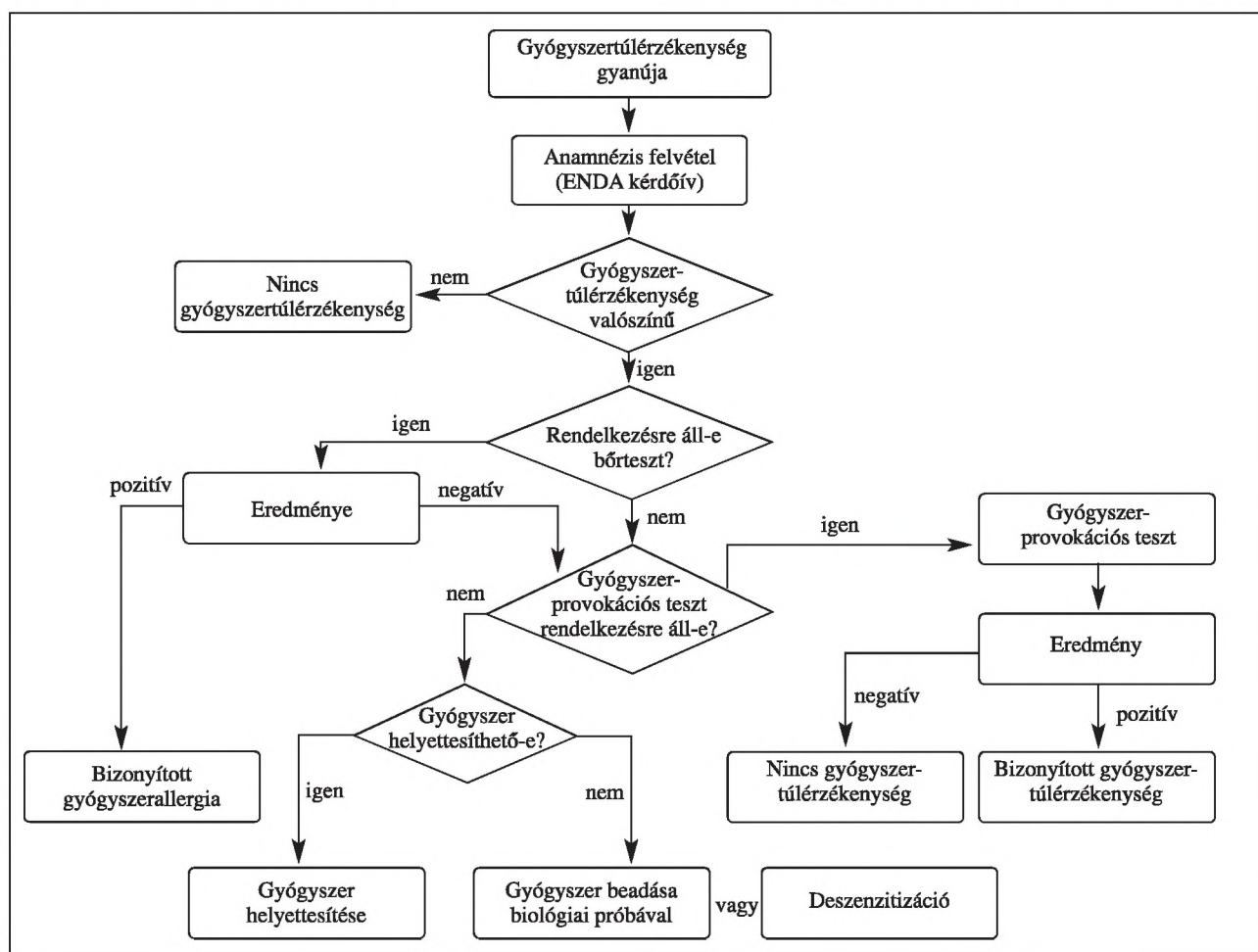
1. Ha anamnesztikus adatok vannak a gyógyszerallergia vonatkozásában és szükség van a gyógyszerre, ami nem helyettesíthető más, szerkezetileg különböző alternatív terápiával. A kockázat/előny (risk/benefit) arány pozitív.
2. Ha nagyon súlyos gyógyszerallergiás megbetegedés fordult elő, a betegre nézve fontos a valódi kiváltó gyógyszer felfedése, ezáltal óvjuk meg későbbi veszélyes reakciók kialakulásától.

Mikor nem javasolt a gyógyszerallergia kivizsgálása?

1. Bizonytalan anamnézis (bizonytalan tünettan, bizonytalan kapcsolat a gyógyszereszedés és a tünetek között, reakciók kialakulása gyógyszereszedés nélkül, gyógyszereszedés reakciók kialakulása nélkül).
2. Ha biztos alternatív diagnózisunk van, például krónikus urtikária vagy herpes vírus infekció.
3. Gyógyszerprovokációt ne végezzünk akkor, ha nagyon súlyos, nem kontrollálható, életveszélyes reakciója volt a betegnek.

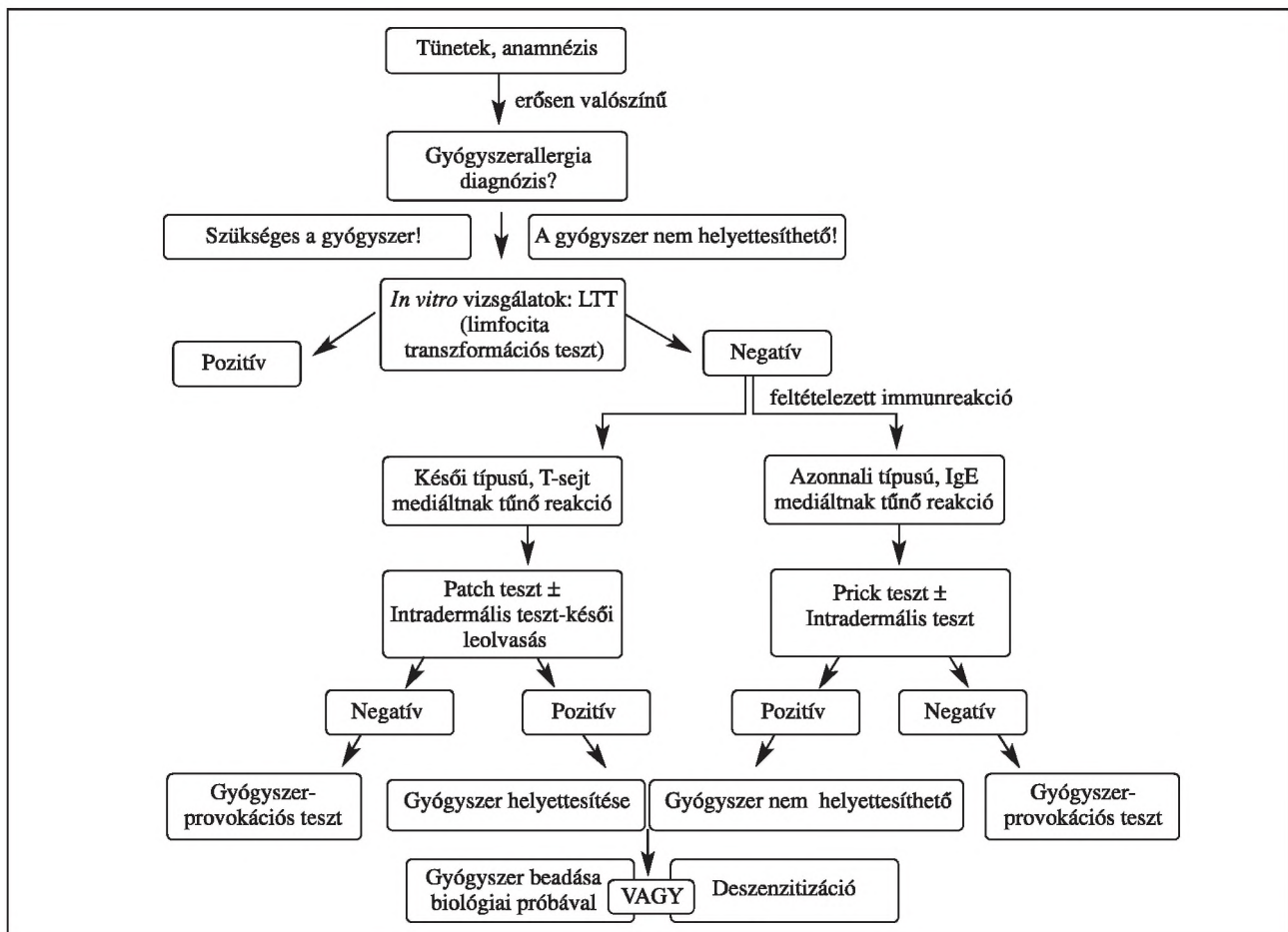
A kivizsgálás javasolt ideje: 4-6 héttel a betegség teljes gyógyulását követően.

Az 1. ábra mutatja a nemzetközi ajánlás gyógyszerallergia kivizsgálásának menetét. A 2. ábrán a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján eddig alkalmazott gyógyszerallergia kivizsgálás menetét tüntettük fel. Alapvető eltérést jelent a kivizsgálás menetében, hogy klinikánk speciális immunológiai laboratóriumában nagy hagyománya van az *in vitro* limfocita transzformációs vizsgálat elvégzésének, mely a gyógyszerreakciókban résztvevő T sejtek vizsgálatára szolgál. Ez a vizsgálat világméretben is csak néhány specializált laboratóriumban érhető el, ezért nincs benne a nemzetközi ajánlásban, bár jelzik, hogy ez az *in vitro* vizsgálati módszer a legígéretesebb a gyógyszerallergia kivizsgálásában.



1. ábra

A gyógyszerallergia kivizsgálásának menete a nemzetközi ajánlások szerint



2. ábra

A gyógyszerallergia kivizsgálásának menete a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján

A klinikai diagnózis felállítását egységesíti és egyszerűsíti az ENDA (European Network of Drug Allergy) kérdőív alkalmazása (2).

A kérdőívben a tünettannal kiemelten fontos: a tünetek kialakulásának pontos ideje a gyógyszereszedés kezdetéhez viszonyítva, azon gyógyszerek pontos kiderítése, melyeket a beteg egyidejűleg szed vagy szedett, valamint az anamnézisben szereplő korábbi allergiás megbetegedések pontos rögzítése.

Korai reakció esetén prick teszt végzése javasolt, amennyiben ez negatív, akkor a bőrteszt szenzitivitása intradermális teszt végzésével fokozható. A bőrpróba szenzitivitása, prediktív értéke nem egységes, a különböző gyógyszerek nagyon eltérő eredményt mutatnak. A teszt jól működik béta laktám antibiotikumok, izomrelaxánsok, heparin és platina só esetén, más gyógyszereknél kevésbé megbízhatóak az eredmények.

A késői reakciók esetén patch teszt és/vagy késői leolvasású intradermális teszt elvégzése javasolt. Sajnos a legtöbb gyógyszerre nincs standardizált, validált tesztelési módszer kidolgozva. Sokszor nem az eredeti gyógyszer, hanem annak metabolitja felelős a tünetek kialakulásáért, ilyen esetekben egyértelműen gyógyszerprovokáció ajánlott.

A gyógyszerprovokáció a gyógyszerallergia diagnosztikájának „arany standardja”. Különösen ajánlott elvégezni

a béta laktám antibiotikumok, az NSAID (non-steroidal antiinflammatory drugs), a lokális anesztetikumok, illetve nem béta laktám antibiotikumok esetében, főleg akkor, ha a bőrteszt negatív. Ha az anamnézis megbízható, akkor a provokáció közvetlenül alternatív gyógyszerrel végezhető. A gyógyszerprovokáció preferált módja a per os provokáció. A gyógyszerprovokációval kapcsolatban az alábbi szabályok betartása ajánlott:

1. *Kontraindikált*, ha súlyos, életveszélyes, nem kontrollálható reakciója volt a betegnek:
 - SJS (Stevens-Johnson Syndrome), TEN (Toxic Epidermal Necrolysis), vasculitis, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
 - belszervi érintettség bármely esete
 - anafilaxia tesztelhető, de csak a kockázat/előny megfelelő arányát figyelembe véve.
2. *Nem javasolt* a gyógyszerprovokáció
 - ha a kiváltó gyógyszer alkalmazása nem feltétlenül szükséges, illetve szerkezetileg különböző alternatív gyógyszerek rendelkezésre állnak
 - súlyos egyéb betegsége van a betegnek vagy terhes, hacsak a gyógyszer alkalmazása ilyen kondíciók mellett is életfontosságú.

3. Gyógyszerprovokáció csak a legmagasabb biztonságossági tényezők betartása esetén végezhető

- megfelelően képzett, a súlyos reakciók felismerésében és kezelésében jártas személyzet rendelkezésre áll
- újraélesztésre alkalmas felszereltség és képzettség rendelkezésre áll.

A gyógyszerprovokáció negatív eredménye nem bizonyítja egyértelműen a gyógyszerallergia hiányát, de a negatív prediktív érték béta laktámok esetén 94-98%, NSAID esetén 96% körülire becsült.

A provokáció deszenzitizáló hatását említi az irodalom, de nincsenek egyértelmű adatok ezzel kapcsolatban.

A béta laktám antibiotikumok esetén a provokáció hatására kialakuló allergia (negatív provokációt követően kialakuló pozitív bőrteszt) előfordulhat (0,9-27,9%-ban közölt adatok az irodalomban), ezért súlyos reakciót követő negatív bőrpróba és provokáció esetén ismételt bőrpróba végzése megfontolandó a provokációt követő 2-4 héten.

Az in vitro tesztek közül az LTT a legjobb, a specifikus IgE meghatározás a legtöbb gyógyszer esetében nem validált, általában nem megbízható, a triptáz és hisztamin meghatározás a beteg szérumból akkor segít, ha kétséges a korai reakció (anafilaxia) klinikai diagnózisa. Gyógyszer indukálta II. és III. reakciókban Coombs teszt, in vitro haemolízis teszt, komplement faktorok, immunkomplexek meghatározása elvégezhető, gyógyszer specifikus IgM, IgG esetleg gyógyszer indukálta citopéniákban, vacinálásakor jelentkező III. típusú reakciókban dextrán allergia esetén végezhető, de nincsenek validált adatok a teszt értékére vonatkozóan.

Genetikai vizsgálatok: HLA B*5701 meghatározás végzése kötelezően javasolt abacavir alkalmazás előtt (a teszt pozitív prediktív ereje 55%, a negatív 100%, ha a patch teszt negatív). A HLA B*1502 asszociáció Han kínaiakban a carbamazepinnel 100%, ebben a populációban a genetikai vizsgálat fontos.

Az LTT és a basophil aktivációs teszt értéke ítéhető a legmagasabbnak az in vitro tesztek közül, de mindkettőre igaz, hogy nem eléggé validált az értékük az egyes gyógyszerre vonatkozóan.

A gyógyszerallergia kezelése

Az anafilaxia azonnali terápiát igényel, a kiváltó gyógyszert azonnal le kell állítani. Nem anafilaxia esetén a gyógyszer leállítás akkor indokolt, ha a kockázat/előny

analízisben a gyógyszer folytatásának nagyobb a veszélye, mint a leállításnak. Alarmfórozó tünetek, melyek súlyos gyógyszerreakció kialakulását jelzik: gyorsan kialakuló többszervi tünetek, nehézlégzés, dysphonia, sialorrhoea, bőrfájdalom, atípusos target bőrléziók, különös tekintettel a hólyagképződésre, nyálkahártyaeróziók, láz, 50%-nál nagyobb bőrfelületű bőrtünet, purpuriform papulák, necrosis. Ezen tünetek jelentkezésekor szükséges egyéb teendők: vérnyomásellenőrzés, vérkép (citopéniák, eosinophilia, atípusos limfociták), vesefunkció (urea, kreatinin), májfunkció (transzaminázok), proteinuria, hypokomplementemia meghatározása. Ezekkel a vizsgálatokkal tudjuk a súlyosabb reakciók kialakulását megerősíteni.

A gyógyszerallergiás betegeknek adjunk listát az alternatív gyógyszer lehetőségekről. Az alternatív terápia beállítását esetenként hospitalizációhoz kötött gyógyszerterheléssel kell elvégezni, ha az új gyógyszer szerkezeti nagyon hasonló. Minden orvosnak kötelező a gyógyszerallergiával kapcsolatban az anamnesztikus adatok felvétele, mielőtt bármilyen gyógyszert rendel a betegnek. Premedikáció szteroid és antihisztamin adásával elsősorban a nem allergiás reakciók esetén jön szóba, annak tudatával kell alkalmazni, hogy ez nem biztos, hogy megakadályozza az anafilaxia kialakulását.

Gyógyszer deszenzitizáció: alkalmazása elsősorban I. típusú reakciók esetén jön szóba, a nem korai típusú gyógyszer indukálta reakciók esetén a gyógyszer deszenzitizációról egyelőre nincsenek megbízható adatok.

A gyógyszer deszenzitizálás elsősorban az alábbi esetekben jön szóba: HIV betegeknel szulfonamidokkal, cisztás fibrózisban quinolonokkal, béta laktámokkal, amennyiben más antibiotikumtól nem várható hatás, antituberkulotikumokkal, tetanus vaccinával, desferoxaminnal haemochromatosisban, taxan, platina alapú kemoterápiás szerekkel tumorokban, monoklonális ellenanyagokkal hematológiai és nem hematológiai eredetű daganatos betegségekben, aspirin deszenzitizálás szelektált betegeknél.

IRODALOM

1. Demoly P., Adkinson N. F., Brockow K. és mtsai.: International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy* (2014) 69, 420-437.
2. Demoly P., Kropf R., Bircher A. és mtsai.: Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* (1999) 54, 999-1003.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

A dermato-onkológia elmúlt tíz éve az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán: új eredmények a diagnosztika, kezelés és tudományos munka terén

The past ten years of the Dermato-oncology Unit in the Department of Dermatology and Allergology at the University of Szeged: new results in the diagnostics, therapy and scientific work

OLÁH JUDIT DR.¹, BALTÁS ESZTER DR.¹, KIS ERIKA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹
az Onkoteam nevében*

*Onkológiai és tudományos team tagjai:

SEBÉSZET: VARGA JÁNOS DR.¹, KIS ERIKA DR.¹, MOHOS GÁBOR DR.¹, KOCSIS ÁDÁM DR.¹, BENDE BALÁZS DR.¹

PATOLÓGIA: KOROM IRMA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN DR.¹

BŐRGYÓGYÁSZAT: CSOMA ZSANETT DR.¹, GAÁL MAGDOLNA DR.¹, VARGA ANITA DR.¹

BŐRGYÓGYÁSZAT - KLINIKAI ONKOLÓGIA: OLÁH JUDIT DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹, BALTÁS ESZTER DR.¹,
ÓCSAI HENRIETTE DR.¹

SZEMÉSZET: TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.²

SUGÁRTERÁPIA: HIDEGHÉTY KATALIN DR.³

ARC-ÉS ÁLLCSONT SEBÉSZET: PACZONA RÓBERT DR.⁴

RADIOLÓGIA: CSERHÁTI ADRIENN DR.⁵

MOLEKULÁRIS GENETIKA: SZÉLL MÁRTA DR.^{6,7}, NAGY NIKOLETTA DR.^{6,7}, BALOGH KLÁRA DR.¹

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
Szemészeti Klinika², Onkoterápiás Klinika³, Arc-, Állcsont-, és Szájsebészeti Klinika⁴,
Radiológiai Klinika⁵, Orvosi Genetikai Intézet⁶, Szeged
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport⁷, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Dermato-onkológia részlege igen jelentős teljesítményt tudhat magáénak mind a klinikum, mind a tudományos munka terén az elmúlt tíz év során. A klinikai diagnosztikát és a terápiát is forradalmasító vizsgálóeljárásokra, mint az *in vivo confocalis mikroszkópia*, szövettani és molekuláris genetikai módszerek bevezetésére került sor az utóbbi években.

Megalakult egy magas szakmai szinten működő multidiszciplináris onkoteam és létrehoztunk egy, a mai tudományos elvárásokhoz alkalmazkodó onkológiai adatbázist, mely mind a napi gyakorlat, mind a tudományos munka szempontjából meghatározó és perspektivikus.

A tudományos tevékenységet is elsősorban a melanoma és a nem melanoma bőrrákok terápiájában alkalmazható új módszerek bevezetése motiválta. Így került sor a fotodinamikus kezelés és az elektrokemoterápia alkalmazására klinikánkon. A bőrdaganatok kiváltásában szerepet játszó genetikai és környezeti tényezők felderítése – a CDKN2A

SUMMARY

The Dermato-oncology unit of the Department of Dermatology and Allergology at the University of Szeged accomplished a significant performance in clinical and scientific work over the past ten years. Several novel approaches like *in vivo confocal microscopy*, new histological and molecular genetic methods have been introduced, which revolutionized the diagnostics and therapy.

We have established a high professional level multidisciplinary onkoteam and have created an up-to date oncology database, both of which helping the daily practice and define the perspectives in research.

The scientific activity was focusing on the introduction of new treatment methods for both melanoma and non-melanoma skin cancer, like photodynamic therapy and electrochemo-therapy. The research work – CDKN2A mutation analysis in familial melanoma and the correlation of neonatal blue light exposure and pigmented moles - investigated the role of genetic and environmental factors

Levelező szerző: Dr. Oláh Judit, SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.
e-mail: dr.olah.judit@gmail.com

mutáció analízise familiáris melanómában, illetve az anyajegyek kialakulásában szerepet játszó újszülöttkori kékfény kezelés vizsgálata - szintén célkitűzésünk volt az utóbbi néhány évben.

Alarmírozó, hogy a növekvő betegszám egyre jelentősebb fizikai és pszichés terhet ró az ellátó személyzetre, mellyel egyre nehezebb megbirkózni. Felhívjuk a vezető bőrgyógyászok figyelmét arra a fontos szakmapolitikai kérdésre, hogy a magasan képzett dermato-onkológus utánpótlásról sürgősen gondoskodni kell.

Kulcsszavak:
bőrgyógyászati onkológia - multidiszciplináris onkoteam - fotodinámias kezelés - elektrokemoterápia - CDKN2A mutáció analízis

in the development of pigmented skin lesions and skin tumors.

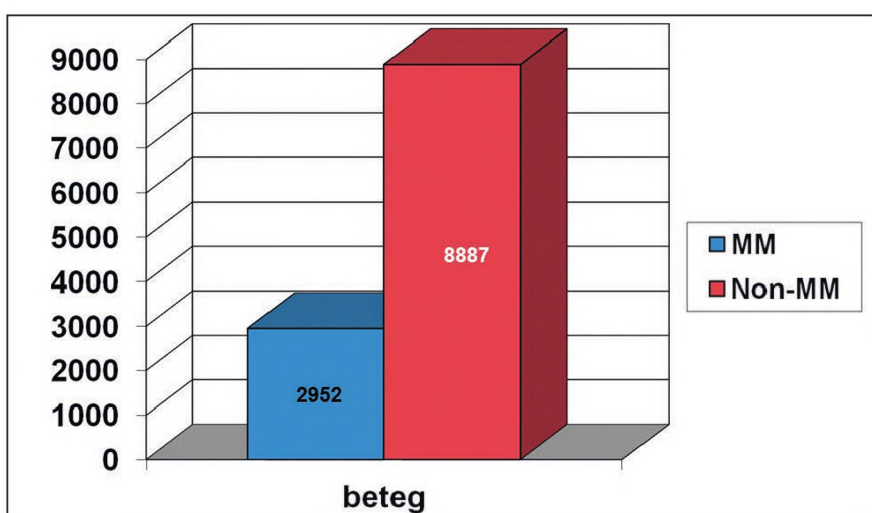
The growing number of dermato-oncology patients in the past ten years are alert for the dermatology community and result in increased physical and psychological burden of the care staff, which is becoming difficult to cope with. We would like to pay the attention of recent leaders in dermatology to help supply dermato-oncology with highly skilled specialists.

Key words:
oncology - dermatology - multidisciplinary onkoteam - photodynamic therapy - electro-chemotherapy - CDKN2A mutation analysis

A dermato-onkológiai kórképekkel kapcsolatosan klinikánk több évtizedes tapasztalattal rendelkezik a diagnosztika, a sebészi és a gyógyszeres kezelést illetően. Jelenleg a betegek ellátása szakambulanciákon (melanoma, cutan lymphoma, ritka bőrdaganatok, hám eredetű tumorok) és fekvőbeteg osztályokon történik. A betegségek kezelését az országos és az intézményi protokollok alapján, a társszakmákkal együtt heti rendszerességgel ülésező multidiszciplináris onkoteam határozza meg. Feladatunk a dél-magyarországi régió bőrdaganatos betegeinek szakmai konzultációja és komplex ellátása a diagnosztikától a palliatív kezelésig.

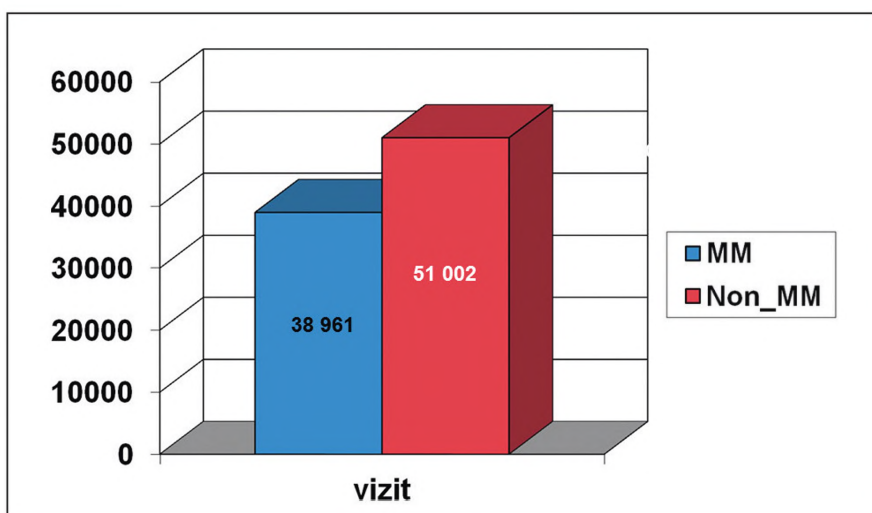
Az onkológiai részleg ambuláns és fekvőbeteg forgalmáról szóló adatait az (1. ábra a-d) szemlélteti. Munkacsoportunk 2004-től napjainkig majd kilencvenezer vizitet bonyolított le a bőrdaganattal hozánk forduló közel tizenkétezer betegnél. Ötvennél több cutan lymphomában szenvedő beteg kezelését illetve gondozását folytatjuk ambulanciánkon hematológusokkal és egyéb társszakmákkal együttműködve.

Napjainkban a melanoma malignum incidenciája folyamatosan növekvő tendenciát mutat világszerte, így Szegeden is. Míg 2003-ban a szegedi dermato-onkológián melanoma malignummal diagnosztizált betegek száma alig közelítette meg



1. ábra
 Onkológiai betegforgalom 2004-2014.
 1a. ábra

Ambuláns onkológiai betegek száma (n=11839)

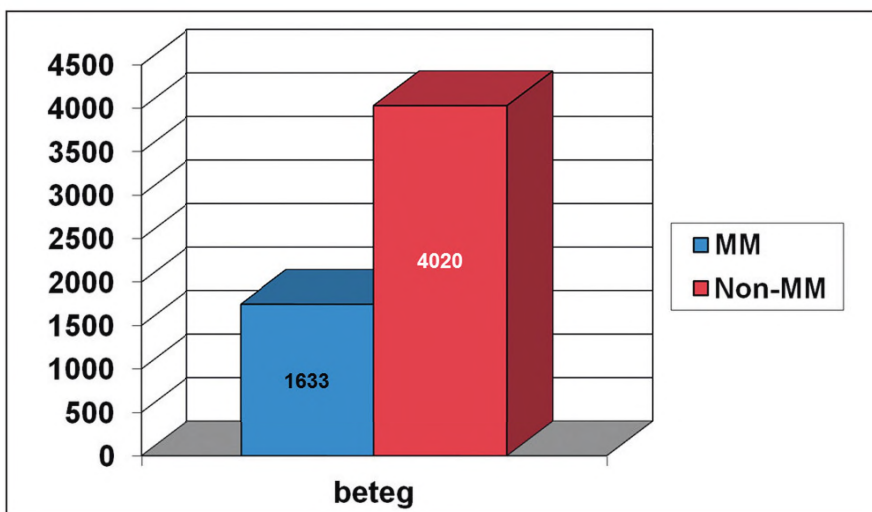


1b. ábra
 Ambuláns vizitek száma (n=89 963)

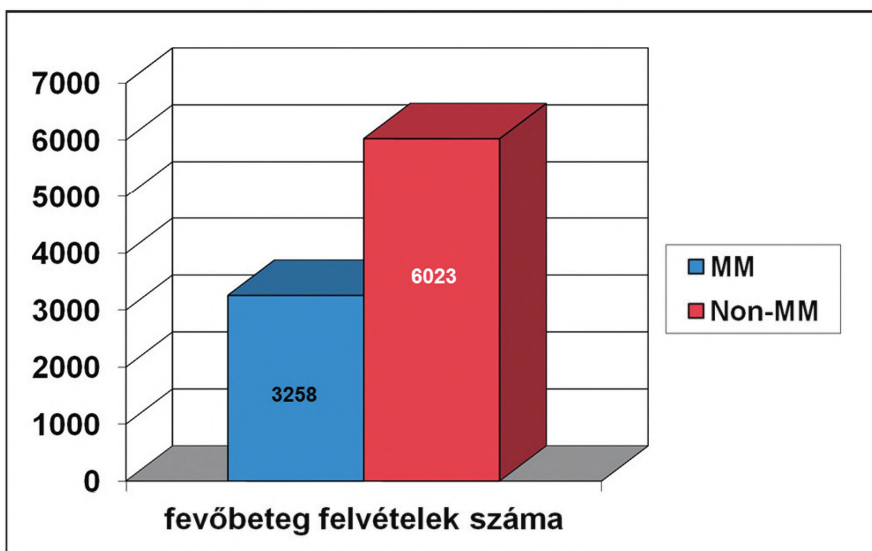
a 150-et, addig az elmúlt években az új esetek száma meghaladta a 250-et (2. ábra). Szerencsére manapság a jobb prognózisú, felszínesen terjedő primer melanomával felismert betegek adják az új betegeink zömét, de továbbra sem csökkent a magas kockázatú, vastag, noduláris melanomák abszolút száma (nem közölt adatok). Egy informatikailag és tartalmát tekintve is korszerű onkológiai adatbázist hoztunk létre, melyben mind retrospektív, mind prospektív elemzésekre sor kerülhet a melanoma kezelésével kapcsolatos, eddig megválaszolatlan kérdések tisztázására. Az adatgyűjtés orozslánrészt egy orvostanhallgatókból álló elhivatott csapat végezte, akik reményeink szerint bőrgyógyászként, vagy valamelyik társszakma képviselőjeként tovább erősítik a dermatonkológiai teamet.

Általános alapelvek változása a melanomás betegek ellátásában

A korábbi gyakorlatunkhoz képest a melanoma ellátása az elmúlt tíz év során több tekintetben változott, mind a sebészi eljárásokat, mind a gyógyszeres kezeléseket nézve. Az elsődleges sebészi ellátás során, melanoma klinikai gyanúja esetén a primer tumort 5 mm-es biztonsági zónával távolítjuk el, majd a szövettani eredménytől függően – azaz patológiai verifikációt követően – történik a primer tumor és a nyirokcsomók definitív sebészi ellátása. Az őrszemnyirokcsomó-biopsziát sebészeink rutinszerűen 1999 óta végzik; izotóp és vitális kékfestéssel történő kettős jelölés mellett történik az őrszemnyirokcsomó azonosítása. Jelenleg a helyi onkoteam konszenzusa alapján 1 mm feletti abszolút vastagságú melanománál minden esetben megtörténik a beavatkozás, amikor nem tapintható a regionális nyirokcsomó és nincs egyéb kimutatható áttét sem. 1 mm-nél vékonyabb tumoroknál, kedvezőtlen szövettani paraméterek mellett – ulceráció és ≥ 1 dermalis mitotikus ráta – is elvégezzük az őrszemnyirokcsomó-biopsziát. Természetesen minden esetben súlyozottan vesszük figyelembe a döntésben a beteg életkorát és társbetegségeit is, mivel a módszer elsősorban a szövettani stádium meghatározását segíti elő. Megnöveli a tünetmentes túlélés idejét, de a teljes túlélésre gyakorolt hatását még ma is vizsgálják (1).

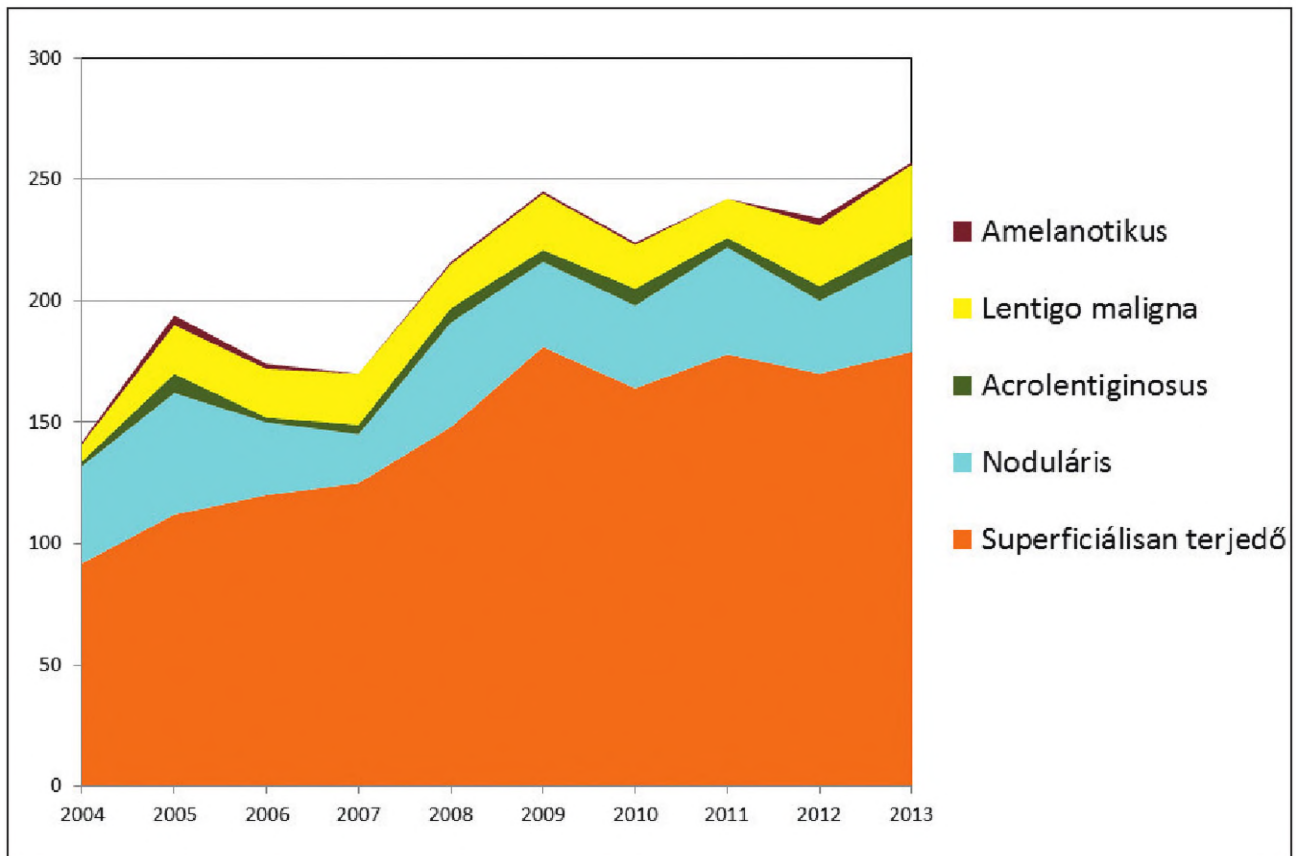


1c. ábra
Fekvőbetegek száma (n=5653)



1d. ábra
Fekvőbeteg felvételek száma: (n=9281)

A gyógyszeres kezelés tekintetében az elmúlt tíz évben a legnagyobb változás a korábbi gyakorlatunkhoz képest, hogy kemoterápiát (dacarbazin) megelőző kezelésként már nem alkalmazunk. A magas kockázatú melanomás betegek adjuváns kezelésében világszerte elfogadott és használatos ugyan az interferon alfa terápia, azonban a nemzetközi gyakorlatban igen nagy eltérések vannak mind az indikáció, mind a dozírozás tekintetében. Klinikánkon adjuváns interferon kezelést 1996 óta alkalmazunk alacsony és közepes dózisban, valamint az elmúlt három évben stádium III-ban szenvedő betegeknél kedvező tapasztalatokat szerzünk magas dózisú interferon alkalmazásával is (2). Az áttétes melanoma kezelése forrongó területté vált a dermatonkológiában a közelmúltban megjelent célzott daganatellenes kezelések, illetve az immunterápia új képviselőinek megjelenése óta. Jelenlegi gyakorlatunkban az onkoteam ezen új lehetőségek figyelembe vételével határozza meg melanomás betegeink kezelését.



2. ábra
Melanomás betegek epidemiológiai adatai

A korszerű sugárterápia mint adjuváns kezelés bevezetésére is az elmúlt 10 éven belül került sor a melanómások ellátásában. Olyan betegeinknél használjuk, akiknél a regionális nyirokcsomókban zsírszöveti infiltrációt okozó áttétet diagnosztizálunk, vagy 3-nál több nyirokcsomóban van már daganatszövet. 3 dimenziós tervezés mellett gyorsított elektronterápiát alkalmazunk a kezelésekhez. Előrehaladott melanómában multiplex cutan áttéteknél, valamint csontmetasztázisok kezelésében van még létjogosultsága a sugárkezelésnek. Az agyi áttéteknél, a teljes koponya besugárzás mellett, integrált kis volumenű dózis kiegészítés technikáját vezettük be, amivel kedvező tapasztalatokat szereztünk (nem közölt adatok).

Általános alapelvek változása a nem-melanoma bőrrákban szenvedő betegek ellátásában

A hám eredetű, nem-melanoma típusú bőrdaganatok (laphámrák, basalioma) kezelésében elsőként választandó a sebészi eltávolítás. Bizonyos klinikai és szövettani formáknál, valamint egyes lokalizációkban egyéb kezelési alternatívák (sugárterápia, kryoterápia, Imiquimod, 5-Fluorouracil, Vismodegib, elektrochemoterápia) állnak rendelkezésünkre. A fotodinamiai terápia (PDT) is ezek közé tartozik, mely több évszázada ismert az orvostudományban és jelenleg reneszánszát éli a bőrgyógyászatban malignus és benignus kórképek ellátásában (3). A PDT során

a léziós bőrön alkalmazott fényérzékenyítő anyag meghatározott hullámhosszúságú fény hatására aktiválódik. Reaktív oxigéngyökök keletkeznek, melyek a gyorsan osztódó célsejtekre sejtölő hatással bírnak. A módszer hatékonysága aktinikus keratózis, superficiális basalioma és Bowen-kór esetében jól dokumentált az irodalomban (4).

A PDT kezelés hazai meghonosításában is úttörő szerepe volt klinikánknak. A kezelés meghatározott protokollok alapján végezhető, alkalmas szoliter tumorok roncsolására és súlyos szoláris károsodás esetén, nagyobb bőrfelületen alkalmazva kemoprevencióra. A PDT során jelentkező fájdalom a leggyakrabban észlelt mellékhatás, mely gyakran a kezelés hatékonyságát korlátozza (5). Különböző anatómiai régiókban lévő elváltozások kezelése során azt tapasztaltuk, hogy a fájdalmat jelentősen befolyásolja a fényérzékenyítő anyag típusa (16% metil-aminolevulinsav vs 20% delta-aminolevulinsav) (6).

2003 óta a módszert hatékonyan alkalmazzuk mindennapi gyakorlatunkban hámeredetű, nem-melanoma típusú bőrdaganatok kezelésében (7, 8).

Ritkán előforduló daganatok tekintetében említésre méltó újdonság az elmúlt tíz évben a Merkel-sejtes carcinoma ellátásában az őrszemnyirokcsomó-biopszia bevezetése. Bár rutinszerűen nem alkalmazzuk, de lehetőségünk van dermato-onkológiai kórképek esetén genetikai vizsgálatok elvégzésére, melyek segítségünkre vannak familiáris betegségek illetve egyéb ritka kórképek azonosításában.

Újdonságok a bőrdaganatok klinikai és szövettani diagnosztikájában

Tíz évvel ezelőtt a digitális dermatoszkópia bevezetéséről, valamint a klinikai diagnosztikában és az oktatásban betöltött szerepéről számolhattunk be. Akkoriban fantasztikus előrelépésnek számított a komputer technika mindennapos használatának bevezetése a klinikai gyakorlatban.

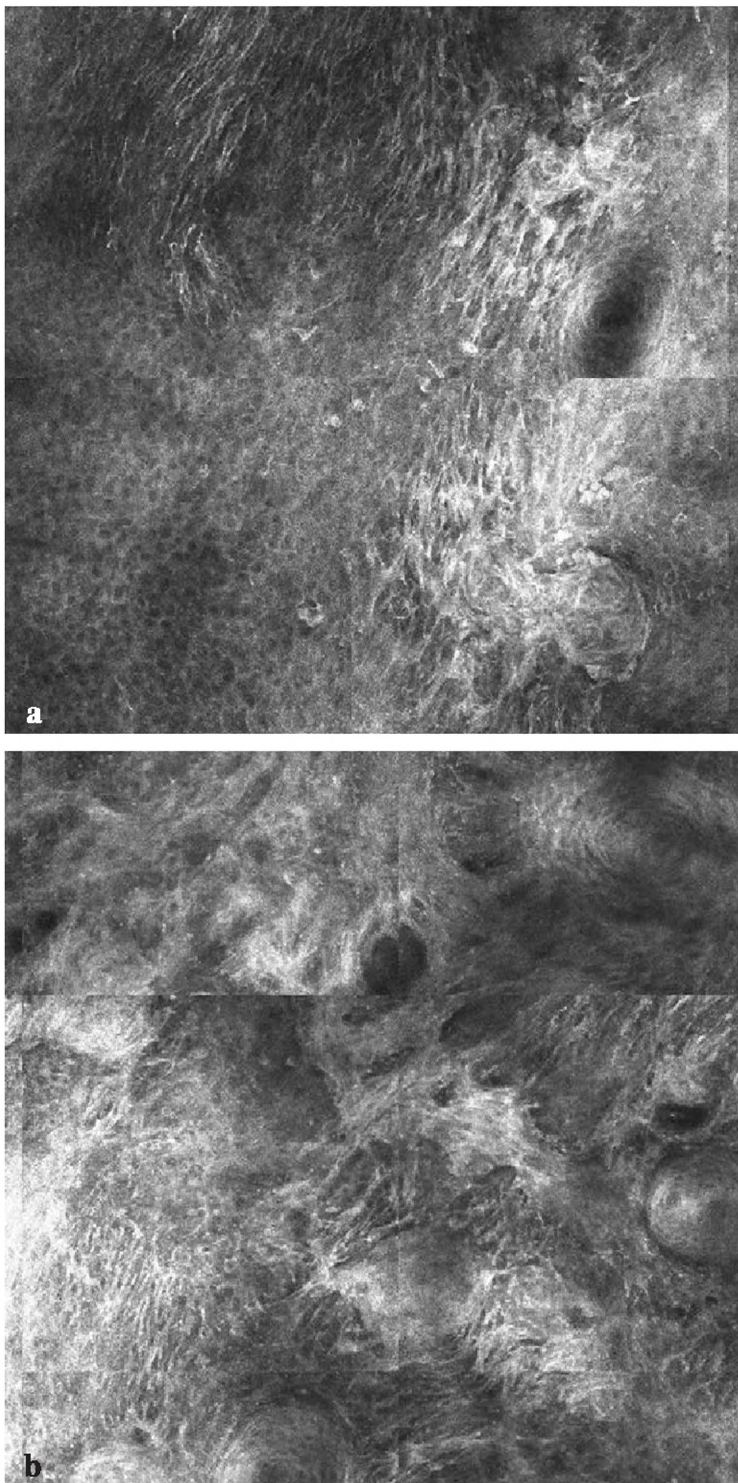
Az utóbbi évtizedben a diagnosztika terén az ismert módszerek mellett újabb technikák is megjelentek. Egyre nagyobb hangsúly helyeződik a pontos klinikai, preoperatív diagnosztikára, melynek segítségével precízebben kiválaszthatók az olyan bőrelváltozások, melyek műtéti eltávolítása mindenképpen szükséges.

A festékes bőrelváltozások klinikai differenciáldiagnosztikáját segítő új eljárások közé tartozik az **elektromos impedancia spektroszkópia**, melynek fejlesztésében kezdetektől aktív szerepet vállalt munkacsoportunk. Részt vettünk azokban a multicentrikus nemzetközi tanulmányokban is, melynek eredményeként ez a módszer napjainkban tágabb teret nyit a melanoma korai felismerésében (9, 10).

A klinikai diagnosztikai kelléktár az elmúlt néhány évben további eszközök használatával bővült: a magasfrekvenciájú ultrahang, az optikai koherencia tomográfia és az in vivo reflektív konfokális mikroszkópia (RCM) jelent új utat napjainkban a bőrdaganatok felismerésében. Ezen módszerek közül klinikánkon 2011 tavasza óta rendelkezésünkre áll az in vivo konfokális mikroszkóp (VivaScope® 1500 Multilaser MAVIG GmbH, Munich, Germany). Eddig összesen 328 betegen észlelt 402 elváltozásnál vettük igénybe a konfokális mikroszkópia adta differenciáldiagnosztikai lehetőségeket (nem közölt adat). A 3. ábrán egy korai, felszínesen terjedő melanoma konfokális mikroszkópos képe látható. A módszer diagnosztikus algoritmusban betöltött szerepének pontos meghatározása várhatóan további elemzések eredményeként fog megszületni (11-13).

A korszerű, célzott és biológiai terápiák beállításához ma már nélkülözhetetlen a pontos, a prognosztikai és a kezelés szempontjából releváns adatokat tartalmazó kórszövettani diagnózis. Ehhez a hagyományos fénymikroszkópos festések és az immunhisztokémia mellett a molekuláris patológiai módszerek alkalmazása szükséges. Több bőrdaganat hátterében új etiológiai tényezőt vagy molekuláris eltérést találtak, amelyek egy része már a későbbi terápiás lehetőségek szempontjából is fontos. Ezen adatok PCR alapú technikák segítségével már a rutin diagnosztika részét képezik.

Etiológiai tényezőként ismertté vált a Merkel-sejtes carcinomákban a Merkel-sejt polyomavírus jelenléte. Ezt 2008-ban Feng és munkatársai közölték először és ezt követően széles körben vizsgálták a világ számos országában. Magyarországon klinikánkon gyűjtöttük össze 10 éves időszakot alapul véve a Merkel-sejtes carcinomában szenvedő betegek klinikai adatait, és megvizsgáltuk a



3. ábra

Korai melanoma in vivo konfokális mikroszkópos képe
3a. Pagetoid melanoma sejtek az epidermisben, 3b. Atípusos melanoma sejtek a DEJ mentén

Merkel-sejt polyomavírus jelenlétét is. 12 beteg 14 tumorának vizsgálatakor 11 esetben (79%) igazolni tudtuk PCR technikával a Merkel-sejt polyoma vírus jelenlétét. Ez az eredmény lényegében egyezett az amerikai és európai adatokkal (14-16).

A melanoma malignum szövettani diagnózisában korábbi gyakorlatunknak megfelelően folytattuk a nemzetközi guideline-ok által javasolt módszerek, adatok, paraméterek használatát. Ehhez járult még, hogy mindezt a multidiszciplináris onkoteam által, a hazai és helyi viszonyokra adaptált egységes rendszer keretében tesszük, konszenzus alapján. Természetesen a nemzetközi adatok alapján bevezetésre került ebben a betegségben is a molekuláris pathológiai diagnosztikán belül a PCR alapú BRAF mutáció vizsgálat. Ezt rutinszerűen 2013 márciusa óta végezzük cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test segítségével. A vizsgálatokat jelenleg azoknál a melanomás betegeknél végezzük el, akik nem operálható nyirokcsomó- vagy belszervi metasztázisban szenvednek, így a célzott kezeléseknek terápiás konzekvenciájuk van. Eddig 98 esetben történt vizsgálat, melyek közül 53%-ban detektáltunk mutációt. A BRAF negatív betegeknél a c-KIT mutációk vizsgálatával egészítjük ki a molekuláris genetikai vizsgálatokat.

A BRAF mutáció vizsgálata azonban nem csak a melanoma malignum esetén jelenthet új lehetőséget patogenetikai és terápiás szempontból. Az irodalomban egy jelenleg még kevésbé ismert, de egyre többször dokumentált tény, hogy a Langerhans-sejtes histiocytosisos (LCH) betegek mintáiban 38-68%-ban szintén kimutatható a BRAFV600E mutáció. Ennek kapcsán klinikánk 30 éves anyagából gyűjtöttük össze a felnőttkori LCH-ban szenvedő betegek klinikai és szövettani adatait. Mivel ritkán előforduló kórképről van szó, ami azonban gyakran jár bőrérzékenységgel, 15 beteget gondoztunk ez idő alatt. Az eredmények bemutatása közlés alatt áll (17, 18).

Új eljárások a bőrdaganatok sebészeti kezelésében

Az elmúlt tíz év sebészeti kezelését áttekintve intézetünkben az őrszemnyirokcsomó-biopszia indikációs területének bővülése történt a Merkel-sejtes carcinoma irányába.

Technikai újdonságként hazánkban 2007-ben elsőként került alkalmazásra, majd bevezetésre az elektrokemoterápia, amely mára már elismert klinikai módszer a cutan és subcutan tumorok gyógyításában (19).

Az ECT képes a betegek életminőségének növelésére függetlenül a várható élettartamtól, fájdalmas, vagy vérző léziók gyógyítására ugyanúgy, mint javítani a betegek kozmetikai és az ezzel összefüggő szociális kapcsolatait, szerv funkciót megkímélni, és amennyiben izolált lézióról van szó, potenciálisan a beteget meggyógyítani.

Palliatív beavatkozásként elsősorban melanoma malignum cutan és subcutan bőrráttéteinek kezelésére alkalmazzuk az eljárást az európai standardot követve (4. ábra) (20, 21).

Gyógyító célzattal Gorlin-Goltz szindrómás betegek multiplex basaliomáit kezeljük elsősorban akkor, ha a fej-



4a. ábra
Melanoma metastasis lábszáron



4b. ábra
3 ECT kezelés után



5a. ábra

Gorlin-Goltz szindrómás beteg fej-nyaki lokalizációjú, magas rizikójú tumorokkal kezelés előtt



5b. ábra

Gorlin-Goltz szindrómás beteg elektrokemoterápia után

nyaki régióban helyezkednek el, és az ún. high risk csoportba sorolhatók, vagyis nodularis, ulceralt, vagy cicatrizáló jelleget öltenek, és a bőr alatti szöveteket is beszűrrik (5. ábra a., b) (22).

Epidemiológiai és genetikai vizsgálatok festékes bőrelváltozások vonatkozásában

Munkacsoportunk évtizedek óta végez rendszeres szűrő jellegű vizsgálatokat, célul tűzve ki a melanoma korai felismerését és a melanoma szempontjából magasabb kockázatú csoportok kiválasztását. Élen jártunk már a kilencvenes években is az iskolai, munkahelyi és az ún. „strandszűrések” elindításában. Az idén 9. éve álltunk az

Országos Melanoma Nap szervezésében az élre. 2009-ben csatlakozott Magyarország az Euromelanoma mozgalomhoz, melynek keretén belül sikeres kampányokat tudhatunk magunk mögött (23).

A szűrővizsgálatok eredményeként olyan új megfigyelésekre is sor került, mint az, hogy az újszülöttkori kékfény kezelés kockázati tényező a bőr és a szem anyajegyének kialakulásában. A „kékfény” kérdés tisztázását célul tűzve kiterjedt ikerkutatásokra került sor az elmúlt néhány évben, melynek során nemcsak a bőrgyógyászati és szemészeti státusz felmérését végeztük el a kékfénnyel kezelt és nem kezelt ikerpároknál, hanem az anyajegyek és a melanoma kialakulására hajlamosító génmutációk elemzését is (24-27).

Genetikai vizsgálatokat elsősorban a familiáris és többes primer melanomában szenvedő betegek esetében végeztünk. Ezek során elsőként azonosítottuk homozigóta hordozói formában a CDKN2A gén P48T mutációját egy primer többes melanomában szenvedő férfit betegnél (28). Egy Szeged környéki családban újonnan azonosítottunk egy introni CDKN2A mutációt (IVS1+37 G/C), melynek funkcionális vizsgálata megmutatta, hogy a mutáció a CDKN2A mRNS érési folyamatait (splicing) befolyásolja, és feltehetően ily módon járul hozzá a betegség kialakulásához. (29). Egy rekurrens CDKN2A mutáció (R24P) részletes családi vizsgálata pedig arra mutatott rá, hogy feltehetően nem csupán a familiáris melanoma, hanem az emlő carcinoma és a hasnyálmirigy carcinoma kialakulásában is szerepet játszhat (30).

Jövőbeli perspektíva

Az elmúlt tíz év során egy olyan multidiszciplináris munkacsoport formálódott a dermato-onkológiában klinikánkon, mely mind a napi klinikai gyakorlatban, mind a tudományos munkában korrekt szakmai együttműködésen alapul. A fent bemutatott gyakorlati eredmények és a hivatkozott tudományos cikkek egyaránt megmutatják azt a potenciált, mely a közös munkában rejlik. Reményeink szerint az újonnan létrehozott adatbázis segítségével a tudományos eredmények száma is növekszik a jövőben.

Az alábbiakban azonban néhány olyan problémára hívnánk fel a figyelmet, mely e szakterület jövőjét alapvetően meghatározza. Az onkológia jelentős pszichés és fizikai terheket ró az ellátó személyzetre, emiatt nem tarto-

zik a bőrgyógyászat népszerű területeihez. A betegek növekvő számához képest egyrészt a szakember gárda létszáma arányaiban csökken, mindezen túl a jelenlegi generáció is inkább az idősebb korosztályhoz tartozik. A betegek szempontjából fontos lenne, hogy olyan onkodermatológus utánpótlást neveljünk, aki képes hosszútávon is megtartani a bőrgyógyászat kezében a bőrdaganatos betegek ellátását és magas színvonalon művelni e betegcsoport kezelését. Felhívjuk a figyelmet, hogy évről évre alarmfőzőbb a bőrgyógyászati vezetők felelőssége abban, hogy biztosítsák a megfelelő egyensúlyt az esztétikában és az egyéb bőrbetegségek, így a bőrdaganatok ellátásában érdekelt bőrgyógyászok között.

IRODALOM

- Mocellin S., Lens M. B., Pasquali S. és mtsai.: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* (2013) 6, CD008955.
- Ócsai H., Gyulai R., Baltás E. és mtsai.: Melanomás betegek magas dózisu interferon kezelésével szerzett kezdeti tapasztalataink. *Bőrgyógy Vener Szle* (2012) 88, 172.
- Fritsch C., Goerz G., Ruzicka T.: Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* (1998) 134(2), 207-214.
- Morton C. A., Szeimies R. M., Sidoroff A. és mtsai.: European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27(5), 536-544.
- Steinbauer J. M., Schreml S., Babilas P. és mtsai.: Topical photodynamic therapy with porphyrin precursors-assessment of treatment-associated pain in a retrospective study. *Photochem Photobiol Sci* (2009) 8(8), 1111-1116.
- Gaal M., Otrosinka S., Baltas E. és mtsai.: Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with methyl aminolaevulinate is associated with less pain than with aminolaevulinic acid. *Acta Derm Venereol* (2012) 92(2), 173-175.
- Gaal M., Gyulai R., Baltas E. és mtsai.: Fotodinámiai terápia a dermatoonkológiában. *Orv Hetil* (2007) 148(47), 2227-2233.
- Gaal M., Gyulai R., Baltas E. és mtsai.: Fotodinámiai terápia szerzett tapasztalataink. *Bőrgyógy Vener Szle* (2007) 83, 210.
- Malvey J., Hauschild A., Curriel-Lewandowski C. és mtsai.: Clinical performance of the Nevissense system in cutaneous melanoma detection: an international, multi-centre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol* (2014) May 19. doi: 10.1111/bjd.13121. [Epub ahead of print]
- Mohr P., Birgersson U., Berking C. és mtsai.: Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Res Technol* (2013) 19(2), 75-83.
- Gill M., Longo C., Farnetani F. és mtsai.: Non-invasive in vivo dermatopathology: identification of reflectance confocal microscopic correlates to specific histological features seen in melanocytic neoplasms. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) Oct 23. doi: 10.1111/jdv.12285. [Epub ahead of print]
- Guitera P., Menzies S. W., Longo C. és mtsai.: In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol* (2012) 132(10), 2386-2394.
- Alarcon I., Carrera C., Palou J. és mtsai.: Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol* (2014) 170(4), 802-808.
- Varga E., Kiss M., Szabo K. és mtsai.: Detection of Merkel cell polyomavirus DNA in Merkel cell carcinomas. *Br J Dermatol* (2009) 161(4), 930-932.
- Feng H., Shuda M., Chang Y. és mtsai.: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* (2008) 319(5866), 1096-1100.
- Feng H., Shuda M., Chang Y., and Moore P. S.: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Supporting online material. 2008. (GENERIC)
- Badalian-Very G., Vergilio J. A., Degar B. A. és mtsai.: Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* (2010) 116(11), 1919-1923.
- Sahm F., Capper D., Preusser M. és mtsai.: BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* (2012) 120(12), 28-30.
- Mir L.M., Gehl J., Sersa G. és mtsai.: Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator (TM) by means of invasive or non-invasive electrodes. *Ejc Supplements* (2006) 4(11), 14-25.
- Kis E., Olah J., Ocsai H. és mtsai.: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma-a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg* (2011) 37(6), 816-824.
- Kis E., Szegedí I., Ocsai H. és mtsai.: Melanoma bőráttétek elektrokemoterápiája. *Orv Hetil* (2010) 151(3), 99-101.
- Kis E., Baltas E., Kinyo A. és mtsai.: Successful treatment of multiple basalomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol* (2012) 92(6), 648-651.
- van der Leest R. J., de Vries E., Bulliard J. L. és mtsai.: The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25(12), 1455-1465.
- Csoma Z., Hencz P., Orvos H. és mtsai.: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *Pediatrics* (2007) 119(5), 1036-1037.
- Csoma Z., Kemeny L., Olah J. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* (2008) 358(23), 2523-2524.
- Csoma Z., Toth-Molnar E., Balogh K. és mtsai.: Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevi: a twin study. *Pediatrics* (2011) 128(4), e856-e864.
- Olah J., Toth-Molnar E., Kemeny L. és mtsai.: Long-term hazards of neonatal blue light phototherapy. *Br J Dermatol* (2013) 169(2), 243-249.
- Szell M., Balogh K., Dobozy A. és mtsai.: First detection of the melanoma-predisposing proline-48-threonine mutation of p16 in Hungarians: was there a common founder either in Italy or in Hungary? *Melanoma Res* (2007) 17(4), 251-254.
- Balogh K., Szell M., Polyanka H. és mtsai.: Detection of a rare CDKN2A intronic mutation in a Hungarian melanoma-prone family and its role in splicing regulation. *Br J Dermatol* (2012) 167(1), 131-133.
- Balogh K., Nemes E., Uhercsák G., Kahán Zs., Lázár Gy., Farkas Gy., Polyanka H., Kis E., Gyulai R., Varga E., Keresztiné Határvölgyi E., Kaizer L., Haracska L., Tiszlavicz L., Kemény L., Oláh J., and Szell M. (2011): Melanoma-Predisposing CDKN2A mutations in Association with Breast Cancer: A Case-Study and Review of the Literature. In: *Melanoma in the clinic. Diagnosis, management and complications of malignancy.*, edited by M.Murph, pp. 211-214. Intech Open Access Publisher, Rijeka.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 21.

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Kísérletes bőrgyógyászati kutatások multifaktoriális immunmediált kórképekben a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az elmúlt tíz évben

Experimental dermatology at the Department of Dermatology and Allergology in Szeged in multifactorial immune-mediated skin diseases

SZABÓ KORNÉLIA DR.¹, SZÉLL MÁRTA DR.^{1,2}

MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport¹, Szeged
SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet², Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán a hetvenes-nyolcvanas évek sejt- és immunbiológiai megközelítésű kísérletes bőrgyógyászati kutatásai teremtették meg az alapokat napjaink sokrétű, számos bőrgyógyászati kórképet érintő vizsgálataihoz. Nagy jelentőségű lépés volt ebben a folyamatban, hogy Dobozy Attila 1999-ben megalapította az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoportot, amely a Klinika integráns részét képezve végzi kutatótevékenységét, és kiváló lehetőséget nyújt a klinikusok és az elméleti szakemberek gyümölcsöző együttműködésének. Összefoglaló közleményünkben két gyakori kórképben, az aknéban és pikkelysömörben végzett vizsgálatainkon keresztül szemléltetjük ennek a munkánkhoz az eredményeit.

Kulcsszavak:

pikkelysömör - akne betegség - molekuláris biológiai és genomikai vizsgálatok

SUMMARY

Our ongoing research work at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged on the pathogenesis of several skin diseases is based on the research done at the clinic in the seventies-eighties and performed mainly using cell- and immunobiology methodologies. The foundation of the Dermatological Research Group of the Hungarian Academy of Sciences by Attila Dobozy was a milestone. The research Group works as an integrated part of the Department and provides a solid basis for the fruitful co-operation of clinicians and researchers. Here, we provide a review of our recent results on two common skin diseases, acne and psoriasis.

Key words:

psoriasis - acne - molecular biology and genomic studies

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán jelenleg folyó kísérletes bőrgyógyászati tevékenységünk alapjait a hetvenes-nyolcvanas években Simon Miklós, Dobozy Attila, Hunyadi János és Csató Miklós kutatómunkája alapozta meg. A különböző bőrbetegségek pathogenezisének megismerésére irányuló vizsgálatok metodikai hátterét ezekben az időkben elsősorban a klasszikus sejtbiológia és immunbiológiai megközelítések jellemezték. Az elmúlt 15 évben ez a kísérletes paletta a molekuláris biológia és a genetika/genomika eszközrendszerével is kibővült. Mindezen sokoldalú megközelítéseknek köszönhetően az elmúlt másfél-két évtizedben kutatási tevékenységünk számos bőrgyógyászati kórképben olyan eredményekhez vezetett, ame-

lyek mind a hazai, mind a nemzetközi kísérletes bőrgyógyászatot nagymértékben előre mozdították és gazdagították. Összefoglaló közleményünkben két gyakori bőrbetegségben, az aknéban és a pikkelysömörben elért legfontosabb eredményeinket mutatjuk be.

Eredményeink az akne pathogenezisének kutatásában

A 2000-es évek elején Pivarcsi Andor és Nagy István munkájának eredményei irányították rá figyelmünket az akne pathogenezisének kutatásában rejlő lehetőségekre és távlatokra. Ezen munkák eredményei alapján megállapí-

tottuk, hogy az akkoriban újonnan felfedezett Toll-like receptor (TLR) család tagjai fontos szerepet játszanak azokban a folyamatokban, melyek segítségével a bőr sejtei felismerik, és különbséget tesznek a környezetükben megfigyelhető, és az őket támadó mikroorganizmusok között (1). Ennek eredményeképpen hatékony, patogén specifikus válasz kialakulását kezdeményezhetik, mely elsősorban úgynevezett veleszületett immun-, és gyulladáshoz vezető folyamatok formájában nyilvánulnak meg. Érdekesnek bizonyult azonban az a megfigyelés is, mely szerint a bőrsejtek a patogén mikrobák mellett az egészséges bőrben is megfigyelhető, a bőr mikrobiomjának fontos tagját jelentő *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) baktériumfaj felismerésére is képesek voltak (2). A mikrobák hatására induló veleszületett immunfolyamatok jelentősége óriási, hiszen az ekkor keletkező molekulák fontos szerepet játszanak a szervezet immunvédekezését biztosító egyéb sejttípusoknak a fertőzések helyére történő irányításában. Ilyen faktorok keletkezését a munkacsoportunk tagjai is leírták tenyésztett keratinociták esetében, különböző mikrobiális anyagokkal történő kezelést követően (1).

A képződő molekulák egy másik nagy csoportjába a gyulladáshoz vezető folyamatok kialakulását elősegítő faktorok, úgynevezett citokinek (pl. tumor nekrozis faktor α - TNF α , interleukin-1 α -IL-1 α) tartoznak. Ez utóbbi folyamatok a támadás helyén a betolakodó patogén mikroorganizmusok eliminálásában kulcsfontosságúak, de ha túlzott mértékűek, az a környező szövetekben kóros, szövetkárosító reakciók indulását is eredményezhetik.

A tenyésztett normál humán keratinocita kultúrák segítségével végzett vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a bőr sejtei természetes mikrobaellenes hatású faktorokat is termelnek, mint például a humán β -defensin 2 (hBD2) nevű fehérjét, mely közvetlenül is képes különféle baktériumok és gombák elpusztítására. Vizsgálataink eredményei arra is rámutattak, hogy egyes *P. acnes* törzsek hatására a hBD2 szintje megemelkedik a keratinocitákban, azonban a mesterséges eljárásokkal termelt fehérjének nem volt hatása laboratóriumi körülmények között a baktérium életképességére. Ez arra utalt, hogy szerepe inkább a baktérium által kiváltott immunválasz elindításában és szabályozásában lehet (2). Kutatásaink során a keratinociták mellett a bőr folliculusainak felépítésében szintén szerepet játszó faggyútermelő sejtek, az úgynevezett sebociták és a mikrobák kapcsolatát is elemeztük. Eredményeink alapján ez utóbbi sejttípusban is a keratinocitákban megismertekhez hasonló molekuláris folyamatokat azonosítottunk. Emellett a sebociták egyes baktériumok, mint például a *P. acnes* jelenlétében fokozott faggyútermelést is mutattak.

A fenti eredmények elméleti jelentőségük mellett sok adatot szolgáltatott az egyik leggyakoribb gyulladáshoz vezető bőrbetegség, a tinédzserkorú populáció jelentős hányadát érintő pattanásos bőrbetegség, vagy akne vulgaris patogenezisének mélyebb megismeréséhez is. Ugyan régóta feltételezték a *P. acnes* jelentőségét is a tünetek kialakulása folyamán megfigyelhető veleszületett immun-, és gyulladáshoz vezető folyamatok kiváltásában, de arról, hogy a bakté-

riumnak van-e, és pontosan mi a jelentősége a bőrtünetek kialakulása során, a mai napig megoszlanak a vélemények. Ennek az oka az lehet, hogy jelenleg még nem sikerült magyarázatot találni arra, hogy milyen hatásokra, és hogyan válhat egy egyébként ártalmatlan, az egészséges bőr mikrobiomjában is fontos szerepet játszó mikroba patogénné.

A 2000-es években az addig végzett sejt- és molekuláris biológiai vizsgálatok mellett a molekuláris genetika módszereit is alkalmazni kezdtük. Az új kutatási irány alapjait azok a korábbi megfigyelések szolgálták, melyek szerint a *P. acnes* által kiváltott immun-, és gyulladáshoz vezető folyamatok kialakulásakor a baktérium hatására a keratinociták által termelt gyulladáshoz vezető citokinek mennyisége is meghatározó. Hipotézisünk szerint ezek fokozott mértékű termelődése súlyosabb acnés tünetek kialakulásával járhat együtt. Genetikai vizsgálatokat indítottunk tehát, melyekben olyan örökletes faktorokat vizsgáltunk, melyek az örökítő anyagunk, a DNS molekulák egy-egy pontján található eltéréseket jelentenek. Ezeket egynukleotidos polimorfizmusoknak (single nucleotide polymorphisms – SNP) nevezzük. Emellett úgynevezett hosszúság polimorfizmusok (variable number of tandem repeats – VNTR) azonosítását és pathogenetikai jelentőségének megismerését is kezdtük. A vizsgált örökletes faktorok olyan génekben helyezkednek el, melyek befolyásolhatják a *P. acnes* baktérium felismerését, illetve a termelő gyulladáshoz vezető citokinek szintjét, szerkezetét, és/vagy funkcióját. Ily módon többek között a patogénfelismerő TLR2 és 4 receptorok, a TNFA és az IL-1A gyulladáshoz vezető citokinek, valamint egy természetes gyulladáshoz vezető ellenes molekula, az IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) kódoló génjének (IL1RN) kiválasztott polimorfizmusait elemeztük. Ezekről irodalmi adatok alapján már ismert volt az is, hogy szerepet játszhatnak különféle krónikus gyulladáshoz vezető betegségekre való hajlam kialakításában.

Az IL-1 α citokint kódoló génben egy olyan SNP-t azonosítottunk, melynek hordozói nagyobb eséllyel szenvednek súlyosabb aknés tünetektől. Irodalmi adatok alapján azt is feltételeztük, hogy ez az eltérés befolyásolhatja az érett, szekretált, biológiailag aktív fehérje mennyiségét, így módon fokozhatja a gyulladás mértékét (3). Ezzel szemben a TNF α citokint kódoló TNFA gén esetében egy védő hatású SNP-t találtunk. További vizsgálataink eredményei alapján ez a polimorfizmus a gén szabályozását, és ezen keresztül szintén a képződő gyulladáshoz vezető molekula mennyiségét befolyásolhatja (4).

Napjainkban tovább folynak azok a vizsgálatok, melyek a bőr sejteinek és a bőrünkben egészséges körülmények között is itt élő mikrobák, vagy más néven a mikrobiom közötti kölcsönhatás természetét és jellegzetességeit vizsgálják. Modern sejt- és molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával részletesen elemezzük a keratinocitákban zajló változásokat, valamint azt, hogy hogyan hat a baktériumok növekedése és ez által mennyiségének változása az induló folyamatok mértékére. Emellett arra a kérdésre is választ szeretnénk kapni, hogy van-e eltérés a különböző *P. acnes* törzsek hatásában. Tovább elemezzük a kerati-

nocitákban és a szebocitákban a baktérium hatására induló folyamatokat, azonban olyan gének kifejeződését és ezek változásait is elemezzük, melyek a veleszületett immun- és gyulladásozó folyamatokat gátló funkcióval rendelkeznek. Végül, de nem utolsó sorban arra a kérdésre is választ szeretnénk találni, hogy a keratinocitákon és a szebocitákon kívül milyen más, a szervezet immunfolyamataiban szerepet játszó sejt képes még a *P. acnes* jelenlétének érzékelésére, és milyen szerepük lehet annak eldöntésében, hogy végső soron hogyan reagálunk a mikrobára.

Eredményeink a pikkelysömör pathogenezisének kutatásában

Pikkelysömörben végzett kutatásaink fő célja azoknak a tünetmentes bőrre jellemző inherens folyamatoknak a megértése, amelyek a betegség kialakulásának alapjául szolgálnak. A kilencvenes évek derekán végzett elsősorban sejt- és immunbiológiai vizsgálataink számos eredménye irányította erre a területre a figyelmünket. Ezen vizsgálatok során megállapítottuk, hogy a betegek tünetmentes bőrből származó sejtek fokozott növekedést mutattak a pikkelysömörös, aktivált T-sejtek felülülőjével történő kezelésre, míg az egészséges donorokból származó sejtek esetében ez a jelenség nem volt megfigyelhető (5). További kísérleteink során azt is megmutattuk, hogy ezen speciális hiperproliferatív válasz kialakulását milyen faktorok okozzák. Ezek mesterségesen előállított keverékét limfokin keveréknek neveztük el, mely többek között gamma interferon (IFN γ), interleukin-3 citokin (IL-3), valamint granulocita-macrophág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) nevű molekulákat tartalmazott (5).

Későbbi sejtbiológiai kísérleteinkben azt is kimutattuk, hogy a fokozott mértékű sejtosztódás kialakításáért a sejtciklus szabályozásában központi szerepet játszó fehérjék tehetősek felelőssé, melyeket D ciklineknek nevezünk. Ezen fehérjék működésének eredményeként a pikkelysömörös plakkokban a keratinociták gyors egymásutánban osztódnak anélkül, hogy sejtnyugalmi fázisba kerülnének (6).

A pikkelysömörös tünetmentes epidermisszel kapcsolatos megfigyeléseink a 2000-es évek fordulóján további vizsgálatok egész sorát indították. Fontos elméleti alapját képezték az ekkor induló nagyskálájú génexpressziós vizsgálatoknak, melynek során a tünetmentes és az egészséges bőr epidermiszében megfigyelhető génkifejeződés különbségeket azonosítottunk. Ennek során már ismert géneket (fibronektin, RAB10), a humán genom projekt által korábban már azonosított, de még ismeretlen funkciójú, valamint ismeretlen fehérjetermékű lokuszokat egyaránt azonosítottunk (7).

Az egyik ilyen fehérje a fibronektin EDA motívumot (EDA+) hordozó úgynevezett onkofötális formája volt, mely fokozott mértékű kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetmentes mintákban az egészséges epidermisszel összehasonlítva. További vizsgálataink eredményei alapján igazoltuk, hogy az EDA+/EDA-, vagyis az érett, és az onkofötális fibronektin arányának változásai

összefüggést mutattak a keratinociták növekedési és érési folyamatainak szabályozásával (7).

A másik molekula, amely ekkor kutatásaink középpontjába került, szintén fokozott kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben. Ezen gén esetében azonban érdekes módon fehérjévé átiródó terméket nem tudtunk kimutatni, így ez az azonosított transzkriptum később úgynevezett nem kódoló RNS-nek bizonyult. Mivel keratinocita kultúrákban végzett vizsgálataink adatai alapján ez a gén különböző stresszhatásokra fokozott expressziót mutatott, ezért a PRINS (Psoriasis-susceptibility Related RNA gene Induced by Stress) nevet adtuk neki (8).

Funkcionális vizsgálatainkban egészséges és pikkelysömörös tünetmentes bőrmintákat levegő-folyadék határfelületen tartva, úgynevezett organotipikus kultúrákban is kezeltünk a korábban már bemutatott T-sejt limfokinokkal. Ennek hatására az egészséges epidermiszben a PRINS gén kifejeződése nem változott, míg a pikkelysömörös tünetmentes minták epidermiszében erősen lecsökkent. Ez nagyon jó egyezést mutatott azzal a korábbi megfigyeléssel, mely szerint a PRINS gén kifejeződése alacsonyabb szintű a pikkelysömörös tünetes epidermiszben a tünetmentessel összehasonlítva. Megerősítette azt is, hogy a donorok örökletes sajátosságaitól függően nem csak az *in vitro* kultúrákban tartott izolált sejtek, de a szöveti struktúrát megtartó bőrminták reakcióképességében is eltérések figyelhetők meg pikkelysömörben hasonló kezelések, illetve külső noxák hatására.

Annak megértésére, hogy a PRINS gén fokozott kifejeződése valóban szerepet játszik-e a sejtek stressz válaszána kialakításában számos kísérletet végeztünk. Ezek alapján megállapítottuk, hogy amennyiben a PRINS mennyiségét mesterségesen lecsökkentjük *in vitro* sejt-kultúrákban, az a sejtek osztódási sebességének csökkenését eredményezi. Ezekkel a megfigyelésekkel sikeresen igazoltuk, hogy a PRINS molekula fontos szerepet játszik a sejtek külső hatásokra kialakuló válaszában. Mindezek az eredmények azonban arra is utaltak, hogy a PRINS csendesítésének hatására a sejtek jellegzetes sejtbiológiai paraméterei megváltoznak, ennek hátterében azonban feltehetően komplex molekuláris események állhatnak, mely során számos gén kifejeződése egymással koordinált módon változik. Ennek igazolására az MTA SZBK Funkcionális Genomikai Laboratóriumával együttműködésben újabb vizsgálatokat végeztünk. Mintegy 18.000 gén expressziós szintjét hasonlítottuk össze kontroll, illetve olyan sejtekben, melyekben korábban a PRINS mennyiségét mesterségesen csökkentettük. Olyan géneket kerestünk, melyek kifejeződése párhuzamosan változott a PRINS szintjének csökkenésével. Az egyik ilyen eltérő mRNS kifejeződést mutató génnek a GIP3 bizonyult, melyről már ismert volt, hogy a sejtek programozott sejtihalál (apoptotikus) folyamatainak szabályozásában játszik fontos szerepet. Jelenlétét később minden általunk vizsgált szervben és szövetben igazoltuk, ami a rendelkezésre álló irodalmi adatokkal egybevetve arra utalt, hogy általános funkcióval bír, a sejtek túlélését

elősegítő fehérje lehet. Eredményeink alapján feltételeztük, hogy a G1P3 gént a PRINS nem-kódoló RNS szabályozhatja, és ez a folyamat szerepet játszhat a betegek keratinocitáinak osztódásának szabályozásában (9).

További vizsgálatainkban olyan nukleinsav és/vagy fehérje molekulákat is azonosítottunk, melyek összekapcsolódva, fizikai kölcsönhatásban állhatnak ezzel a nem-kódoló RNS molekulával. Az alkalmazott komplex vizsgálatok eredményeképpen két ilyen fehérjét azonosítottunk, melyek közül az egyik a nucleophosmin nevű fehérje volt. Ez egy minden sejt magjában előforduló molekula, amely fontos szerepet tölt be a sejtnag és a citoplazma közötti anyagcserében. A másik PRINS-sel kölcsönható fehérje a GRP94 nevű protein volt, mely a sejtek stresszválaszának fontos komponense. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a PRINS molekulához kapcsolódva és vele együttműködve az azonosított fehérjék olyan szabályozó komplex részei lehetnek, mely fontos szerepet játszik a sejtek stresszválaszának, osztódási, és differenciációs folyamataik szabályozásában. A komplex zavart működése esetén különféle kórképek, mint például a pikkelysömör, vagy egyes ráktípusok kialakulásához vezethetnek (10).

A 2000-es évek második felében folytattuk a pikkelysömörös tünetmentes bőr jellegzetességeinek vizsgálatát. A korábbi vizsgálataink tapasztalatai ugyanis megerősítettek minket abban, hogy ez lehet az az út, ami olyan folyamatok és faktorok azonosítását eredményezheti, melyek a tünet kialakulásának okai, illetve a patogén folyamatok korai lépései lehetnek. Ekkor indultak azok a kísérletek, melyekben a fentebb ismertetett egészséges és pikkelysömörös tünetmentes bőrből származó organotipikus kultúrákat használtunk modellként. Ezek limfokin kezelését követően nagyskálájú cDNS microarray kísérletekben páronként hasonlítottuk össze a kezeletlen és limfokin kezelt mintákban a detektálható génkifejeződés változásokat. Első lépésben minden donor esetében meghatároztuk, hogy melyek azok a gének, melyek kifejeződése megváltozott a kezelésre. Ezt követően egy második lépésben a 4 egészséges egyéntől származó, és a 4 pikkelysömörös tünetmentes bőrminta esetében összevetettük azt is, hogy melyek azok a gének, melyek eltérő módon reagáltak a kezelés hatására a betegek és az egészségesek esetében. Úgy gondoltuk, hogy az ily módon azonosított gének lehetnek felelősek a korábban megfigyelt és részletesen elemzett funkcionális eltérésekért (11).

Hatvanegy ismert funkciójú gént, és 11 részletesen még nem jellemzett transzkriptumot azonosítottunk, melyek megfeleltek a fenti kritériumoknak. Bioinformatikai módszerekkel történő hálózatelemzés eredményei alapján megállapítottuk, hogy ezek a molekulák két hálózatba rendezhetők. Az egyik fontos szerepet játszik a sejthalál, fejlődés és sejthalál folyamatok szabályozásában, míg a másik a kismolekulák és lipidek metabolizmusában. Azt is megfigyeltük, hogy míg számos gén kifejeződése emelkedett a limfokinek hatására az egészséges bőrben, a pikkelysömörös tünetmentes mintákban ezek szintje nem változott, vagy csökkent. Ennek oka azonban részben az is

lehetett, hogy a betegekből származó mintákban ezen faktorok szintje már eleve enyhén emelkedett volt, így további változást az alkalmazott kezelés már nem eredményezett. Ezt láttuk két, a gyulladásos folyamatok kialakításában szerepet játszó citokin molekula, az IL-23 és az IL-1 β esetében. Érdekes volt azonban az a megfigyelés, hogy ezek magasabb szintje már a látható gyulladásos tünetek megjelenését is megelőzte (11).

Bár vizsgálataink a bőr, és ezen belül döntően a keratinociták szerepét analizálják a betegség kialakulásában, az immunsejtek, ezen belül a betegség kialakításában fontos szerepet játszó T-sejtek jellegzetességeit is elemeztük. Munkacsoportunk tagjai megállapították, hogy ezen sejtek egy speciális csoportjának jellegzetes működési zavarai figyelhetők meg a pikkelysömörös betegekből, melyet a bőrben megfigyelhető gyulladásos, IL-1 citokin-gazdag környezet eredményezhet (12).

A sejt- és molekuláris biológiai vizsgálatok mellett a molekuláris genetika eszköztárát is igénybe vettük kutatásaink során. Saját eredményeink és irodalmi adatok is régóta igazolták azt az elképzelést, hogy a betegség kialakulásában örökletes faktorok is fontos szerepet játszhatnak a betegek bőrben megfigyelhető eltérő reakciókészségének kialakításában. A TNF szupercsaládba tartozó TL1A vagy más néven TNFSF15 molekula esetében az elmúlt években sok adat gyűlt össze arról, hogy emelkedett kifejeződést mutat különféle krónikus gyulladásos betegségek (Crohn, gyulladásos bélbetegség) és többek között a pikkelysömörös egyének mintáiban is. Mindezek alapján feltételeztük, hogy a TNFSF15 génben található örökletes faktoroknak szerepe lehet a pikkelysömörre, illetve a pikkelysömörrel társult ízületi betegségre (arthritis psoriatica) való hajlam kialakításában. Eredményeink alapján a gén szabályozó régiójában található rs647810 egynukleotidos eltérésnek, vagy egynukleotidos polimorfizmusnak szerepe lehet a pikkelysömörre való hajlam kialakításában, mely hatás leginkább az ízületi tüneteket nem mutató betegek esetében volt kifejezett (13).

A napjainkban folyó vizsgálatokban tovább elemezzük a nagyskálájú génexpressziós kísérletek során kapott eredményeket. Ezekben több olyan gén is azonosításra került, melyek szerepet játszhatnak a sejtekben zajló mRNS érési folyamatokban. Ezek a peptidilprolil-izomeráz (PPIG), a luc-7 like 3 (LUC7L3), és egy szerin/arginin gazdag splicing faktor (SFRS18) gének voltak, melyek eltérő kifejeződés-változást mutattak az egészséges és a pikkelysömörös tünetmentes bőrmintákból készült organotipikus kultúrákban limfokin kezelést követően. Ezek az eredményeink azért is nagy jelentőségűek, mert a 2000-es évek fordulóján végzett kísérletekben azonosított EDA+ onkofötális fibronectin izoforma a fibronectin gén alternatív érési folyamatainak eredményeképpen jön létre, ami kapcsolatot teremt jelenlegi és korábbi eredményeink között. Felveti annak a lehetőségét, hogy abnormális mRNS érési folyamatok is hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához, mely folyamatok jelentősége napjainkban még nem ismert.

Összefoglalás

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán folyó sokrétű kutatási tevékenységünk elsősorban multifaktoriális immunmediált bőrbetegségek pathogenezisének megismerésére irányul. Reményeink szerint kutatómunkánkkal hozzájárulunk a normál bőr alapmechanizmusainak mélyebb megértéséhez, illetve az akne és a pikkelysömör betegségek új terápiás megoldásainak fejlesztéséhez is.

Köszönetnyilvánítás

Dr. Szabó Kornélia az MTA Bolyai ösztöndíjában részesül. A cikk az OTKA K83277, OTKA NK105369, OTKA K105985 és a TÁMOP 4.2.2.A-11-1-KONV-2012_0035 pályázatok támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. *Pivarcsi A., Bodai L., Réthi B. és mtsai:* Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*, (2003) *15*, 721-730.
2. *Nagy I. Pivarcsi A., Koreck A. és mtsai:* Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol*, (2005) *124*, 931-938.
3. *Szabó K., Tax G., Kis K. és mtsai:* Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens*, (2010) *76*, 411-415.
4. *Szabó K., Tax G., Teodorescu-Brinzeu D. és mtsai:* TNF α gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*, (2011) *303*, 19-27.
5. *Bata-Csorgo Z., Hammerberg C., Voorhees J. J. és mtsai:* Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest*, (1995) *95*, 317-27.
6. *Belső N., Széll M., Pivarcsi A. és mtsai:* Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J Invest Dermatol*, (2008) *128*, 634-642.
7. *Széll M., Bata-Csorgo Z., Koreck A. és mtsai:* Proliferating keratinocytes are putative sources of the psoriasis susceptibility-related EDA+ (extra domain A of fibronectin) oncofetal fibronectin. *J Invest Dermatol*, (2004) *123*, 537-546.
8. *Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarcsi A. és mtsai:* Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related non-coding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem*, (2005) *280*, 24159-24167.
9. *Szegedi K., Sonkoly E., Nagy N. és mtsai:* The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. *Exp Dermatol*, (2011) *19*, 269-278.
10. *Szegedi K., Göblös A., Bacsa S. és mtsai:* Expression and Functional Studies on the Noncoding RNA, PRINS. *Int J Mol Sci*, (2012) *14*, 205-225.
11. *Szabó K., Bata-Csörgő Z., Dallos A. és mtsai:* Regulatory networks contributing to psoriasis susceptibility. *Acta Derm Venereol*, (2014) *94*, 380-385.
12. *Bebes A., Kovács-Sólyom F., Prihoda J. és mtsai:* Interleukin-1 receptors are differentially expressed in normal and psoriatic T cells. *Mediators Inflamm*, (2014) doi: 10.1155/2014/472625,
13. *Képiró L., Széll M., Kovács L. és mtsai:* Genetic risk and protective factors of TNFSF15 gene variants detected using single nucleotide polymorphisms in Hungarians with psoriasis and psoriatic arthritis. *Hum Immunol*, (2014) *75*, 159-162.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

A glicerolt és xilitolt tartalmazó Xylinep® gél antibakteriális és bőrhidratáló hatásai

Antibacterial and skin hydrating effects of Xylinep® gel containing glycerol- and xylitol

ERŐS GÁBOR DR.^{1,2,*}, KORPONYAI CSILLA DR.¹, SZABÓ KORNÉLIA DR.³,
BEHÁNY ZOLTÁN¹, SZÉL EDIT DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,3}

SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹, Szeged,
SZTE FOK Orálbiológiai és Kísérletes Fogorvostudományi Tanszék², Szeged,
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport³, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A lokálisan alkalmazott glicerol számos pozitív hatást gyakorol a bőrre, a xilitol pedig gátolja a baktériumok szaporodását. Nem ismert azonban, hogy milyen eredmény várható együttes alkalmazásuktól. Célkitűzésünk az volt, hogy tanulmányozzuk a glicerolt és xilitolt együttesen tartalmazó Xylinep® gél hatásait.

Streptococcus pyogenes és *Staphylococcus aureus* tenyészeteken megvizsgáltuk a gél antibakteriális hatását. Humán vizsgálat keretében tanulmányoztuk, hogy a géllal történő kezelés hogyan befolyásolja a bőr hidratációját és a bőrön található baktériumok mennyiségét.

Eredményeink alapján a Xylinep® gél *in vivo* 24 órán át, okkluzív hatás nélkül növelte a bőr hidratációját, hozzájárult a barrier regenerációhoz, a csíraszámot pedig *in vitro* és *in vivo* jelentősen csökkentette.

A Xylinep® gél ily módon a bőr hidratáltságának fenntartása mellett a bakteriális kolonizáció ellen is védelmet nyújt, és a barrier regenerációt is elősegíti, így gyógyászati alkalmazásától jelentős eredmények várhatók.

Kulcsszavak:
glicerol - xilitol - bőr hidratáció -
bőr flóra

SUMMARY

Locally applied glycerol known to exert beneficial effects on the skin, while xylitol is known to inhibit bacterial proliferation. Currently, no information is available on the efficacy of their combination. Our goal was to study the effects of Xylinep® gel, containing glycerol and xylitol.

Antibacterial properties of the gel were examined *in vitro*, using *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* cultures. A human trial was also designed to study the effects of the gel on skin bacterial colonization.

Xylinep® gel significantly decreased bacterial colonization both *in vitro* and *in vivo*. Moreover, *in vivo* application of the gel is moisturizing the skin for 24 hours without having any occlusive effect. It has also barrier repair property.

Xylinep® gel moisturizes the skin, provides protection against bacterial colonization and helps barrier repair, thus therapeutic applications have to be beneficial.

Key words:
glycerol - xylitol - skin hydration - skin flora,
skin barrier repair

A polioloikat széleskörűen alkalmazzák az orvosi gyakorlatban. Legtöbbször ozmotikus aktivitásukat használják ki, pl. az agyödéma csökkentésére, laxatívumok összetevőjeként illetve a mukociliáris clearance javítására (1). A bőrgyógyászatban a glicerol (korábbi néven glicerin) a legnagyobb jelentőségű polioli, mely előnyös tulajdonságai miatt számos lokális készítmény összetevője. A glicerol összetett

folyamat révén növeli a stratum corneum víztartalmát (2). Egyrészt rezervoárt képez a sejtek lipid kettősrétege között, és a fehérjékkel és lipidekkel kölcsönhatásba lépve megváltoztatja azok vízmegkötő képességét. Emellett a lipid kettős réteg poláris fejcsoportjaival kölcsönhatásba lépve fenntartja a stratum corneum lipidek folyékony és szilárd fázisának optimális arányát (3, 4). Másrészt a glicerol csökkenti a víz-

Levelező szerző: Erős Gábor, SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
e-mail: eros.gabor@med.u-szeged.hu

pórusok denzitását illetve az átlagos vízpórus átmérőt a stratum corneumban, ezzel nem csak a vízvesztést akadályozza, de hatása van különféle amfoter tulajdonságú, micellákat képző irritánsok penetrációjára is (5). A fenti hatások eredményeképpen hidratáló, antiirritáns és barrier-javító hatással rendelkezik, valamint lokális alkalmazása a bőr mechanikai tulajdonságait is javítja (6-8). A glicerol előnyös tulajdonságai alapján felmerült, hogy más poliolok is pozitív hatást gyakorolhatnak a bőrre. A xilitol ötértékű poliol, amelyet az iparban és a háztartásokban leggyakrabban édesítőszerként alkalmaznak, mivel a legtöbb cukorénál alacsonyabb az energiatartalma, és inzulin nélkül is be tud lépni a sejtekbe. A táplálékkal bevitt xilitolnak terápiás hatása is van: állatkísérletekkel igazolták, hogy csökkenti a csontállomány reszorpcióját (9). Segédanyagként alkalmazva a xilitol elősegíti az antibiotikum felszabadulását polimer alapú hordozórendszerekből, ezáltal hatékonyabbá teszi az oszteomielitisz kezelést (10). A xilitol azonban hatóanyagként önmagában is antibakteriális hatásúnak bizonyult: a poliol jelenléte gátolja a szájjüregben a *Streptococcus mutans* baktérium szaporodását, így rendszeres fogyasztása hozzájárulhat a fogszuvasodás megelőzéséhez (11, 12). Mivel a xilitol jelentős nedvességzívó (humektáns) hatással rendelkezik, képes a bőrt hidratálni (moisturizing) (13, 14). *In vivo* vizsgálatok igazolták, hogy a xilitol – farnezzal együtt történő – lokális alkalmazása atópiás dermatitisben csökkenti a bőrön a *Staphylococcus aureus* kolonizációját és arányát, valamint – a glicerolhoz hasonlóan – hidratáló hatása is jelentős (15). Nem rendelkezünk azonban információkkal arról, hogy a xilitol és más poliolok együttes alkalmazása befolyásolja-e a korábban megismert hidratáló, barrier-javító és antibakteriális hatásokat. Bár a bemutatott két poliol kémiai szerkezete hasonló, *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy eltérő génexpressziós változásokat idéznek elő keratinocitákban: a glicerol antiirritáns hatású (a HLA-DR expresszióját csökkenti), míg a xilitol a filaggrin expressziójának fokozásával hozzájárulhat a barrier funkció regenerációjához (16). Mindezek alapján feltételeztük, hogy a két poliol kombinációjától kedvezőbb terápiás hatások várhatók, mint ha külön alkalmaznánk őket. Célkitűzésünk tehát az volt, hogy *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során tanulmányozzuk a glicerolt és xilitolt együttesen tartalmazó Xylinep® gél antibakteriális és bőrfiziológiai paraméterekre (transzepidermális vízvesztés – TEWL, pH, hidratáció) kifejtett hatását.

Anyagok és módszerek

A vizsgálatban alkalmazott Xylinep® gél 5% glicerolt és 5% xilitolt tartalmazott. A mikrobiológiai vizsgálatokhoz használt gél tartósítószer nem tartalmazott, és a gél előállítására steril körülmények között történt. A Xylinep® géleket a PannonPharma Kft. gyártja.

In vitro antibakteriális vizsgálatok:

A vizsgálatokhoz *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*, ATCC 19615) és *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, ATCC 6538) törzseket választottunk. A tesztörzsekből friss tenyészeteket állítottunk elő, ezekből 10-es alapú hígítási sorozatot készítettünk, és szélesztéses csíraszám becsléssel meghatároztuk a szuszpenziók sejtkoncentrációját. *S. pyogenes* esetén a kiindulási sejtkoncentráció $5,9 \times 10^7$ CFU/ml volt; a két kiválasztott hígítási tag 59 CFU/100 µl és 590 CFU/100 µl volt. A *S. aureus* csíraszámának beállításánál célunk az volt, hogy körülbelül 100 000 CFU nagyságrendű tesztbaktérium

szuszpenziót hozunk létre. A szuszpenzióból 3 mintát vettünk, ezek sejtkoncentrációja 121 000 CFU/100 µl, 125 000 CFU/100 µl és 54 000 CFU/100 µl volt. A Xylinep® gélt beoltottuk a tesztbaktériumokkal. Ehhez steril körülmények között 1 g gél mértünk 5 ml térfogatú, jól záródó műanyag csövekbe, melyhez 100 µl baktérium szuszpenziót kevertünk. A baktériumokkal beoltott géleket 24 és 48 óráig 25 °C-on inkubáltuk. Ezt követően a gél 9 ml steril desztillált vízben feloldottuk, ebből hígítási sort készítettünk, és a hígítási tagokból 100 µl-t táptalajra oltottunk. *S. pyogenes* esetén a táptalaj PPLO (Bacto-Beef Heart for Infusions) agarlemez volt, melyet 37 °C-on 72 óráig inkubáltunk, míg *S. aureus* esetén a TSA (Trypticase soy agar) lemezeket 35 °C-on 24 óráig tartottuk. Az inkubáció után csíraszámot becsültünk. Kontrollként mindkét törzsnél a tesztbaktériummal beoltott gélek kezdeti csíraszámát szolgált (ennek meghatározása is az előbbieket szerint történt).

In vivo vizsgálatok:

A Xylinep® antibakteriális- és bőrfiziológiára gyakorolt hatásait 15-15 évesek önkéntesen vizsgáltuk (életkor: 18-65 év). Az önkéntesek a vizsgálat előtt részletes tájékoztatást kaptak, és beleegyező nyilatkozatot írtak alá. Kizárási kritériumnak minősült bármely bőrgyógyászati, endokrin vagy immunológiai betegség fennállása, szisztémás szteroid vagy citosztatikus, illetve lokális bőrgyógyászati kezelés a vizsgálat előtti 30 napon belül, valamint a terhesség és a szoptatás. Az alkalmazott eljárások a Helsinki Nyilatkozattal összhangban voltak, a vizsgálatokat az SZTE Regionális Etikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: 135/2012).

In vivo antibakteriális vizsgálatok:

A vizsgált személyek karjára 3 cm átmérőjű steril üvegyűrűt helyeztünk. A kontroll mintához a gyűrűbe 500 µl 0,1%-os Triton-X tartalmú steril PBS-t mértünk, majd abból 100 µl-t szélesztettünk véres agar táptalajra. A 3 cm átmérőjű területet megjelöltük, és Xylinep® géllal kezeltük. 15 perc elteltével, a felvitt gél beszívódását követően ismét mintát vettünk. A következő 3 napban a vizsgált személyek a bejelölt területet reggel és este, tisztálkodás után összesen 6 alkalommal Xylinep® géllal kezelték. Az utolsó kezelést követően, a vizsgálat megkezdése után 74 órával ismét mintát vettünk, majd leoltásukat követően a táptalajokat 37 °C-on 24 óráig inkubáltuk, és telepszámolást végeztünk.

Bőrfiziológiai paraméterek meghatározása:

A méréseket az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Kozmetológiai és Bőrfiziológiai Laboratóriumában, kontrollált körülmények között végeztük (20-22 °C, 40-50% relatív páratartalom). A vizsgálandó személy a laboratóriumba érkezése és a vizsgálat között 15-20 perc szünetet tett el az akklimatizálódás céljából, majd alkarjukon egy 4x4 cm-es területet jelöltünk ki. A kiindulási értékek felvétele után a területet 0,05 ml Xylinep® géllal kezeltük. A hidratációt Corneometer® CM 825 készülékkel (Courage + Khazaka GmbH, Köln, Németország) határoztuk meg. Méréseket 2, 8, 12 és 24 óra elteltével végeztünk. Megmértük a TEWL és pH értékeket is (alkalmazott készülékek: Tewameter® TM 300 és Skin pH-Meter® PH 905, Courage + Khazaka GmbH, Köln, Németország).

Statisztikai vizsgálat:

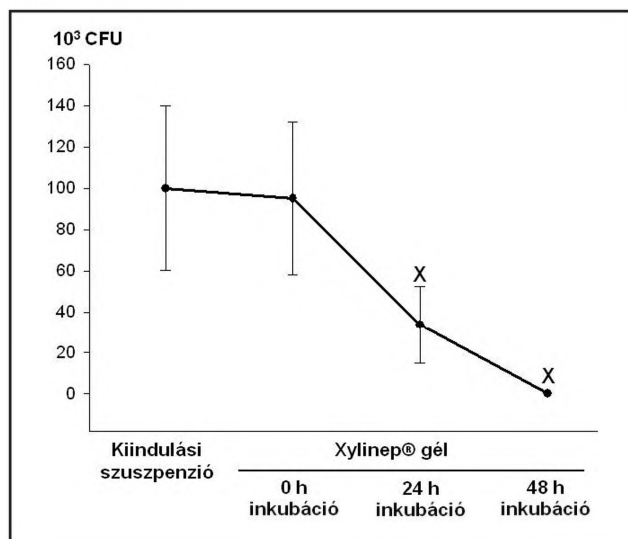
Az adatok statisztikai feldolgozásához SigmaStat for Windows (Jandel Scientific, Erkrath, Németország) szoftvert, ismételt mérésekre varianciaanalízist és Holm-Sidak tesztet használtunk. Az ábrákon a számtani középértéket (m), és a standard deviációt (SD) tüntettük fel, $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak a különbséget.

Eredmények

Az 59 CFU/100 µl koncentrációjú *S. pyogenes* szuszpenzióval beoltott gélből egyáltalán nem sikerült túlélő baktériumokat kimutatni; a Xylinep® gél antibakteriális hatását már a minták elkészítése során eltelt idő alatt is kifejtette. Az 590 CFU/100µl baktérium koncentráció esetén a túlélő kolóniaszám 24 és 48 h elteltével 16 és 13 volt.

A *S. aureus* különböző sejtszámú szuszpenzióira gyakorolt hatást az 1. ábra szemlélteti. A kontrollként szolgáló, *S. aureus*-al inokulált, és inkubáció nélkül táptalajra oltott

gélben a csfraszámok alig mutattak csökkenést a kiindulási szuszpenziókkal összehasonlítva. 24 órás inkubáció után azonban jelentősen alacsonyabb baktériumkoncentrációt észleltünk, 48 óra elteltével pedig nem találtunk túlélő baktériumokat.

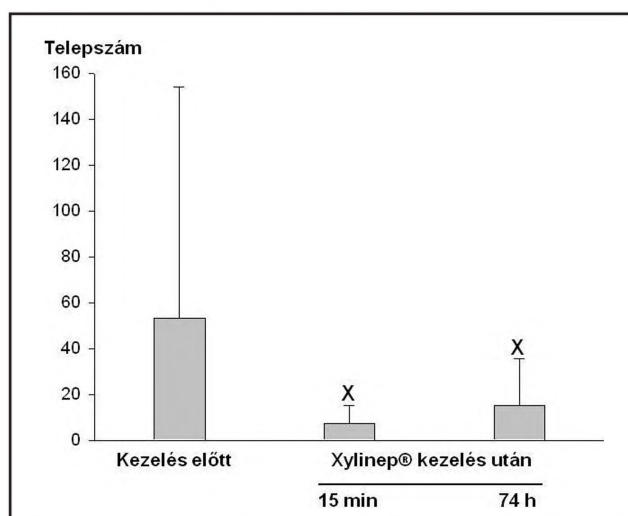


1. ábra

A Xylinep® gél hatásai a különböző sejtkoncentrációjú *Staphylococcus aureus* szuszpenziókra. 48 óra elteltével nem találtunk túlélő baktériumokat.

X: $p < 0,05$ vs kiindulási szuszpenzió. CFU: kolónia formáló egység

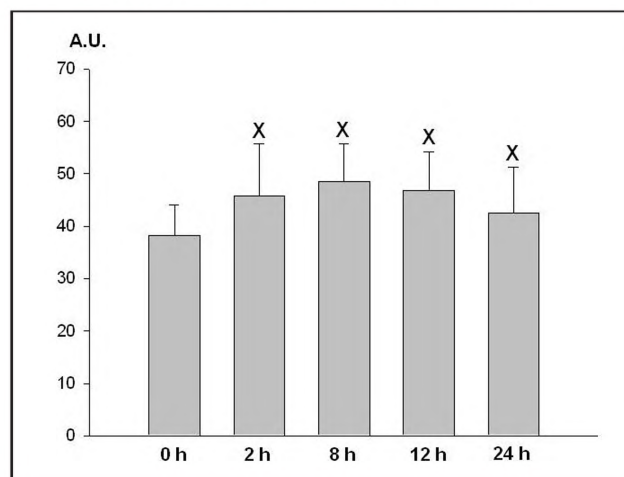
A Xylinep® gél *in vivo* antibakteriális hatását a 2. ábrán mutatjuk be. A kezelés előtt a vizsgált önkéntesek bőrével érintkező pufferből számos baktérium tenyésztett (telepszám: $m=53,27$; $SD=100,87$). A Xylinep® gél lokális alkalmazása már 15 perc elteltével szignifikánsan csökkentette a megjelenő baktériumtelepek számát ($m=7,47$, $SD=7,73$), és számottevő antibakteriális hatást tapasztaltunk 74 óra után is ($m=15,27$; $SD=20,38$).



2. ábra

A vizsgált személyek bőrével érintkező pufferből tenyésztendő baktériumtelepek száma a Xylinep®-kezelés előtt és után. X: $p < 0,05$ vs kezelés előtti értékek

A Xylinep®-kezelés a bőrfiziológiai paraméterek közül a TEWL- és a pH-értékeket nem befolyásolta statisztikailag szignifikánsan eltérő mértékben. A bőr hidratációjára gyakorolt hatásait a 3. ábra demonstrálja. A kiindulási értékekkel ($m=38,24$; $SD=5,84$) összehasonlítva már 2 óra elteltével számottevő növekedést tapasztaltunk ($m=45,83$; $SD=9,86$). A hidratáció 8 órával a kezelés után érte el a legmagasabb értékeket ($m=48,45$; $SD=7,29$). A hidratációs értékek még 12 és 24 óra elteltével is szignifikánsan magasabbak voltak (12h: $m=46,9$; $SD=7,34$; 24h: $m=42,52$; $SD=8,69$).



3. ábra

A bőr hidratációjának változása Xylinep® géllal történt kezelés után. X: $p < 0,05$ vs 0 h értékek.

A.U.: a Corneometer® CM825 önkényes egysége

Megbeszélés

Vizsgálataink igazolták, hogy a Xylinep® gél jelentős hidratáló és antibakteriális hatással rendelkezik. Fontos kérdés azonban, hogy a gélben található két poliol milyen arányban járul hozzá a mikroorganizmusok életképességének csökkentéséhez és az epidermis hidratációjához. Korábban közölt adatok alapján a glicerol önmagában is képes elpusztítani a baktériumokat, de ezt a hatást csak igen magas, 85%-os koncentráció mellett tapasztalták, és a Gram-negatív fajok a glicerolra érzékenyebbnek bizonyultak, mint a Gram-pozitívak (17). Ezzel szemben a xilitol már 5%-os koncentrációban képes csökkenteni a *S. mutans* számát még akkor is, ha a baktériumok speciális szervezetszerű, külső hatásokra fokozott ellenállást mutató úgynevezett biofilm formában voltak (18). A xilitol többféle mechanizmus révén gátolhatja a baktériumok szaporodását. *S. mutans* esetén ismert, hogy a sejtekbe belépve a xilitolból xilitol-5-foszfát képződik, amely ezután defoszforilálódik; ez az energiaigényes körforgás akadályozza a baktérium proliferációját (19). A xilitol emellett a *S. aureus* baktériumokban gátolja azok poliszacharid burkának, az úgynevezett glikokalixnak a felépülését (20). Mindezek alapján feltételezzük, hogy a Xylinep® gél antibakteriális hatásáért a xilitol komponens felelős. A bőr hidratációjához azonban mindkét poliol hozzájárulhat. Irritatív kontakt dermatitisz állatkísérletes modelljében külön vizsgáltuk a glicerol és a xilitol hatásait, és ered-

ményeink alapján mindkét poliol képes kivédeni az irritáns hatására bekövetkező TEWL-növekedést és hidratáció-csökkenést (21). Emellett humán klinikai vizsgálatban is igazoltuk mindkét poliol antiirritáns hatását (22). A glicerol hidratáló hatása régóta ismert, hatásmechanizmusát is feltérképezték (2). Bár a nedvességszívó (humektáns) tulajdonsága alapján feltételezhető volt a xilitol hidratáló hatása (14), a kémiai szerkezetből nem mindig lehet teljes biztonsággal megjósolni egy anyag *in vivo* viselkedését, különösen abban az esetben, ha a készítmény olajat is tartalmaz (23). A Xyliprep® géll nem tartalmaz olajat. A xilitol azonban nem csak a hidratációhoz járul hozzá, hanem a barrier funkció sérülések után regenerációjához is. Egy közelmúltban elvégzett humán vizsgálat eredményei alapján a xilitol 5%-os vizes oldata (napi háromszori kezelés esetén) 15%-kal gyorsítja az epidermisz regenerációját – a TEWL-mérések alapján – hússzoros „stripping” után (Dikstein S. nem publikált adatai). A hidratáló- és barrier-regeneráló hatás egyik magyarázata az lehet, hogy a xilitol – *in vitro* tenyésztett normál humán keratinocitákban – fokozza a filaggrin expresszióját. Ezzel szemben a glicerol nem befolyásolja azt (16). Ezen eredmények alapján arra lehet tehát következtetni, hogy a két poliol kémiai szerkezeti hasonlóságai ellenére eltérő mechanizmus révén járul hozzá a száraz bőr kezeléséhez. A hidratáló készítmények rendszeres alkalmazása segíthet megelőzni az irritatív kontakt dermatitist. Ez a gyulladás igen gyakran alakul ki szakmai ártalmak következtében; magas a kockázat az egészségügyi- és élelmiszeripari dolgozók, fodrászok, kozmetikusok és fém munkások körében (24). Az irritált bőrön lényegesen nagyobb számú mikroorganizmus is található, mint egészséges bőrön (25). A két poliol kombinációjának alkalmazása eredményeink alapján tehát azért is előnyös lehet, mert a hidratáló hatás mellett a fokozott bakteriális kolonizáció ellen is védelmet nyújt.

Bár a xilitol hatásmechanizmusának feltérképezése és a két poliol együttes alkalmazásakor tapasztalható előnyös tulajdonságok alaposabb megismerése céljából még további vizsgálatok szükségesek, a glicerolt és xilitolt tartalmazó lokális készítmény kedvező bőrfiziológiai és mikrobiológiai hatásai miatt a Xyliprep® géll gyógyászati alkalmazásától jelentős eredmények várhatók.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Prof. Dr. Dikstein Shabtay-nak (School of Pharmacy, The Hebrew University, Jerusalem) a kísérletek tervezésében nyújtott segítségéért. A vizsgálatot a Pannon Pharma Kft. a vizsgált készítmény rendelkezésre bocsátásával támogatta.

IRODALOM

1. Thelin W. R., Boucher R. C.: The epithelium as a target for therapy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* (2007) 7, 290-295.
2. Fluhr J. W., Darlenski R., Surber C.: Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol* (2008) 159, 23-34.
3. Froebe C. L.: Prevention of stratum corneum lipid phase transition *in vitro* by glycerol – an alternative mechanism for skin moisturization. *J Soc Cosmet Chem* (1990) 41(1), 51-65.
4. Appa Y., Orth D. S., Widjaja J. és mtsai: Effect of glycerin on energy requirements and liquid crystallinity of model intracellular lipids. *J Invest Dermatol* (1993) 100(4), 587.

5. Ghosh S., Blankschtein D.: The role of sodium dodecyl sulfate (SDS) micelles in inducing skin barrier perturbation in the presence of glycerol. *J Cosmet Sci* (2007) 58(2), 109-133.
6. Andersen F., Hedegaard K., Petersen T. K. és mtsai: Comparison of the effect of glycerol and triamcinolone acetonide on cumulative skin irritation in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56(2), 228-35.
7. Fluhr J. W., Gloor M., Lehmann L. és mtsai: Glycerol accelerates recovery of barrier function *in vivo*. *Acta Derm Venereol* (1999) 79(6), 418-421.
8. Bettinger J., Gloor M., Vollert A. és mtsai: Comparison of different non-invasive test methods with respect to the effect of different moisturizers on skin. *Skin Res Technol* (1999) 5, 21-27.
9. Mattila P., Svanberg M., Knuutila M.: Diminished bone resorption in rats after oral xylitol administration: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* (1995) 56, 232-235.
10. Beenken K. E., Bradney L., Bellamy W. és mtsai: Use of xylitol to enhance the therapeutic efficacy of polymethylmethacrylate-based antibiotic therapy in treatment of chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* (2012) 56(11), 5839-5844.
11. Loesche W. J., Grossman N. S., Earnest R. és mtsai: The effects of chewing xylitol gum on the plaque and saliva levels of *Streptococcus mutans*. *J Am Dent Assoc* (1984) 108, 587-592.
12. Ly K. A., Milgrom P., Rothen M.: Xylitol, sweeteners, and dental caries. *Pediatr Dent* (2006) 28, 154-163.
13. Leite e Silva R. V., Schulman M. A., Ferelli C. és mtsai: Hydrating effects of moisturizer active compound incorporated into hydrogels: *in vivo* assessment and comparison between devices. *J Cosmet Dermatol* (2009) 8(1), 32-39.
14. Cohen S., Marcus Y., Migron Y. és mtsai: Water sorption, binding and solubility of polyols. *J Chem Soc Faraday Trans* (1993) 89, 3271-3275.
15. Katsuyama M., Kobayashi Y., Ichikawa H. és mtsai: A novel method to control the balance of skin microflora Part 2. A study to assess the effect of a cream containing farnesol and xylitol on atopic dry skin. *J Dermatol Sci* (2005) 38(3), 207-213.
16. Szabó-Papp J., Sós K., Oláh A. és mtsai: Differential effects of common moisturizer polyols on normal human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* (2012) 132 Suppl 1, S58.
17. Saegman V. S., De Vos R., Tebaldi N. D. és mtsai: Flow cytometric viability assessment and transmission electron microscopic morphological study of bacteria in glycerol. *Microsc Microanal* (2007) 13(1), 18-29.
18. Martinen A. M., Ruas-Madiedo P., Hidalgo-Cantabrana C. és mtsai: Effect of xylitol on xylitol-sensitive versus xylitol-resistant *Streptococcus mutans* strains in a three-species *in vitro* biofilm. *Curr Microbiol* (2012) 65, 237-243.
19. Trahan L.: Xylitol: a review of its action on mutans streptococci and dental plaque – its clinical significance. *Int Dent J* (1995) 45(1 Suppl 1), 77-92.
20. Katsuyama M., Ichikawa H., Ogawa S. és mtsai: A novel method to control the balance of skin microflora. Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics. *J Dermatol Sci* (2005) 38(3), 197-205.
21. Szél E., Erős G., Hartmann P. és mtsai: Anti-irritant and anti-inflammatory effects of polyols in irritant contact dermatitis. *Clin Hemorheol Microcirc* (2013) 54(2), 205.
22. Korponyai C., Kovács R. K., Erős G. és mtsai: Antiirritant properties of polyols and amino acids. *Dermatitis* (2011) 22(3), 141-146.
23. Sagiv A. E., Marcus Y.: The connection between *in vitro* water uptake and *in vivo* skin moisturization. *Skin Res Technol* (2003) 9(4), 306-311.
24. Schwensen J. F., Friis U. F., Menné T. és mtsai: One thousand cases of severe occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis* (2013) 68(5), 259-268.
25. de Almeida e Borges L. F., Silva B. L., Gontijo Filho P. P.: Hand washing: changes in the skin flora. *Am J Infect Control* (2007) 35(6), 417-420.

Érkezett: 2014. 04. 28.

Közlésre elfogadva: 2014. 07. 23.

Emolliens az atópiás bőr mikroflórájának helyreállításáért- a legújabb klinikai bizonyítékok.

A bőr szervezetünk elsődleges védelmi rendszerét jelenti. Többféle barrier funkciót tölt be: fizikokémiai és immunológiai barrier is, melyek egymással szoros kapcsolatban működnek. A bőr fizikokémiai barrierének legfontosabb feladata a patogének, allergének és toxikus anyagok szervezetbe jutásának megakadályozása, ill. a transepidermális vízvesztés (TEWL) gátlása. A barrier kialakításában alapvetően a str corneum alsó 2-3 sejtsor, annak sejtes és sejtközötti állománya és a str granulosum felső sejtrétege vesz részt, mely a barrier anyagainak termelését biztosítja, de patológiás esetben képes a barrier funkció ellátására is. A keratinocyták, a köztük kialakult sejtkapcsolatok, és a sejtek közötti intercelluláris lipidek (ceramid 50%, koleszterol 25%, szabad zsírsavak 15%), a protein állomány, ill. az enzimikus folyamatok segítik a tökéletes barrier funkció létrejöttét [1,2]. Ezek mellett az utóbbi években egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a mikrobiom jelentésének. Az ide tartozó baktériumok, vírusok, gombák részt vesznek az emberi szervezet integritásának védelmében, állandó interakcióban vannak a bőrt alkotó különféle sejtekkel, nélkülözhetetlen anyagokat állítanak elő és megakadályozzák patogén mikroorganizmusok tartós megtelepedését. Az emberi test több mint tízszer annyi mikrobiális sejtet (10^{15}) tartalmaz, mint emberi sejtet (10^{14}). Vannak a mikrobiomban olyan baktériumok, amelyek gyulladéskeltők, mások gyulladást gátló hatásúak. Az egyes emberekben ezek aránya változó. Feltételezik, hogy a mikrobiom gyulladáskeltő baktériumai szerepet játszhatnak a krónikus gyulladással járó betegségekben [3].

Bármely tényező károsodása, sérülése a barrier funkció működésének elégtelenségéhez vezet.

Az atópiás dermatitis (AD) egy krónikus gyulladással járó betegség, mely háttérében az immunrendszer szabályozási zavara és a bőr barrier károsodása áll. A bőr barrier károsodása lehet öröklött (filaggrin mutáció, SPRINK5 mutáció) vagy szerzett (környezeti hatások: lúgos kémhatású szappanok, különböző allergének pl DerP1, melyek direkt módon is növelhetik a proteázok aktivitását, fertőzések, páratartalom) eltérés is [1]. A nagyon száraz bőrt a barrier funkció elégtelen működése jellemzi. Az allergének és irritáló anyagok könnyebben képesek behatolni a bőrbe, irritációt (viszketés, húzó és csípő érzést) válthatnak ki, mely a bőr vakarásához, a bőrfelszín elváltozásához és gyulladáshoz vezet.

Az AD kezelésében a hidratáló báziskezelés nélkülözhetetlen. Ebben a komplex összetételű és kiváló textúrájú LIPIKAR balzsam AP hatékony megoldást jelent. A tökéletes penetráció az AMPS (acrylamido-methyl-propán-sulfonát) polimereknek köszönhető. 47%-os olajos fázis érhető el egy nem ragadós és gyorsan penetráló textúrában, amit a magas koncentrációjú lipid-pótló hatóanyagoknak (karitévaj, kanolaolaj) köszönhető. Összetevői közül a niacinamid [B3 vitamin] 4%-os koncentrációja hatékony az irritáló faktorok elleni küzdelemben, fokozza a bőr nedvességtartalmát, és a bőr barrier visszaállításában hatékony komponens. A gyulladással járó citokinek (IFN-gamma, interleukin) termelését szabályozza, ezáltal gyulladáscsökkentő haté-

konysággal is rendelkezik. Szabályozza a hisztamin felszabadulását, így a viszketést is csökkenti. A karité (shea) vaj (20%!!!) és Omega 3 és 6 hatóanyagban gazdag kanola olaj (5%) kombinációja az intenzív lipid-pótlásról gondoskodik, mely javítja a barrier funkciót, valamint segít a bőrnek viszszanyerni puhaságát és komfortérzetét. A glicerin (10%) kompenzálja a természetes vízvesztést, így hidratálja a bőrt és megújítja rugalmasságát. A LA ROCHE-POSAY termálmű pedig nyugtatja, puhítja a bőrt, és antioxidáns hatású. Az illatanyag-, és paraben mentes lipidpótló bőrápoló kifejezetten nagyon száraz, irritált, viszketésre hajlamos bőrre javasolt. Csecsemők, gyermekek és felnőttek bőrére is kiválóan alkalmas. Új, könnyen felszívódó állaga miatt nem zsíros, optimálisan kellemes érzetet biztosít a mindennapi használat mellett is.

A LIPIKAR Balzsam AP+ megújult és kiegészült egy új komponenssel:

az új aqua posae filiformis (APF) komponense révén a mikrobiom helyreállítását is segíti és hatékony gyulladáscsökkentő. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a Gram negatív fonális baktériumból izolált extraktum (APF) aktiválja az endogén antioxidánsokat és cutan antimikrobiális védelmet biztosít [4], valamint segít helyreállítani az egészséges bőrre jellemző változatosabb mikroflórát, azáltal, hogy jelentősen csökkenti az AD-ben kifejezetten emelkedett tranziens Staphylococcusok jelenlétét, így az AD klinikai fellángolását. Zelenkova tanulmánya alapján a LIPIKAR Balzsam AP+-t használó AD betegek 82%-ánál nem jelentkezett relapszus, a kezelték 77%-ban megszűnt a viszketés, és a betegek közel 50%-nak jelentősen nőtt az életminősége (közlésre elfogadva).

A LIPIKAR Balzsam AP+ alkalmazható az AD terápiájában a gyógyszeres kezelés kiegészítésére, mert növeli a hatóanyag tartalmú kezelés eredményességét, csökkenti a kortikoszteroid igényt, visszaállítja a bőr barrier funkcióját. Enyhe AD-ben monoterápiában is javasolt, megfelelő védelmet nyújt a bőrszárazság ellen, visszaállítja és fenntartja a fellángolások kezelése alatt elért eredményeket.

Dr. Irinyi Beatrix

Bőrgyógyász, allergológus, immunológus szakorvos

Irodalom

1. Elias PM, Schmunth M: Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(5): 437-446.
2. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M és mtsai: Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65(7): 911-918.
3. Eloe-Fadrosh EA, Rasko DA: The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Ann Rev Med* 2013; 64: 145-163.
4. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastlen P, Martin R, Röcken M és mtsai: Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled clinical study. *BJD* 2008; 159(6):1357-1363.

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Cutis marmorata teleangiectatica congenita

Cutis marmorata teleangiectatica congenita

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.¹, NAGY DÓRA DR.²,
SZABÓ HAJNALKA DR.², TÁLOSI GYULA DR.²

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika¹, Szeged

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek
Egészségügyi Központ², Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutis marmorata teleangiectatica congenita (CMTC) ismeretlen etiológiájú, igen ritka, sporadikus, általában már születéskor fennálló kapilláris malformáció, amely az érintett bőrterület jellegzetes, márványszerű, retikuláris rajzolatával, esetenként a bőr atrophijával, teleangiectasiával, phlebectasiával társul. Az esetek túlnyomó többségében benignus kórképről van szó, a bőrtünetek spontán javulást mutathatnak. A CMTC azonban társulhat számos minor és major fejlődési rendellenességgel, illetve több, súlyos, központi idegrendszeri és egyéb szervet érintő szindróma részjelensége is lehet, emiatt nagyon fontos az érintett újszülöttek alapos klinikai kivizsgálása és nyomon követése.

A szerzők egy koraszülött és egy érett újszülött esetét ismertetik. A 32. hétre született koraszülött fiúgyermek születésekor a jobb felső végtagon, a kézfejen, a csuklón, az alkaron, a törzs jobb oldalán, a has és a hát ugyancsak jobb oldalán szegmentális lokalizációban elhelyezkedő kékes-vöröses márványszerű, reticularis rajzolat jelenlétét észlelték, tágult felszínes vénákkal, teleangiectasiával, helyenként atrophias bőrterületekkel. A 38. gesztációs hétre született leány újszülött születésekor, a teljes bal alsó végtag laterális részén, szegmentális lokalizációban egy sávszerű területen belül finom elemű, reticularis rajzolatfokozódás, számos tágult felszínes véna és teleangiectasia volt látható. A klinikai tünetek alapján mindkét esetben CMTC diagnózisa merült fel. Az újszülöttek részletes kivizsgálása során egyéb belszervi eltérés, társuló fejlődési rendellenesség nem igazolódott. A gyermekek rendszeres ellenőrzése a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Gyermekbőrgyógyászati Szakren-

SUMMARY

Cutis marmorata teleangiectatica congenita (CMTC) is a very rare, sporadic, congenital capillary malformation of unknown etiology, presenting as a characteristic reticulated blue-violet cutaneous vascular network, associated with teleangiectasia, phlebectasia, atrophy and rarely ulceration. The prognosis of CMTC is generally good, with a tendency to spontaneous improvement of the lesions, but it can be associated with various minor and major developmental abnormalities, and genetic disorders with severe neurologic and other systemic anomalies. Careful consideration of the medical history and a detailed and comprehensive physical examination and evaluation are recommended to exclude associated anomalies with regular follow-up of the affected children.

Patient 1 was a premature baby born at 32 weeks of gestation and referred to the Neonatal Intensive Care Unit at the Department of Pediatrics. Physical examination revealed a reticulated vascular cutaneous network with dilated superficial veins and teleangiectasia, associated with localized mild cutaneous atrophy, involving the right hand, wrist and forearm, and the right side of the trunk. Patient 2 was a mature girl born at 38 weeks of gestation, who exhibited a fine reticular vascular network with marked telangiectasia and a marbled appearance on the lateral aspect of the left lower extremity, in a segmental pattern, with a mild leg circumference discrepancy. The typical clinical signs led to the diagnosis of CMTC in both neonates. The result of detailed physical and systemic examinations of the cardiological, neurological and ophthalmological systems were normal and did not reveal any associated anomalies. Both infants are regularly

delésén, valamint a Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ Kardiológiai Szakrendelésén történik.

Kulcsszavak:
**cutis marmorata teleangiectatica congenita -
újszülött - fejlődési rendellenességek**

Esetismertetés

1. eset

Az újszülött az édesanya 2. terhességéből, a 32. gesztációs hétre, 1930 gramm születési súllyal, abruptio placentae miatt sectio caesareával, Apgar 5-7-8 státuszban született. Az anyai anamnézisben gesztációs diabetes mellitus szerepelt. Az újszülöttet születését követően átszállították az SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ Perinatális Intenzív Centrumába, ahol 35%-os oxigénnel gépi lélegeztetés indult. Mellkas röntgen vizsgálat I. stádiumú RDS-nek megfelelő képet írt le. INSURE (intubálás, surfactant, extubálás) kezelésben részesült, majd 25%-os oxigénnel nasalis BiPAP (Bi-level Positive Airway Pressure) kezelés indult. Állapota stabilizálódott, a nasalis BiPAP, majd CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) kezelését 4 nap után le lehetett állítani. Az enterális táplálást fokozatosan emelkedő adagokban jól tolerálta. 2 napon át emelkedett szérum bilirubin szint miatt kék fény kezelésben részesült. Anaemia miatt egy alkalommal transfúziót kapott.



1a., b. ábra

3 napos életkorban a jobb felső végtagon, a mellkas, a has és a hát jobb oldalán vörösés-lilás színű márványozott, retikuláris rajzolatfokozódás, tágult felszínes vénák, teleangiectasia volt megfigyelhető

followed up in the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic at the Department of Dermatology and Allergology, and in the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic at the Department of Pediatrics.

Key words:
**cutis marmorata teleangiectatica congenita -
neonate - developmental abnormalities**

A bőrgyógyászati szakvizsgálat során a jobb kézfej, alkar, valamint a hát és a mellkas jobb oldalán lilás színű retikuláris rajzolat, tágult felszínes vénák, teleangiectasia, mérsékelt atrophia volt meg-



1c-e. ábra

4 hónapos korban a tünetek jelentős fokú regressziója volt észlelhető mind a felső végtag, mind a törzs területén

figyelhető. A jobb felső végtag az ellenoldalihoz képest hypotrophiásnak bizonyult. A típusos klinikai kép alapján CMTC diagnózisát állítottuk fel, szövettani vizsgálat elvégzésére nem került sor. A kóponya és a hasi ultrahang vizsgálat, valamint a szemészeti szakvizsgálat kóros eltérést nem igazolt, dysmorfhiás jegyeket, egyéb fejlődési anomáliákat nem észleltünk. Kardiológiai kivizsgálása során a Doppler ultrahang vizsgálat foramen ovale apertumot, jelzett mitrális insufficienciát, kicsi bal-jobb shunttel járó ductus Botalli persistensét igazolt. A családban hasonló bőrtünet nem fordult elő. Négy hetes életkorban, jó általános állapotban került sor hazabocsátására. A gyermek kontrollvizsgálata a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelésén, valamint a Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ Kardiológiai Szakrendelésén történik. A négy hónapos korban elvégzett kontroll vizsgálat során a bőrtünetek jelentős fokú regresszióját tapasztaltuk (1. a-e. ábra).

2. eset

Az újszülött 38. gesztációs hétre, 3550 gramm születési súllyal, ismeretlen Apgar-statusban, sectio caesareával jött világra. Kiemlést követően nem sírt fel, AMBU ballonos lélegeztetést igényelt. Az SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ Perinatális Intenzív Centrumába légköri oxigén mellett cardiorespiratorikusan stabil állapotban érkezett. Belső szervi státuszában fizikális vizsgálattal halk systolés szívzöreje volt hallható. A



2a. ábra

Két napos életkorban a bal alsó végtag laterális részén, szegmentális lokalizációban egy sávszerű területen belül finom elemű, reticularis rajzolatfokozódás, számos tágult felszínes véna és teleangiectasia volt látható



2b. ábra

A két hónapos korban végzett kontroll vizsgálat során lényeges változás nem volt észlelhető a fizikális státuszban

bal alsó végtag laterális részén, szegmentális lokalizációban egy sávszerű területen belül finom elemű, reticularis rajzolatfokozódás, számos tágult felszínes véna és teleangiectasia volt látható. Az alsó végtagok között hőmérsékleti különbség nem volt. Doppler ultrahang vizsgálat keringési zavar fennállását nem igazolta. Obszervációja során a bal comb átmérője konzekvensen nagyobb volt, de



2c. ábra

A három hónapos korban elvégzett kontroll vizsgálat során a bal comb mediális felszínén 3 darab, ujjbegynyi, erythemás, felszínes hámlást mutató, kissé tömöttebb tapintatú plakk volt észlelhető



2d-e. ábra

Az öt hónapos életkorban történt ellenőrző vizsgálat során a bal comb hátulsó-mediális felszínén egy érményi, erythemás, kifejezetten telangiectasiás, hámló, minimálisan erodálódott felszínű plakk kialakulását észleltük

szignifikánsan nem nőtt, perifériás keringése mindvégig rendben volt. A mellkasi röntgen, a koponya- és a hasi ultrahang vizsgálat kóros elváltozást nem igazolt. Kardiológiai konzílium ártalmatlan szívzörejt, záródóban lévő ductus Botallit véleményezett, a congenitalis vitium fennállását kizárta. Egy hetes életkorban, jó általános állapotban került sor hazabocsátására. A gyermek kontrollvizsgálata a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelésén valamint a Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ Kardiológiai Szakrendelésén történik havi rendszerességgel. A három hónapos korban elvégzett kontroll vizsgálat során a bal comb mediális felszínén 3 darab, ujjbegynyi, erythemás, felszínes hámlást mutató, kissé tömöttebb tapintatú plakk kialakulását, az 5 hónapos korban történt ellenőrző vizsgálat során a bal comb hátulso-mediális felszínén egy érményi, erythemás, kifejezetten telangiectasiás, hámló, minimálisan erodálódott felszíni plakk kialakulását észleltük, amelyre lokális emolliens, illetve hámosító kezelést javasoltunk (2.a-e.ábra).

Megbeszélés

A CMTC igen ritka, sporadikus, congenitalis vascularis malformáció. Első leírója a holland gyermekorvos, Cato van Lohuizen volt 1922-ben, azóta körülbelül 300 esetet írtak le a szakirodalomban, igen változatos leíró nevekkel: congenitalis generalizált phlebectasia, congenitalis phlebectasia, naevus vascularis reticularis, congenitalis livedo, congenitalis livedo reticularis, livedo teleangiectatica, Van Lohuizen-szindróma (1-7). A kórkép előfordulási gyakoriságát illetően nem állnak rendelkezésre pontos adatok, ennek oka döntően az lehet, hogy az enyhébb, kevésbé kiterjedt esetek nem minden esetben kerülnek felismerésre, diagnosztizálásra; a nemek közötti arány közel azonos (1, 6, 8). Klinikailag lokalizált, szegmentális vagy generalizált, perzisztáló, kékes-lilás-vörös színű reticularis rajzolat formájában jelentkezik, leggyakrabban a végtagokon, ritkábban a törzs és az arc területén. Focalis bőratrophiával, egyéb kapillaris malformációval, teleangiectasiával, phlebectasiával társulhat; ritkán bekövetkezhethet az érintett bőrterület ulcerációjára is (3, 4, 6, 7, 9) (1. táblázat). Viszonylag gyakran megfigyelhetjük az érintett oldali végtag hypo- vagy hypertrophiáját. A tünetek általában már születéskor észlelhetőek, vagy röviddel a születést követően (3 hónapos kortól két éves korig) jelentkeznek (3, 8, 10).

A szövettani kép nem specifikus, emiatt a diagnózis döntően klinikai. Mikroszkópos vizsgálattal a dermisben és a subcutan szövetekben lévő kapillarisok, venulák, vénák, ritkábban a nyirokerek dilatációja, duzzadt endothel sejtek figyelhetőek meg, az erek általában nagyobb méretűek, illetve számuk is nagyobb. Ritkán kapillaris, illetve vénás öblök láthatóak. Az epidermis atrophija, emellett acanthosis, hyperkeratosis, parakeratosis, erosio és papillomatosis is előfordulhat (1, 4, 6-9, 11).

Az irodalmi adatok szerint a CMTC viszonylag gyakran társul egyéb rendellenességekkel (20-80%), ezen elváltozások gyakrabban figyelhetőek meg kiterjedt, generalizált CMTC esetén. Nem tisztázott, hogy valódi együttes előfordulásról van-e szó. Gyakran

megfigyelhető testfél- vagy végtag aszimmetria (hypo- vagy hypertrophia), egyéb vascularis malformáció, végtag defektusok, syndactylia, glaucoma (főleg amennyiben a CMTC vagy a kapillaris malformáció a periorcularis területet érinti). Emellett az egyes eset riportok számos egyéb szervi rendellenesség együttes előfordulásáról számolnak be: mentális retardáció, megkésett pszichomotoros fejlődés, központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek, szívfejlődési rendellenességek, aplasia cutis congenita, anus imperforata, hypospadiasis (3-6, 9, 10, 12).

Súlyos központi idegrendszeri elváltozásokkal járó speciális formája az ún. CMTC-macrocephalia szindróma, az újabb nevezéktan szerint kapillaris malformáció-macrocephalia szindróma. Fő diagnosztikus kritériumok közé tartozik a macrocephalia, ventriculomegalia, cerebrális atrophia, corticalis dysplasia, corpus callosum agenesia, reticularis jellegű naevus flammeus, centofacialis kapillaris malformáció, emellett polidactylia, syndactylia, neonatalis hypotonia, megkésett pszichomotoros fejlődés, hydrocephalus, dysmorphiás arcjegyek, túlnyújtható bőr- és ízületek (7, 9, 10, 13-15). Adams-Oliver-szindrómában a CMTC mellett aplasia cutis congenita, illetve koponya- és végtag fejlődési zavarok, szívfejlődési rendellenességek fordulnak elő (2, 9).

A CMTC kialakulásának oka nem ismert. Környezeti teratogén ágens szerepe, a vascularis innerváció diszfunkciója, a mesodermális erek fejlődési zavara a korai embrionális fejlődés során, genetikai háttér (inkomplett penetranciával járó autoszómális domináns öröklésment, Happle-féle letális gén hypothesis: letális domináns gén fennmaradása mozaicizmus révén) egyaránt feltételezhető (4, 6-8, 11, 16).

Differenciál diagnosztikailag a tünetet el kell különíteni a fiziológiás cutis marmoratától, amelyet egészséges újszülöttek bőrén észlelhetünk átmenetileg főleg hideg, vagy stressz hatására. A márványszerű rajzolat átmeneti, a melegbb hőmérséklet hatására elmúlik. Az élet első heteiben nehezen lehet elkülöníteni egyéb kapillaris malformációktól (a naevus flammeus asymmetricustól), illetve a Klippel-Trinaunay-szindrómától. A Bockenheimer-féle diffúz

Javasolt CMTC diagnosztikai kritériumok

(Kienast és Hoeger, 2009)

Major kritériumok (mind a három tünet együttes megléte)

1. Kongenitális retikuláris erythema
2. Lokális melegítés hatására is perzisztáló bőrelváltozás
3. Venectasia hiánya

Minor kritériumok (legalább kettő)

1. A retikuláris erythema spontán halványodása 2 éven belül
2. Teleangiectasia az érintett területen
3. Atrophia az érintett területen
4. Ulceratio az érintett területen
5. Egyéb kapillaris malformáció társulása

1. táblázat

A CMTC diagnosztikai kritériumai (12, 17)

CMTC differenciál diagnózis

- fiziológiás cutis marmorata
- perzisztens cutis marmorata társulása genetikai szindrómákkal
 - Down-szindróma,
 - Cornelia de Lange –szindróma,
 - homocystinuria,
 - Divry-Van Bogaert-szindróma
- Reticularis kapilláris malformáció
 - generalizált retikuláris kapilláris malformáció
- Bockenheimer-szindróma
- Klippel-Trénaunay-szindróma
- Neonatalis lupus erythematosus
- CMTC-szindrómák
 - CMTC-Macrocephalia-szindróma
 - Adams-Oliver-szindróma
 - CMTC Phakomatosis pigmentovascularis

2. táblázat

A CMTC differenciál diagnózis (3, 9)

phlebectasia a mélyebb vénákat érintő ritka, progresszív, hamartomatosus malformáció, amely általában születéskor még nem jár klinikai tünetekkel. Nagyméretű vénás sinusoidok alakulnak ki általában egy végtagon; kifejezetten rossz prognózis jellemzi, hiszen gyakori a thrombosis, vérzés, ulceratio, infekció, gangrenosus szövődmények. A homocystinuria, a Down-szindróma, a Cornelia de Lange szindróma, a Divry-Van Bogaert-szindróma is társulhat cutis marmorata-val. A naevus anaemicus, reticularis haemangioma-szindróma, neonatális lupus erythematosus, diffúz phlebectasia, kollagén vascularis betegséggel társuló livedo reticularis ugyancsak felmerülhet differenciál diagnosztikai problémaként (3, 4, 6-9, 11, 17) (2. táblázat).

Összességében a kórkép jó prognózisú, a tünetek az esetek közel 50%-ában jelentősen halványulnak, regrediálnak az első két életév során a bőr fiziológiás érének és vastagodásának köszönhetően. Amennyiben perzisztáló, későbbi életkorban kozmetikailag zavaró elváltozásokról van szó, kezelésében festéklézer kezelés megkísérelhető (4-9, 11).

A CMTC diagnózis felállítása esetén nagyon fontos a gyermek alapos fizikális és belszervi vizsgálata. A periorcularis régióban jelentkező vascularis léziók esetén fontos a szemészeti szakvizsgálat a glaucoma és egyéb szemészeti eltérések kizárása céljából. Minor vagy major fejlődési rendellenesség észlelése esetén további specifikus kivizsgálások szükségesek a társuló eltérés súlyosságának függvényében. Amennyiben a bőrelváltozáson kívül

egyéb eltérést nem tapasztalunk, a gyermekek ellenőrző vizsgálata évente javasolt, legalább 3 éves korig. (3-7, 9, 11, 12).

IRODALOM

1. Yi G., Oh M.: Cutis marmorata telangiectatica congenita: early detection in two premature infants. *Pediatr Dermatol* (2000) 17(3), 240-241.
2. Bhargava P., Kuldeep C. M., Mathur N. K.: Cutis marmorata telangiectatica congenita with multiple congenital anomalies. Further clues for a teratogenic cause. *Dermatology* (1998) 196(3), 368-370.
3. Levy R., Lam J. M.: Cutis marmorata telangiectatica congenita: a mimicker of a common disorder. *CMAJ* (2011) 183(4), E249-E251
4. Devillers A. C., de Waard-van der Spek F. B., Oranje A. P.: Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol* (1999) 135(1), 34-38.
5. Gerritsen M. J., Steijlen P. M., Brunner H. G. és mtsai.: Cutis marmorata telangiectatica congenita: report of 18 cases. *Br J Dermatol* (2000) 142(2), 366-369.
6. Amitai D. B., Fichman S., Merlob P. és mtsai.: Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients. *Pediatr Dermatol* (2000) 17(2), 100-104.
7. Flach E., Kellermayer R., Ertl T. és mtsai.: [Cutis marmorata telangiectatica congenita—case report]. *Orv Hetil* (2007) 148(36), 1717-1720.
8. Chatterjee R., Dey S.: Cutis marmorata telangiectatica congenita with skin ulcerations in a new born. *Indian J Dermatol* (2009) 54(4), 375-377.
9. Garzon M. C., Schweiger E.: Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Semin Cutan Med Surg* (2004) 23(2), 99-106.
10. Hook K. P.: Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period. *Semin Perinatol* (2013) 37(1), 40-48.
11. Soo M. T., Lo K. K., Leung L. C.: Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Hong Kong Med J* (2007) 13(6), 491-492.
12. Kienast A. K., Hoeger P. H.: Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol* (2009) 34(3), 319-323.
13. Martinez-Glez V., Romanelli V., Mori M. A. és mtsai.: Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* (2010) 152A(12), 3101-3106.
14. Gonzalez M. E., Burk C. J., Barbouth D. S. és mtsai.: Macrocephaly-capillary malformation: a report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* (2009) 26(3), 342-346.
15. Rekate H. L.: Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Neurosurg* (2007) 106(4 Suppl), 292-293.
16. Danarti R., Happle R., König A.: Paradominant inheritance may explain familial occurrence of Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Dermatology* (2001) 203(3), 208-211.
17. Matic A., Pricic S., Matic M. és mtsai.: Cutis marmorata telangiectatica congenita in a preterm newborn - Case report and literature review. *Iran Red Crescent Med J* (2012) 14(9), 578-583.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Cutan polyarteritis nodosa esete

Cutan polyarteritis nodosa: a case report

RÓZSA TAMÁS DR.¹, KÉPÍRÓ LÁSZLÓ DR.¹, MARECZKY ZSUZSANNA DR.^{1,3},
VARGA ERIKA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹, HUSZ SÁNDOR DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.¹,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
Szeged

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet², Szolnok

Bács-Kiskun Megyei Kórház³, Kecskemét

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 62 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinél a mindkét lábszárra lokalizálódó, fájdalmas, nekrotizáló, pörkkel fedett vasculitises bőrtünetek szövettani vizsgálata cutan polyarteritis nodosát (CPAN) igazolt. A beteg kivizsgálása és kezelése kapcsán a szerzők ismertetik a vasculitisek legújabb 2012-es Chapel Hill-i konszenzus konferencia megállapításait. Az eset alátámasztja az anticoaguláns terápia jelentőségét a CPAN kezelésében.

Kulcsszavak:
cutan polyarteritis nodosa - szövettani
vizsgálat - szteroid és anticoaguláns
terápia

SUMMARY

The authors present the case of a 62-year-old male patient with painful necrotizing vasculitis skin symptoms localised on both shin. The histopathological examination confirmed cutan polyarteritis nodosa (CPAN). Through this case the authors discuss the newest 2012 Chapel Hill consensus conference statements on vasculitis. The present case confirms the importance of anticoagulant therapy in CPAN.

Key words:
cutan polyarteritis nodosa - histological
examination - steroid and anticoagulant
therapy

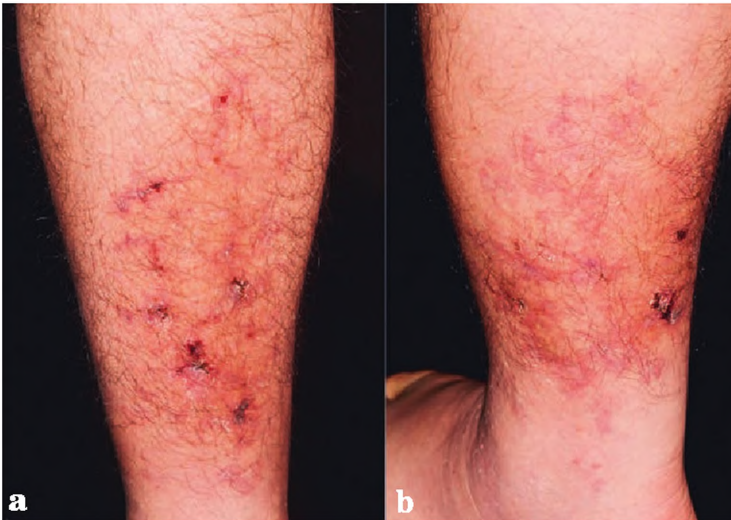
Esetismertetés

A 62 éves férfibeteg 2014 áprilisában klinikánk ambulanciáján a jobb lábszár ventro-medialis, míg a bal lábszár dorsolateralis oldalán jelentkező livedo reticularisszal, valamint pörkkel fedett fájdalmas nekrotizáló ulcusokkal, palpálható nodusokkal észleltük (1. ábra). Bőrtünetei 2014. február elején kezdődtek és fokozatosan progrediáltak. A tünetek kialakulása előtt gyógyszert nem szedett, lázas beteg nem volt, felső légúti hurut nem zajlott. Hasi panaszt nem említett. Anamnéziséből több éve fennálló, enyhe ízületi panaszok emelhetők ki, egyebekben súlyosabb belbetegség, illetve műtéti beavatkozás nem szerepelt. Családi anamnézisében édesanyja cukorbetegségét említette. Betegünknel korábban magasabb vércukorértékek miatt cukorterhelés történt, de a vizsgálat kóros eltérést nem igazolt. A beteg több évig dohányzott. Az észlelésünket megelőzően tünete miatt a beteget más intézetben kivizsgálták, az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok emelkedett C-reaktív protein (CRP) és koleszterin értékeken kívül egyéb kóros eltérést nem mutattak. Pajzsmirigy hormon vizsgálat, tumormarkerek és reumafaktor irányába végzett tesztek negatív eredménnyel zárultak. Érsebészeti konzílium érsebészeti teendőt nem tartott szükségesnek. Szív ultrahang vizsgálat kissé tágabb bal pitvart és enyhe koncentrikus bal kamrai hypertrophiát írt le. Tíz napig anti-thrombotikus (enoxaparin) terápiában részesült, ekkor jelentősen nem javultak tünetei. Helyi vagy szisztémás szteroid terápia alkalmazására nem került sor.

A klinikánkon végzett laboratóriumi vizsgálatokban emelkedett CRP értéket láttunk, a beteg szérum vas szintje enyhén csökkent volt, vizeletvizsgálat során minimális fehérjevizelést észleltünk. Cryoproteinek irányába végzett vizsgálatunk negatív eredménnyel igazolt. Hepatitisz szerológia Hepatitis A vírussal szembeni védettségét igazolt. Thrombophilia irányába végzett szűrés az antithrombin III, protein S, protein C hiányt, aktivált protein C rezisztencia abnormalitást, valamint a prothrombin gén mutációját kizárta. Az aktivált parciális thromboplastin idő normál tartományban volt, de a hígított thromboplastin idő ráta kóros értéke felvetette a lupus anticoaguláns lehetséges jelenlétét. A teszt ismétlését javasolták 12 hét múlva.

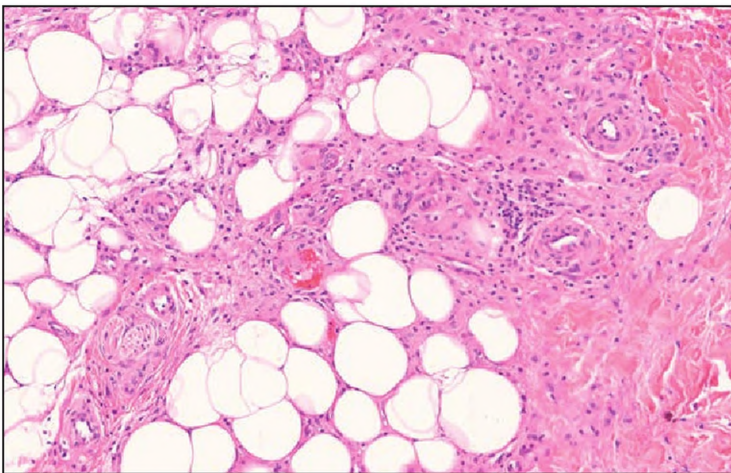
Góckutatás céljából fül-orr-gégészeti és fogászati szakvizsgálatot kértünk. Fül-orr-gégészeti vizsgálat akut tonsillitis miatt szisztémás antibiotikum terápia (amoxicillin/clavulánsav) elindítását javasolta, bár a torokváladék mintából kórokozó baktérium nem tenyésztett ki. Fogászati konzílium több fogat is lehetséges gócként jelölt meg. A bal lábszáron elhelyezkedő egyik elváltozásból végzett szövettani vizsgálat haematoxylin-eosin festéssel a felszíni hám spongiositást írta le, az irhában és a zsírszövetben fibrosis és kisérproliferatio volt látható. Az erek körül változó mértékben főként eosinophil, neutrophil granulocytás és közepes fokú mononuclearis beszűrődés mutatkozott. Az erek fala kissé kiszélesedett, felrostozódott. A dermis-subcutis határán elhelyezkedő egyetlen kisérfalában volt fibrinoid nekrosis (2. ábra). Direkt immunfluoreszcens festés (DIF) komplement 3-mal (C3) minimális vasculitisre utaló jeleket mutatott, az immunkomplex betegséget nem tudta egyértelműen kizárni.

Levelező szerző: Dr. Rózsa Tamás, SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 6. • e-mail: e-mail: drozsatamas@gmail.com



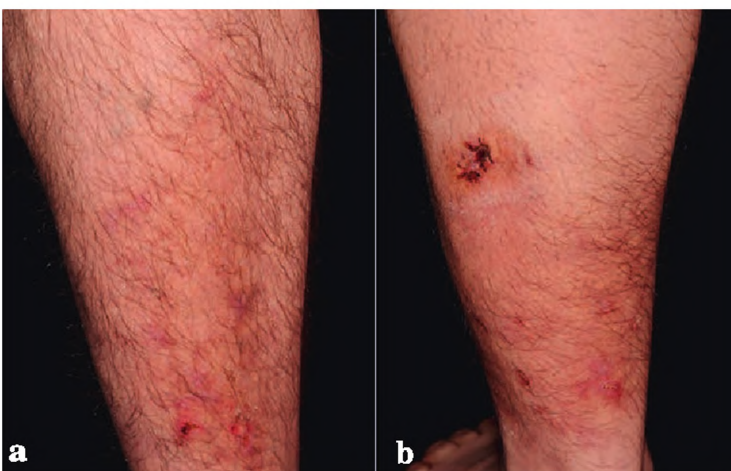
1a., b. ábra

Jobb lábszár (a) ventro-medialis oldalán, míg a bal lábszár (b) dorso-laterális oldalán jelentkező pörkkel fedett, nekrotizáló, tapintható, változatos méretű nodusok, livedo reticularisszal



2. ábra

A dermis-subcutis határán elhelyezkedő kisér falában látható fibrinoid nekrozis. HE, digitális nagyítás



3a., b. ábra

Két hét szteroid és antikoaguláns, valamint lokális terápiát követően a bőrtünetek jelentős mértékben javultak



4. ábra

Utolsó kontroll vizsgálat során látott kép, a bőrtünetek regrediáltak, minimális barna pigmentáció látható

A klinikai kép, a szövettani és DIF vizsgálat, valamint az elvégzett laboratóriumi tesztek alapján cutan polyarteritis nodosa diagnózisát állítottuk fel. Lokálisan szteroid kenőcsöt és antimikrobiális hatású externát alkalmaztunk. A hospitalizáció alatt indított antibiotikum (amoxicillin+clavulánsav) terápiát, a szövettani mintavételt követően 13 napig 8 tablettát prednizolonnal egészítettük ki, melyet ezt követően 6 tablettára csökkentettünk 3 héttig, majd a szteroidot 3 hét alatt fokozatosan elhagytuk. LMWH védelem mellett, 10 mg warfarin-nátrium terápiát kezdtünk szoros INR kontroll mellett. Mivel az INR értéket 3 körül kellett tartani, szükségessé vált a kezdeti warfarin-nátrium dózisének csökkentése napi 7,5 mg-ra. A beteg tünetei gyorsan gyógyultak, két héttel az antikoaguláns és szteroid terápia megkezdését követően készült felvételen látható a javulás (3. ábra). A kórházi kezelést követően másfél hónappal a beteg teljesen tünetmentes volt (4. ábra). Az INR értékét tartósan 3 körüli értéken tartottuk, a szteroid elhagyását követően a beteg az antikoaguláns terápiát folytatta.

Megbeszélés

A cutan polyarteritis nodosa (CPAN) a klasszikus polyarteritis nodosa (PAN) speciális bőrre lokalizálódó formája. A főként az alsó végtagok bőrét érintő nekrotizáló vasculitist elsőként Lindberg ismerte fel 1931-ben (1). Mind a két betegség igen ritka. Egyes szerzők szerint a klasszikus PAN incidenciája egymillió lakosra nézve átlagosan 4-16 beteg, míg a nemek közti

megoszlás tekintetében a férfiaknál négyszer gyakrabban diagnosztizálják a betegséget (2). Az izolált cutan forma közel kétszer gyakrabban fordul elő nőknél (1). A kórképek főként a középkorú (40-60 év) populációt érintik, de bármely életkorban kialakulhatnak. Gyermekekben a CPAN a leggyakrabban előforduló nekrotizáló vasculitis (2). Ellentétben a középnagy erek gyulladással és belső érintettséggel járó polyarteritis nodosával, a CPAN esetén tüdő-, szív-, vese- vagy központi idegrendszeri érintettség nincs. A legújabb Chapel Hill-i konszenzus az egyszeri érintettséggel járó kórképeket (single organ vasculitis: SOV) külön kategóriába sorolja a megjegyzéssel, hogy az esetek egy részében a betegség szisztémássá alakulhat, vagyis a CPAN átmehet PAN-ba (3, 4). A bőrtünetek mellett extra-cutan tünetként jelentkezhet rossz közérzet, láz, izom és ízületi fájdalom továbbá neuropathia (1). PAN esetén a kialakuló vezető tünetek nagymértékben az érintett szerv vagy szervrendszerrel függenek (5). Habár a CPAN progressziókkal és regressziókkal járó krónikus lefolyású kórkép, prognózisa sokkal kedvezőbb, mint a többszervi érintettség esetén gyakran halálos kimenetelű, klasszikus polyarteritis nodosáé. Sajnos, a legtöbb vasculitis pontos etiológiája ma még nem ismert, a betegcsoport nagyon komplex, és egy csoporton belül is előfordulnak klinikai variánsok. A 2012-es konszenzus a PAN-t egyértelműen ANCA negatív vasculitisnek ítéli, jelezve az ANCA patomechanizmusban játszott kulcsszerepének elismerését. Az ismert etiológiájú vasculitiseket a 2012-es Chapel Hill-i konszenzus külön csoportba sorolja, bár kétségtelen, hogy az ok-okozati összefüggés a vasculitisek kialakulásában ezen csoportokban sem mindig egyértelmű. A CPAN klinikai tüneteinek hátterében fertőzések, gyulladásozó betegségek, malignus folyamatok, ritkább esetben pedig gyógyszerek is szerepet játszhatnak. Fertőzőes eredet esetén a hepatitis B és C vírus a leggyakoribb kiváltó tényező PAN esetében. A HBV fertőzés fontos szerepet játszhat a betegség létrejöttében, mivel a védőoltás elterjedését megelőzően a polyarteritis nodosa miatt kezelt betegek mintegy harmada hepatitis B vírus fertőzött volt (6). CPAN esetén az A csoportú béta-hemolizáló streptococcus fertőzés hozható összefüggésbe leggyakrabban a betegség kialakulásával (1, 2). Hepatitis fertőzéshez társuló cutan forma kevesebb számban fordul elő. Ritkább esetekben HIV, parvovirus B19, cytomegalo vírus illetve mycobacterium fertőzés okozható mindkét vasculitis kialakulásáért (6, 7). Leírtak Crohn-betegséghez, colitis ulcerosához, SLE-hez és hajas sejtes leukémiához társuló eseteket is (2, 7). Gyógyszeres eredet esetén a minocyclin kiváltotta CPAN a leggyakoribb. Kawakami és mtsai szerint a CPAN betegek egy részénél phosphatidylserine/prothrombin (PS/PT) vagy egyéb antifoszfolipid (APS) antitestek lehetnek jelen, amelyek thrombosis kialakulását eredményezik. Az általuk javasolt 3,0-as INR célértékes warfarin-nátrium terápiát alkalmaztuk mi is a betegünkönél. Betegünkönél PS/PT meghatározásra nem volt lehetőségünk, antifoszfolipid antitesteket sem mutatunk ki, de a hígított thromboplastin idő ráta kóros értéke felvetette a lupus antikoaguláns lehetséges jelenlétét.

A klinikai kép CPAN esetében elsősorban az alsó végtagokon jelentkezik, de elszórtan a felső végtagokon, törzsen vagy a nyakon is kialakulhat. A primeren keletkező bőrtünetek a livedo reticularis valamint a palpálható érzékeny, fájdalmas subcutan nodusok, amelyek később ulcerálódhatnak, nekrotizálhatnak (1). A látott képet petechiák és purpurák is színezhetik. A klasszikus polyarteritis nodosában a belső érintettség kapcsán kialakult szimptomák dominálnak és csak az esetek 25%-ban jelentkeznek bőrtünetek. Ezekben az esetekben a tapintható, gyakran ulcerálódott purpurák, livedo racemosa és fekélyek figyelhetők meg a fizikális vizsgálat során (2).

A diagnózis felállításához a klinikai kép mellett több laboratóriumi vizsgálatra is szükség van. Ma még nem áll rendelkezésünkre olyan speciális szerológiai vizsgálat, amely specifikus lenne akár a cutan, akár a klasszikus nekrotizáló vasculitisre, bár az ANCA meghatározása elsődleges a szövettani vizsgálat (rutin és DIF) mellett (1, 4). A szövettani vizsgálatához mély, excízióval végzett biopszia szükséges, hogy a subcutis erei is vizsgálhatóak legyenek. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok gyorsult vörös vértest-süllyedést, emelkedett CRP értéket és más akut fázis molekulák kóros eltérését is mutathatják. Az emelkedett gyulladásozó paraméterek mellett leukocytosis és ritkábban anaemia jelei is megfigyelhetők. Amennyiben hypereosinophilia is jelen van, akkor ki kell zárunk a Churg-Strauss szindróma fennállásának lehetőségét (6). Célszerű a máj- és vese-funkciós vizsgálatok, valamint vizeletvizsgálat elvégzése is, hogy kizárhassuk a máj- vagy veseérintettséget. Immunglobulin vizsgálat esetén gyakori az IgA-szint emelkedés (5). Cryoproteinek, reumafaktor, antinukleáris antitest (ANA) az ANCA mellett segíthetnek más vasculitis betegségek kizárásában. Az infekciós eredet kizárására hepatitis, HIV és esetleg szifilisz szerológiai vizsgálatokat végzünk, Streptococcus fertőzés gyanújakor anti-streptolizin O titer (AST) és torokváladék minta tenyésztése igazolhatja az infekciót. Coagulopathiák kizárása is fontos. A kórkép lefolyása során négy szövettani stádiumot különíthetünk el. A degenerációs stádium esetén az artériafal fibrinoid depozitumok kialakulásával járó degenerációja és parciális vagy teljes lamina elastica interna és externa destrukciója látható. Az akut gyulladás fázisában perivascularis neutrophil és eosinophil granulocytá infiltráció alakul ki, amelyet a granulációs stádiumban fekélyképződéshez vezető intimális proliferáció, thrombus képződés és lymphocytamacrophag infiltráció vált fel. Az utolsó, gyógyulási szakaszban a leukocytá infiltráció megszűnik és megkezdődik a perivascularis fibroblasztok proliferációja (1, 2, 8). DIF vizsgálat C3 és IgM depozitumokat mutathat az érfalban vagy az érfal körül. A laboratóriumi vizsgálatokat és a szövettani elemzést követően, amennyiben belső érintettség is felmerül, további képalkotó vizsgálatokra is szükség lehet, hogy pontosan eldifferenciáljuk a cutan polyarteritis nodosát a klasszikus szisztémás formától.

A CPAN enyhébb eseteiben nem szükséges olyan intenzív terápia, mint a klasszikus PAN esetén. Enyhébb lefolyású, livedoval és nodusokkal jelentkező kázusok jól reagálhatnak nem szteroid gyulladásgátlókra, szalicilátokra, colhicinre. Abban az esetben, ha kifejezett fájdalom, ulceratio és nekrosis is jelentkezik, szisztémás szteroid terápia szükséges, amit egyéb immunszuppresszív kezeléssel is ki kell egészíteni alkalmanként (MTX, cyclophosphamid) (1, 2, 7). Streptococcus vagy egyéb bakteriális infekció esetén antibiotikumot kell adni. Ahogyan betegünk esete is példázza, az antikoaguláns kezelés (warfarin-nátrium) 3 körüli INR érték mellett szignifikáns javulást hozhat cutan polyarteritis nodosában (9).

IRODALOM

1. *Morgan A. J., Schwartz R. A.*: Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.*(2010) *49*, 750-756
2. *Shinkai K., Fox L. P.*: Cutaneous vasculitis: Polyarteritis Nodosa *In: Dermatology* (Eds: Bologna JL., Jorizzo JL, Schaffer JV) Elsevier Saunders, 2012, Third edition, pp. 405-407.
3. *Khan I., Watts R. A.*: Classification of ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* (2013) *75*, 383, DOI 10.1007/s11926-013-0383-6 (6 p)
4. *Zeher M.*: Milyen változást hozott a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzuskonferencia?. *Orv Hetil* (2013) *154* (40), 1571-1578.
5. *Korom I., Kemény L.*: Cutan vasculitisek: Polyarteritis nodosa. *In: Bőrgyógyászat és Venerológia* (Szerk.: Kárpáti S, Kemény L, Remenyik E) Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013. pp. 549-550.
6. *Hernández-Rodríguez J., Alba M. A., Prieto-González S. és mtsai.*: Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autimm.* (2014) *30*, 1-6.
7. *Bauza A., Esparia A., Idoate M.*: Cutan polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* (2002) *146*, 694-699.
8. *Mimouni D., Ng P. P., Rencic A. és mtsai.*: Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol* (2003) *148*, 789-794.
9. *Kawakami T., Soma Y.*: Use of warfarin therapy at a target international normalized ratio of 3.0 for cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol* (2010) *63* (4), 602-606.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.

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.

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Acrodermatitis chronica atrophicans

Acrodermatitis chronica atrophicans

MARECZKY ZSUZSANNA DR.^{1,3}, KOCSIS LAJOS DR.¹, DEÁK JUDIT DR.²,
TÖRÖK LÁSZLÓ DR.¹

Bács-Kiskun Megyei Kórház Bőrgyógyászat¹, Kecskemét
SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai
Intézet², Szeged
SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika³,
Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA) a Lyme-borreliosis (LB) harmadik stádiumában ritkán előforduló bőrlégség. Európában a Lyme-kórban szenvedő betegek 10%-át érinti. A betegség patomechanizmusa még nem teljesen tisztázott. A szerzők egy 73 éves nőbeteg esetén keresztül mutatják be, hogy milyen nagy jelentősége van a diagnózist időben felállítani és a kezelést minél korábban elindítani, hogy ez által a végstádiumú, visszafordíthatatlan bőrfolyamatot, melyek később súlyosabb komplikációkkal járhatnak, megállítsuk.

Kulcsszavak:
**acrodermatitis chronica atrophicans -
Borrelia burgdorferi - Lyme-borreliosis**

SUMMARY

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) is a rare tertiary manifestation of Lyme borreliosis. In Europe 10% of Lyme borreliosis cases suffer from this condition. The pathophysiology of ACA is not fully understood. Here we show, by the demonstration of a 73-year-old patient, the importance of timely diagnosis and treatment. The sooner the therapy starts the better chance we have to prevent irreversible changes of the skin and the underlying connective tissue, that could result in further severe complications.

Key words:
**acrodermatitis chronica atrophicans -
Borrelia burgdorferi - Lyme-borreliosis**

Az *acrodermatitis chronica atrophicans* először Buchwald írta le 1883-ban, mint „idiopatiás atrophia” (1). Elsősorban a végtagok feszítő felszínén, a nagyízületek felett, glutealisan, törzsön, ritkán az arcon lassan terjedő oedemás, erythemás, később livid-erythemás folt lép fel, mely kezeletlen állapotban progrediál, ami a bőr elvékonyodásához vezet, további komplikációk forrását képezve. Egy 73 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, akinél az ACA korai stádiumát időben sikerült diagnosztizálni és a progressziót megállítani.

Esetismertetés

A 73 éves nőbeteg kórelőzményében hypertonia, nőgyógyászati műtét, jobb oldali térdműtét, TIA, hasfali tályog miatti műtétek szerepelnek. Ízületi panaszok miatt rendszeresen reumatológiai kezelésben részesült. Kullancscsípésre nem emlékezett.

A beteg 2006 novemberében a jobb comb medialis és hátsó felszínén kialakult livid-erythemás foltok, illetve enyhe jobb boka körüli

duzzanat miatt jelentkezett először a kecskeméti Bőr- és Nemibeteg Gondozóban (1. ábra).

Vénás kompresszió irányába hasi és lágyéki UH vizsgálat ill. nőgyógyászati szakvizsgálat történt. Hasi UH a jobb vesében több 1 cm alatti cystosus képletet, 5 mm-es követ írt le, egyéb kórosat nem véleményezett. A jobb inguinalis régióban néhány 1 cm-nél kisebb reaktív jellegű nyirokcsomót írtak le, a jobb femoralis erekben jó áramlást detektáltak. A nőgyógyászati lelet kóros eltérést nem igazolt. Rutin laboratóriumi eredmények, ANA12, IgELFO eltérést nem mutattak.

Borrelia burgdorferi sensu lato-specifikus IgM ELISA pozitív, IgG ELISA pozitív eredménnyel zárult. A fals pozitív eredmények kizárása érdekében konfirmációs, EcoLine western blot (WB) vizsgálatot végeztünk, mely szerint az IgM vizsgálat eredménye pozitív, IgG eredménye pozitív volt, tehát konfirmáltuk az ELISA IgM és IgG pozitív eredményeket (2a. ábra). Az ábrán a beteg savójában a *Borrelia burgdorferi* sensu lato szeparált fehérjéire adott válaszok láthatóak. A specifikus, géntechnológiával előállított antigéneket (Vlse, p39, p83, IV1, IV2) gélelektroforézissel történő szeparálása után nitrocellulóz membránra transzferálták. A savó- vagy szérumszavójából a borrelia antigén-specifikus IgM és IgG antitesteket ha-



1. ábra

A beteg jobb combjának medialis és hátsó felszínén lévő livid-erythemás folt (2007. február)

táraztuk meg. A 2a. ábrán az 1. membráncsíkban a negatív kontroll minta, a 2. membráncsíkban az IgM antitest, a 3. membráncsíkban az IgG antitest reakció eredménye látható. A 2b. ábrán az 1. membráncsíkban az IgM antitest, a 2. membráncsíkban az IgG antitest reakciója látható a kontroll vizsgálat során, az utóbbin a tesztben használt

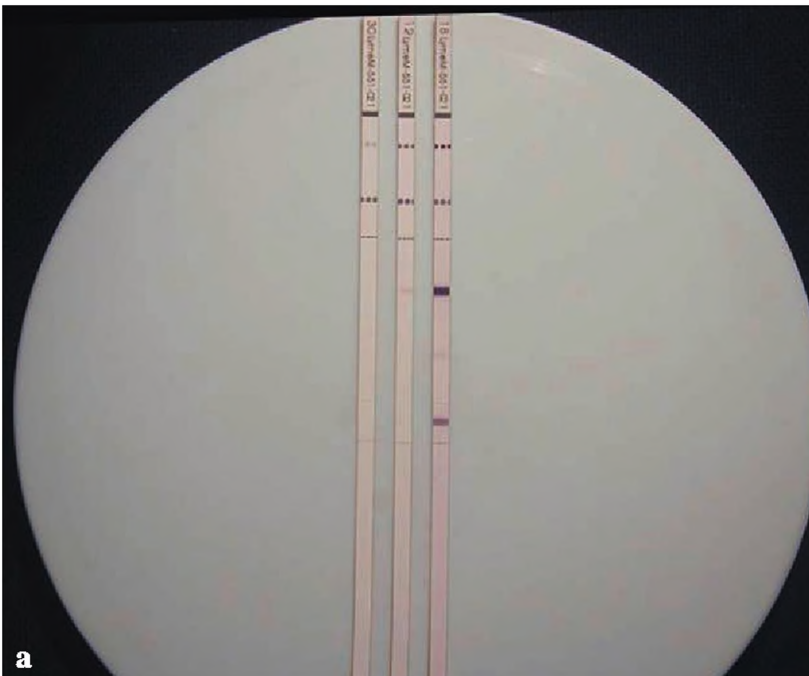
szinte valamennyi antigénre adott válasz pozitív volt. A western blot vizsgálattal a mintázatok alapján akut-, disszeminált- és késői borreliosis fertőzés diagnosztizálható. Esetünkben a membránokon lévő első minta disszeminált, második minta előrehaladott fertőzésre utalt. A szerológiai lelet az ACA fennállását igazolta.

A szövettani vizsgálat nem specifikus lymphocytas-plasmasejtes dermatitist véleményezett, az ACA jellegzetes szöveti jelei nem voltak láthatóak. Ideggyógyászati érintettség irányába neurológiai szakvizsgálat történt, mely eltérést nem igazolt.

2x1 Doxycyclin kúrát indítottunk, melyet lokális antiphlogisztikus kezeléssel egészítettünk ki. 4 hetes antibiotikum terápiát követően a beteg bőrén még halvány erythemás maradványfolt volt megfigyelhető, mely miatt egy hónap után, tekintettel a késői stádiumra, a 4 hetes antibiotikum kúrát biztonsági okokból megisméltük. Ennek hatására bőrtünetei szanálódtak. Rendszeres reumatológiai kezelésre azóta is jár.

Megbeszélés

Az általunk először igazolt esetet 1986-ban közzétettük (2). Az acrodermatitis chronica atrophicans a Lyme borreliosis lefolyásának a harmadik stádiumában lép fel, azaz hónapokkal, évekkel, akár évtizedekkel a fertőzést követően jelentkezik. Kezdetben livid-erythemás folt alakul ki. Ekkor szubjektív panaszt kevésbé okoz a betegnek. Ezt követően a bőr fokozatosan elvékonyodik, sokszor cigarettapapír-szerűen, atrophiciássá válik, az erek áttűnővé válnak. Ez már egy végle-



2. ábra

Borrelia burgdorferi specifikus IgM és IgG meghatározás western blot módszerrel

2a. Negatív kontroll, IgM és IgG pozitív eredmények az első vérmintából, mely disszeminált Lyme-borreliosisot jelent

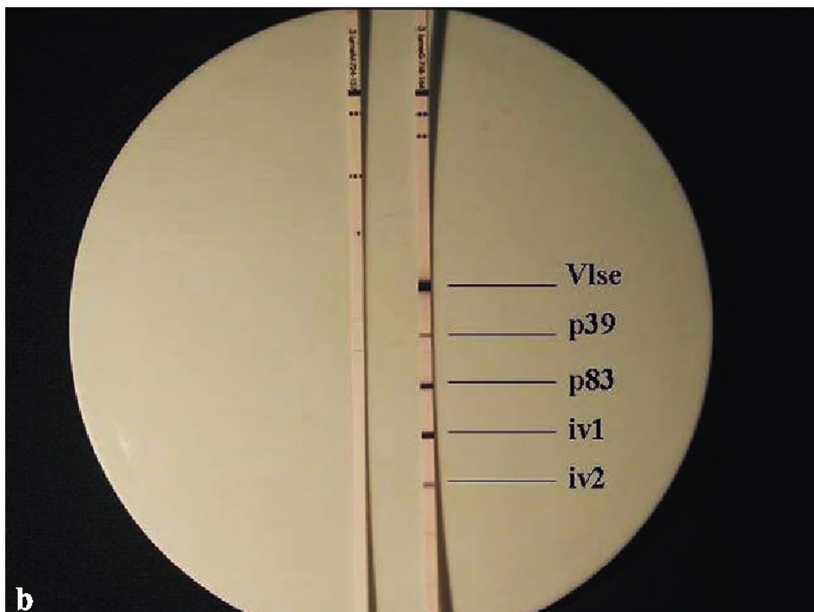
ges, visszafordíthatatlan állapot. Kialakulási mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Feltevések szerint a periarticularis régióban az alacsonyabb hőmérséklet és az alacsonyabb oxigénnyomás kedvez a kialakulási feltételeknek. Ezen kívül ízületi gyulladás, idegrendszeri, kardiális tünetek is kísérhetik a bőrtüneteket. Spontán remisszió sosem következik be. Diagnosztizálásában elengedhetetlen a szerológiai vizsgálat, a laboratóriumi diagnosztikában egyre inkább megbízható tesztek állnak rendelkezésre.

Az ACA leggyakrabban a 40., 50. életév között fordul elő, de gyermekkorban is leírtak néhány esetet, melynek prognózisa bizonytalan, ez azonban ritka (3). Az ACA bármely életkorban előfordulhat, főként a 27 és 89 év közötti nőket érinti, az átlag életkor 63-64 év (4). 18 *Borrelia* fajt identifikáltak, melyek közül 8 terjedt el Európa endémiás területein: *B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. bissetii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, *B. lusitanae*, és a *B. valaisiana*. Európában a *B. burgdorferi sensu stricto* mellett a leggyakoribb kórokozók a *Borrelia afzelii* és a *Borrelia garinii*. A *B. afzelii* vektora – mely az ACA leggyakoribb kórokozója – az *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus* és az *Ixodes persulcatus*, melyek Nyugat-, Közép-, Észak-Európában és Ázsiában honosak. A gazdaszervezet lehet vadon élő állat vagy háziállat, így például szarvas, rágcsáló, kutya, ló, bárány.

A LB aránya Magyarországon fokozatosan növekszik. Egy tanulmány szerint 1998 és 2010 között az esetek száma megduplázódott (5).

Szoros összefüggést mutattak ki az évi átlaghőmérséklet és a LB incidencia között. Kimutatták, hogy a melegebb években a tavasz korábbi beköszöntével egy-két héttel előbbre tolódik a megbetegedések gyakoriságának növekedése. Egyes tanulmányok beszámolnak arról, hogy a *Borrelia burgdorferi* legfőbb vektora, az *I. ricinus* a melegebb klímát kedveli (6). A globális felmelegedés hatására a kullancsok élettere azonban egyre nő. 1957-ben és 1979-1980-ban a Cseh Köztársaság hegyvidékein 700 m tengerszint feletti magasságban lelték fel ezt a kullancsfajtát, míg az utóbbi 10 évben 1300 m-es magasságban is rátaláltak.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a Lyme-kór egyre nagyobb számban fordul elő, nagy jelentősége van a bőrtünetek korai felismerésének, különösen az ACA esetében. Az atrophias bőrterületeken kisebb sérülések hatására is nehezen gyógyuló sebek, fekélyek, bakteriális felül-



2. ábra
Borrelia burgdorferi specifikus IgM és IgG meghatározás western blot módszerrel

2b. A hét hónappal később végzett *Borrelia burgdorferi* specifikus EcoLine kontroll IgM vizsgálat eredménye már negatív, az IgG western blot eredménye pozitív, a laboratóriumi diagnózis már előrehaladott Lyme-borreliosis

fertőzések alakulhatnak ki (7). Az ACA antibiotikum kezelésével nem mindig lehet gyógyulást elérni, azonban betegünkönél sikerrel jártunk. Fontos tehát a kezelést minél előbb elkezdeni, hogy a folyamatot megállítsuk és megelőzzük az irreverzibilis bőrkárosodás létrejöttét.

IRODALOM

1. Buchwald A.: Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie. *Vrtljschr Derm.* (1883) 10, 553-556.
2. Török L., Kádár L.: Acrodermatitis chronica atrophicans. *Bőrgyógy Vener Szle* (1986) 62 251-255.
3. Andres C., Ziai M., Bruckbauer H. és mtsai: Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. *Int J Dermatol.* (2010) 49, 180-183.
4. Smetanick M. T., Zellis S. L., Ermolovich T.: Acrodermatitis chronica atrophicans: a case report and review of the literature. *Cutis.* (2010) 85, 247-252.
5. Trájer A., Bobvos J., Páldy A. és mtsai: Association between incidence of Lyme disease and spring-early summer season temperature changes in Hungary – 1998-2010. *Ann Agric Environ Med* (2013) 20, 245-251.
6. Mannelli A., Bertolotti L., Gern L. és mtsai: Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change. *FEMS Microbiol Rev.* (2012) 36, 837-861.
7. Chodyncka B., Schwartz R.A., Flisiak I. és mtsai: Acrodermatitis chronica atrophicans. <http://emedicine.medscape.com/article/1051695> Updated Mar 19, 2014

Érkezett: 2014. 07. 21.
Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Mellkasfali lymphoedemát okozó primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma

Thoracic lymphoedema caused by primary mediastinal large B-cell lymphoma

BOTTYÁN KRISZTINA DR.¹, PASCHALI EKATERINE DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹,
KOROM IRMA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN DR.¹, NÉMETH RÉKA DR.¹,
PIUKOVICS KLÁRA DR.², OLÁH JUDIT DR.¹

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
Szeged

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika², Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők egy 46 éves férfibeteg esetét ismertetik, aki hónapok óta fennálló, a mellkasfalon jelentkező duzzanat miatt háziorvosi és sebészeti konzultációt követően került a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikára vizsgálatra. Kezdetben, a vizsgálatot végző sebészben mastitis diagnózisának gyanúja merült fel. A bőrgyógyászati vizsgálat scleroderma/scleroedema fennállását feltételezte, szövettani mintavétel történt az emlő bőréből, mely érdemi eredményt nem hozott a diagnózis felállításában. Laboratóriumi eredményeiben az emelkedett CRP, leukocytosis és magasabb LDH érték felvetette neoplastikus folyamat lehetőségét. Klinikai felvételekor a bal supraclaviumban tapintható, tömött, subcutan, fixált terime és a mellkas CT-n látható supraclavicularis lágyrészképlet daganatos elváltozásra utalt. Szövettani mintavétel történt ultrahangvezérelten a tumorból, mely mediastinalis nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphomát igazolt. A beteget a II. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályán vették gondozásba, ahol kombinált kemoterápia és Rituximab kezelés mellett bőrtünetei és mellkasi tumora csaknem teljesen szanálódott. Az eset jól példázta, hogy a nem specifikus bőrtünetek gyakran jeleznek mögöttes malignus belszervi tumort. A beteg kapcsán felhívjuk a figyelmet arra, hogy a körültekintő fizikális vizsgálat alapján meghatározott diagnosztikus algoritmus alkalmazása meggyorsíthatja mind a helyes kórismézést, mind a célzott kezelést.

Kulcsszavak:
primer mediastinalis nagy B-sejtes
lymphoma - mellkasfali lymphoedema -
mediastinum - R-CHOP

SUMMARY

Authors report a 46 years old man who was admitted to our department after general practitioner's consultation and surgical examinations. The patient presented with swelling on his chest which caused a dull thoracic pain. The surgeon assumed mastitis, but the complaints had not improved to the begun therapy. The dermatological examination supposed the diagnosis of scleroderma/scleroedema. A biopsy sample was taken of the skin, that did not have a substantive result. Labs revealed elevated CRP, LDH and leukocytosis in the serum. A fixed, compact, palpable lesion was located in the left supraclavicular region, which was demonstrated by CT and raised the possibility of tumor. Ultrasound-guided biopsy of the mass revealed primary mediastinal large B-cell lymphoma. The patient was admitted to the Haematology where he was treated by R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone). As a result of polychemotherapy, the dermal lesions and the mediastinal tumor regressed. This case represents, that nonspecific dermal lesions could be the markers of underlying internal malignancies. By the presentation of this case, authors wanted to emphasize the importance of the thorough physical examination which can quicken the setting up of the right diagnosis and start the corresponding therapy.

Key words:
primer mediastinal large B-cell lymphoma -
mediastinal lymphoedema - mediastinum -
R-CHOP

A belgyógyászati kórképek sok esetben bőrtünetekkel járnak. A fertőző betegségek mellett a haematológiai kór-
állapotok társulnak leginkább jellegzetes bőrelváltozásokkal (1, 2). A non-Hodgkin lymphomák kis hányada elsőd-
legesen a bőrön okoz specifikus infiltrátumot, azonban jó-
val gyakoribbak a nodalis lymphomákhoz csatlakozó má-
sodlagos bőrjelenségek. A kóros szövetszaporulat mellett
indirekt bőrtünetek is megjelenhetnek, melyek a belső
szervekben létrejövő sejtburjánzások okozta kompresszió
vagy nyirokelfolyási akadály következményeként alakul-
nak ki. Esetünkben a mediastinális nyirokcsomó conglo-
meratum okozta nyirokpangás következtében létrejövő
bőrtünetekről számolunk be.

Esetismertetés

A 46 éves férfibeteg kétoldali emlőduzzanat, a mellkas bőrének
kipirulása, viszketés valamint bőrszárazság miatt kereste fel háziorvosát. Emellett beszámolt arról, hogy az elmúlt néhány hónap
alatt a mellkas bőre a nyak, valamint a kulcscsont feletti részre
terjedően tömöttebb tapintatúvá vált. 2 hónap elteltével a felsorolt
tünetekhez feszítő jellegű mellkasi fájdalom, valamint subfebrilitás
(37,6 °C) társult. Háziorvosa kezdeményezésére mellkasrönt-
gen és laboratóriumi vizsgálat elvégzésére került sor. A mellkas-
röntgen vizsgálat nem mutatott kórosat, míg a laboratóriumi ered-
ményekben emelkedett gyulladásos paramétereket és magasabb
LDH szintet észleltek (CRP:49,7mg/l, FVS:13,96 G/L, LDH:516
U/L). A háziorvosban a tünetek alapján elsősorban emlőbetegség
gyanúja merült fel, emiatt a beteget a sebészetre utalta. A sebész
észlelte az ekkor már tapinthatóvá vált axillaris adenomegaliát va-
lamint a jobb emlőben egy kóros terimét is felfedezett, majd ultra-
hang vizsgálatra irányította a beteget. A képalkotó vizsgálat a
jobb emlő proximális kvadránsainak határán elhelyezkedő, 5 cm
legnagyobb átmérőjű 2-3 cm széles beolvadást írt le a bőrfelszín
alatt kb. 2 cm-rel. A bal oldali emlőben mérsékelt subcutan oede-
ma volt megfigyelhető, a beolvadás jelei nél-
kül. A laboratóriumi eredmények, a klinikai
kép, a fizikális valamint a radiológiai lelet bir-
tokában a sebész antibiotikumos terapiát indí-
tott a feltételezett mastitis kezelésére. Egyide-
jűleg aspiratios cytológiai mintavétel történt a
jobb emlőben leírt elváltozásból. Ebből sűrű,
detritusra emlékeztető aspirátumot sikerült
nyerni, melyet cytológiai feldolgozásra tovább-
küldtek. A szövettani lelet malignitásra utaló
jelet nem írt le és granulomatosus folyamat le-
hetőségét vetette fel. Mivel a beteg tünetei a
megkezdett antibiotikumos terápia mellett sem
javultak, bőrgyógyászati kórkép kizárása céljá-
ból az SZTE-ÁOK Bőrgyógyászati és Allergo-
lógiai Klinikára utalták.

A vizsgáló orvos a bőr kifejezett szárazságát,
a mellkas felett kb. 2 tenyérnyi hámló erythemás
plakkot, mindkét emlő felett oedemát, a clavicu-
lák felett medialisan tömöttebb tapintatú rezisz-
tenciát írt le. A klinikai kép alapján scleroderma
vagy a scleroedema lehetősége merült fel, ezért
autoimmun vizsgálat mellett bőrbioopszia elvég-
zését kérte. Az autoimmun vizsgálatok eredmé-
nye negatív lett, a szövettani kép pedig nem volt
informatív egyik gyanúba vett kórképre sem.
Mivel a beteg klinikai tünetei a hosszantartó
diagnosztikus kálvária során tovább progrediál-
tak, osztályos felvételre került sor. Alapos fiziká-
lis vizsgálattal a kétoldali mellkasfalat érintő oede-
ma háttérben a bal axillában és supraclavicu-
laris régióban daganatos elváltozásra gyanús
magnagyobbodott nyirokcsomókat és subcutan
tumort észleltünk (1. ábra).

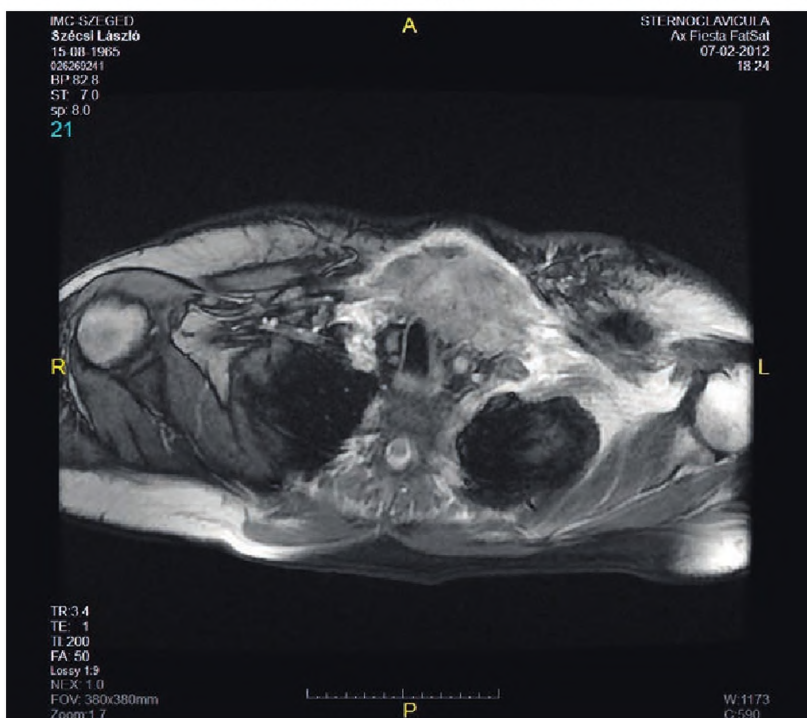


1. ábra

A beteg felvételekor készült képen megfigyelhető
a szimmetrikus emlőduzzanat, valamint a mellkasfalra
terjedő erythema. Tapintással az emlők tömöttek, a bőr
pedig indurált volt. A nyak aszimmetrikus, a bal
supraclavicularis régió területén elmosódott határu
subcutan tumort tapintottunk

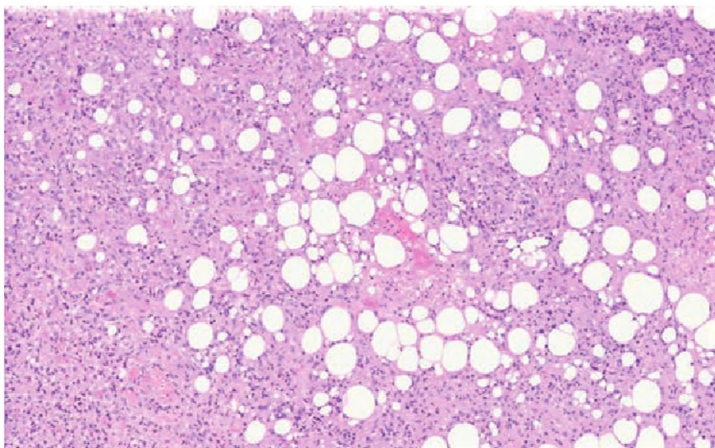
Célzott képalkotó vizsgálatokkal (mellkas CT vizsgálat, majd
lágyrész MRI) bal oldali axillaris lymphadenomegaliát, valamint a
bal sternoclavicularis ízület területén egy lágyrész denzitású képletet
találtunk. A nyaki lágyrész MR vizsgálat többgócú subcutan terimét
írt le: a pajzsmirigy isthmusától és bal lebenyétől élesen el nem kü-
lönült tumort azonosított, a bal sternoclavicularis ízület alatt és a
jobb oldali clavicularis régióban mutatott ki egy-egy további gócot
(2. ábra).

A radiológiai szakvélemény alapján térfoglaló folyamatot diag-
nosztizáltunk és ultrahang vezérelten végeztünk vastagtű biopsziát.
A szövettani mintában, mélyen a subcutisban lévő lymphoid infiltrá-



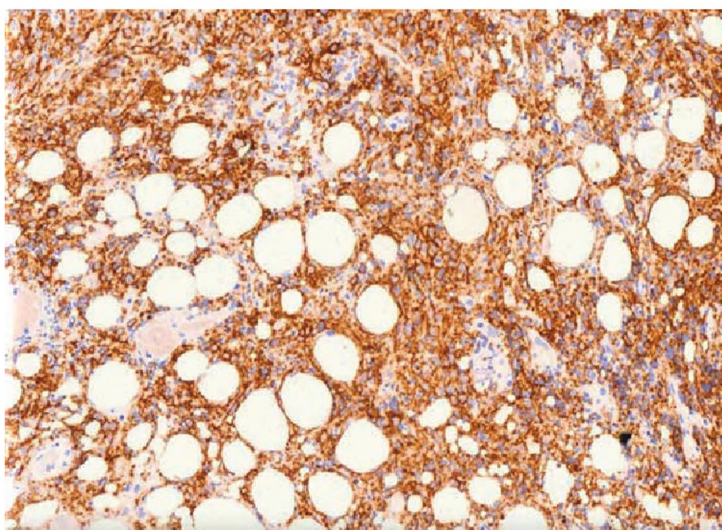
2. ábra

Az MRI felvételen a legnagyobb kiterjedésű, szabálytalan kontúrú képlet
látható, mely a pajzsmirigy isthmusától és bal lebenyétől élesen nem
különült el



3. ábra

Mélyen a subcutisban Hodgkin-Reed-Sternberg sejtekre emlékeztető, nagy atypusos sejtek helyezkednek el (HE festés)



4. ábra

A lymphoid infiltrátum immunfenotipizálás során a minta CD20 pozitívítását és CD40 koexpresszióját tapasztaltuk



5. ábra

A kép a kezelést követően készült, a beteg bőrtünetei megszűntek, az emlő területén észlelt oedema mérséklődött

tumban nagy, atypusos – Hodgkin-Reed-Sternberg sejtekre emlékeztető – óriássejtek helyezkedtek el (3. ábra). Immunfenotipizálással a lymphoid infiltrátumban CD20 pozitívítást, valamint CD40 koexpressziót találtunk (4. ábra).

Fentiek alapján a primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma diagnózisát állítottuk fel, mely a radiológiai és fizikális vizsgálat alapján direkt mellkasfali terjedést mutatott. A beteget ezt követően a hematológiai osztályra irányítottuk, ahol kombinált Rituximab és CHOP terápiában részesült. A kezelést követően a beteg tünetmentessé vált, bőrtünetei szanálódtak (5. ábra).

Megbeszélés

A primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (MNBL) az Ann-Arbor beosztás szerint agresszív, azonban terápiára jól reagáló non-Hodgkin lymphoma (NHL) (3, 4).

A diffúz nagy B-sejtes lymphomának (DLBL) egy ritka, különálló altípusa. Önálló entitásnak tekinthető mind klinikopatológiai megjelenése és immunhisztokémiai tulajdonságai, mind pedig klinikai viselkedése alapján (5).

A non-Hodgkin lymphomák kialakulásában szerepet játszhatnak bizonyos fertőző ágensek, kémiai expozíció, melyek a klinikai megfigyelések alapján az immunrendszer szuppresszióján keresztül fejtik ki hatásukat. Ebből következik, hogy NHL nagyobb arányban jelentkezik azon betegek körében, akik veleszületett vagy szerzett immunhiányban szenvednek (6). Az MNBL szövettani morfológiáját tekintve, a DLBL-hez hasonló, nagy, éretlen B-lymphocytákból épül fel, melyek B-sejt specifikus antigéneket hordoznak. Thymicus eredet feltételezhető (7). A primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma pathogenesise a mai napig nem teljesen tisztázott. A legutóbbi, az MNBL génexpressziós profilját célzó vizsgálatok során kimutatták, hogy a programozott sejthál ligand (PDL) locus (9p.24.1) – összevetve a diffúz nagy B-sejtes lymphomával, follicularis lymphomával és Hodgkin lymphomával – MNBL esetében az esetek 20%-ában specifikus géntrendeződést mutatott (8).

Előfordulása fiatal felnőttkorban gyakori, női predominanciát mutat (9). A térfoglalás – mely gyakran thymus eredetű – az elülső mediastinumban alakul ki, és igen gyakori, hogy a diagnózis felállításakor a tumormassza átmérője akár a 10 cm-t is meghaladja. Rapid növekedési mintázat jellemzi, a mellkasi szervek infiltrációja gyakorta előfordul. A már említett növekedési ütemből és lokalizációból adódóan az alarmírozó tünetek a kompresszió következtében alakulnak ki. Ezek lehetnek például a trachea érintettsége révén a nyelészavar vagy a nehézlégzés, megnyilvánulhat vena cava superior-szindróma formájában, amennyiben a térfoglalás a mellkasi nagyerekre fejt ki nyomást (10). Az esetek körülbelül egyharmadában jellemzőek a szisztémás lymphomákra jellegzetes tünetek: a láz, fogyás és éjszakai izzadás (11).

Kialakulhat parenchymás belszervi érintettség is, mely gyakoribb a betegség recidívájakor. Ilyenkor a máj, vese, és a központi idegrendszer lehetnek érintettek, ritkább esetben – mint betegünkénél is – a bőr (12, 13). A másodlagos cutan infiltráció a dermis mélyebb rétegeit érinti, és zömmel rossz prognózisra utal. A bőr érintettség kialakulhat a tumor sejtek dermisbe történő migrációja következtében, vagy a szekunder módon létrejövő gyulladási folyamat eredményeként. Fizikális vizsgálattal a bőrön nodulusok, plakkok vagy diffúz infiltráció figyelhető meg, de az esetek többségében az elváltozások nem specifikus jellegűek. Terápiájában jelenleg az R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednison) az első vonalbeli kezelés (14).

A bemutatott esettel a daganatot kísérő bőrtünetek jelentőségére hívjuk fel a figyelmet. A paraneoplasztikus vagy direkt tumor terjedés következtében létrejövő bőrjelenségek megfelelő értékelése a pontos és időbeni diagnózis felállítását elősegítheti. További üzenete az esetnek, hogy a fizikális vizsgálatot nem helyettesíthetik a korszerű diagnosztikus módszerek sem.

IRODALOM

1. Kaplan R. P.: Specific cutaneous manifestations of internal malignancy. *Adv Dermatol* (1986) 13-42.
2. Stawiski M. A.: Skin manifestations of leukemias and lymphomas. *Cutis* (1978) 21(6), 814-818.
3. Zinzani P. L., Martelli M., Bendant M. és mtsai.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* (2001) 86(2), 187-191.
4. Popat U., Przepiork D., Champlin R. és mtsai.: High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localization predicts for a favorable outcome. *J Clin Oncol* (1998) 16(1), 63-69.
5. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues., 4th ed. (Eds: Swerdlow S.H. et al) IARC, 2008. Lyon. pp. 250-251.
6. Hardell L., Lindstrom G., van Bavel B. és mtsai.: Some aspects of the etiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* (1998) 106 Suppl 2, 679-681.
7. Davis R. E., Dorfman R. F., Warnke R. A.: Primary large-cell lymphoma of the thymus: a diffuse B-cell neoplasm presenting as primary mediastinal lymphoma. *Hum Pathol* (1990) 21(12), 1262-1268.
8. Twa D. D., Chan F. C., Ben Neriah S. és mtsai.: Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* (2014) 123(13), 2062-2065.
9. Dabrowska-Iwanicka A., Walewski J. A.: Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* (2014)
10. Hutchinson C. B., Wang E.: Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: a short review with brief discussion of mediastinal gray zone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* (2011) 135(3), 394-398.
11. Martelli M., Ferreri A. J., Johnson P.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* (2008) 68(3), 256-263.
12. Menestrina F., Chilosi M., Bonetti F. és mtsai.: Mediastinal large-cell lymphoma of B-type, with sclerosis: histopathological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology* (1986) 10(6), 589-600.
13. Bishop P. C., Wilson W. H., Pearson D. és mtsai.: CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* (1999) 17(8), 2479-2485.
14. Savage K. J.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Oncologist* (2006) 11(5), 488-495.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.

KÖNYVISMERTETÉS

I. Bogdan Allemann, D. J. Goldberg:

BASICS IN DERMATOLOGICAL LASER APPLICATIONS

Current Problems in Dermatology – Vol. 42

S. KARGER AG, Basel 2011

ISSN 1421-5721 ISBN 978-3-8055-9788-3

Az elmúlt 2 évtizedben robbanásszerűen megnőtt a különféle lézerek alkalmazásának gyakorisága, leginkább a kozmetológiai bőrgyógyászat területén. A lézer sebészettel foglalkozó könyvek nagy része már elméleti, illetve gyakorlati tapasztalattal rendelkező szakemberek számára fródott. Ez a könyv elsősorban a kezdő, lézerrel korábban nem foglalkozó szakemberek számára ajánlott. Strukturált, felesleges részletekbe nem mélyedő áttekintést nyújt a lézersebészet alapjairól, emellett a különböző klinikai indikációkat és kezelési formákat is tárgyalja. A nemzetközi lézerspecialisták által is méltatott könyv egy fiatal, tehetséges lézerrel foglalkozó kolléga (Inja Bogdan Allemann) és az egyik legismertebb nemzetközi lézerspecialista (David J. Goldberg) tudását és tapasztalatát ötvözi.

Az első fejezet a bőrgyógyászati lézerek kezeléseinek múltjáról, kialakulásáról nyújt áttekintést. A következő fejezetekben a lézerek fizikai jellemzőit, továbbá a lézerek által kiváltott szöveti reakciókat ismerteti, ugyanis az egyes kezelési indikációkban a megfelelő lézer kiválasztásához nélkülözhetetlen a fizikai háttér ismerete, annak érdekében, hogy a legjobb terápiás eredményt érjük el, illetve minimálisan csökkentjük a komplikációk lehetőségét.

Külön fejezetet szentel a lézerek biztonságosságának, a lehetséges káros mellékhatások ismertetésének. Az alapvető kezelések között egy-egy fejezetben foglalkozik az ablatív és non-ablatív fiatalító technikákkal („resurfacing”) és a frakcinált fototermolízissel. Kozmetológiai jelentőségük, gyakoriságuk miatt részletesen taglalja az ér és pigment eredetű elváltozások, illetve a tetováláseltávolítás lézeres kezelési lehetőségeit. További jelentősebb fejezetek foglalkoznak a lézeres

szőrtelenítés, a photoaging, hegek, acne vulgaris kezelésének kérdésével és a fotodinamias terápiával. Az egyes fejezeteket a vonatkozó, jelentősebb irodalmi hivatkozások egészítik ki. A könyvben látható jó minőségű klinikai képek, ábrák és táblázatok segítik a jobb megértést.

A modern, a lézeres kezelés alapjait, indikációit, kezelési lehetőségeket, lehetséges mellékhatásokat tárgyaló könyv alkalmazása mind a fiatal, korábban lézeres tapasztalattal nem rendelkező, mind a lézeres kezeléseket már jártasabb kollégák számára ajánlott.

Preisz Klaudia dr.

K. Kaga., H. Asato:

MICROTIA AND ATRESIA COMBINED APPROACH BY PLASTIC AND OTOLOGIC SURGERY

Advances in Oto-Rhino-Laryngology – Vol. 75

S. KARGER AG, Basel 2014

ISSN 0065-3071

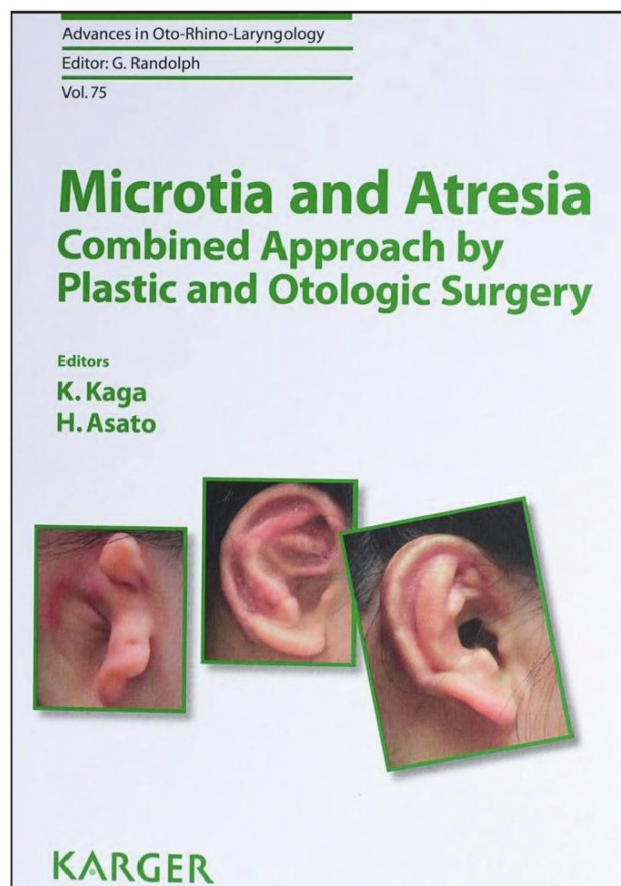
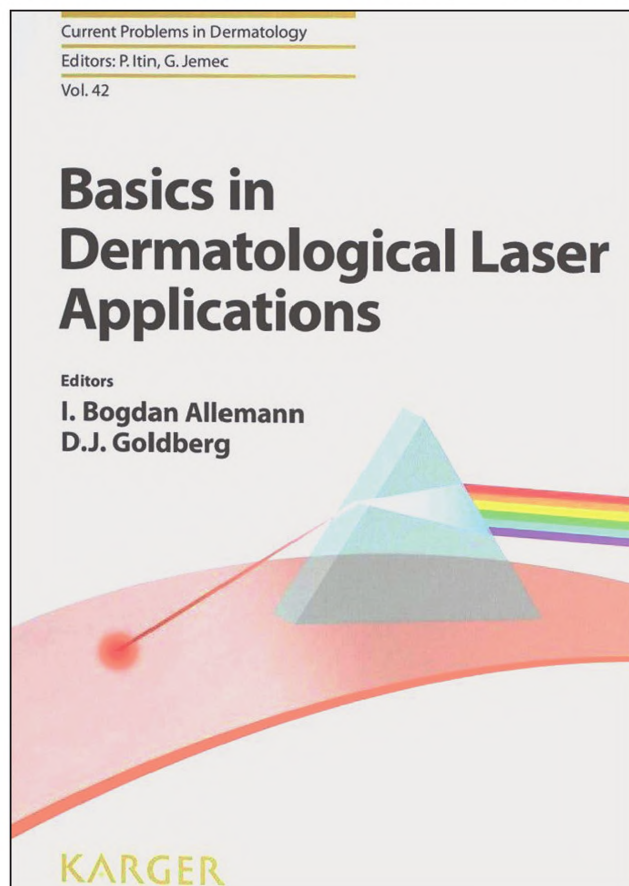
ISBN 978-3-318-02385-5, e-ISBN 978-3-318-02386-2

Szerzők fenti című könyvükben ismertetik saját microtia osztályozásukat és saját új műtéti taktikájukat fenti rendellenességek korekciójára.

Könyvük 6 fő fejezetre tagolt, melyek végén up to date irodalmi hivatkozások találhatók. A könyvben 95 ábra (ebből 67 színes), 8 táblázat teszi szemléletesebbé a mondanivalót.

Szerzők a microtia és atresia sebészeti terápiajában újszerűen, mint orr-fül-gégész és mint plasztikai sebész együtt végzik a beavatkozásokat. Tekintve, hogy itt sorozat-beavatkozásokról van szó, ezek számát a korábbi 5-6-ról kétfőre sikerült redukálni.

Részletesen elemzik a betegség genetikai faktorait, az ismert mutációkat és szindrómákat. Ismertetik saját microtia osztályozásukat



és összehasonlítják az eddig létezőkkel. Elemzik a CT diagnosztikában játszott fő szerepét, fontosnak tartják az előkészítés során a pontos audiometriás vizsgálatok elvégzését, a csontvezetés és a lateralizáció meghatározását. Részletesen tárgyalják a fül és a külső hallójárat fejlődésének, a fül vázának bordaporc pótlását. Kiemelik, hogy a rekonstruált külső fül pozicionálása ne zavarja az esetleges későbbi külső hallójárat rekonstrukciót. Elemzik a hallójárat és a hallócsontocskák fejlődési rendellenességeit is. Foglalkoznak a rendellenesség psychés következményeivel is. Két esetet közölnek, amikor microtia miatt a műtetre váró gyermekeknél otitis media és abszcessus alakult ki. Ezért is fontosnak tartják a műtétet a megfelelő időben és a megfelelő módszerrel elvégezni.

Részletesen közlik saját kétlépcsős rekonstrukciójukat. Először a külső fül vázát készíti elő a plasztikai sebész a megfelelő pozícióban. Végül kb. 6 hónappal később a fül kiemelése és a külső hallójárat képzése történik meg az otológus és a plasztikai sebész együttműködésével. Elemzik a műtéti és a postoperatív szövődeményeket, komplikációkat: fertőzések, bőrelhalás, n. facialis sérülés, mellkasi deformitás, stb.

Tárgyalják a postoperatív hallásromlás okait is.

Mindezek alapján könyvüket jó szívfel ajánljuk fülészeknek, audiológusoknak, plasztikai sebészeknek, különösen a fenti terület rekonstrukciójával foglalkozóknak.

Bottlik Gyula dr.

K.C. Bergmann, J. Ring:

HISTORY OF ALLERGY

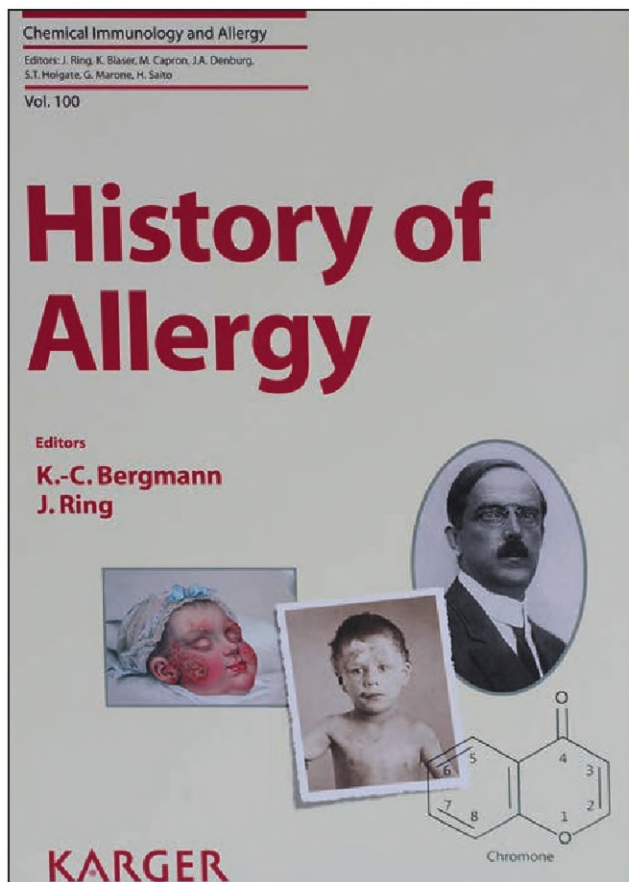
Chemical Immunology and Allergy - Vol.100.

S. KARGER AG, Basel 2014

ISSN 1660-2242 e-ISSN 1662-2898

ISBN 978-3-318-02194-3 eISBN 978 3-318-02195-0

A 257 képet, 127 színes fotódokumentációt, 20 táblázatot tartalmazó 425 oldalas kiadvány a J. Ring, K. Baser, M. Capron, J. A. Denburg, ST Holgate, G. Marone, H. Sailo által szerkesztett Chemical Immunology and Allergy sorozat 100 kiadványaként jelent meg.



A 62 szerző közleményeiből összeállított fejezetek az allergia ill. az allergiás kórképek közel 2000 évre visszatekintő, frásos dokumentációját teszik közzé az ókortól napjainkig, külön figyelmet fordítva az allergia pathomechanizmusát kutató XX-XXI. század tudományos vizsgálatainak felsorolására és értékelésére.

A könyv az általános történeti áttekintés mellett külön tárgyalja az egyes kórképek történelmét, pl.: anaphylaxis, asthma, atopias dermatitis, élelmiszer allergia, gyógyszer túlérzékenység, aspirin túlérzékenység. Az allergiás kórképek mechanizmusának vizsgálatát összefoglaló fejezet az allergiás reakciók immunológiai történelmében főbb szerepet játszó sejt és mediátor kutatások történelmi adatait rögzíti.

A környezeti allergéneket összefoglaló fejezetben a pollenozis, a házipor allergének, az airborne allergének, a latex szenzibilizáció, a mogyoró allergia vizsgálatának, diagnosztikai fejlődésének történelmi áttekintését olvashatjuk.

Az allergiás kórképek kezelésének fejlődését tárgyaló fejezetben a catecholaminok, az antihistaminok, glucocorticoidok terápiás fejlődésének szerepe mellett az antigen specifikus immuntherápia jelenlegi helyzete kapott önálló fejezetet.

Az utolsó fejezet az allergológia XX-XXI századi nagy pionírjainak állít emléket a nevezetekkel elkészített rövid interjúk kapcsán.

A történelmi áttekintésben magyar vonatkozásban Schick Bélát (1877-1967), a „schick test” névadóját, valamint a *passiv cutan anaphylaxis* 1958-ban leíró Ováry Zoltánt (1907-2005) említik.

A könyv nem csak az allergiával foglalkozó kollégáknak ajánlott, igen érdekes, alkalmanként érdekfeszítő olvasmány.

Temesvári Erzsébet dr.

L.E. French:

ADVERSE CUTANEOUS DRUG ERUPTIONS

Chemical Immunology and Allergy - Vol. 97

S. KARGER AG, Basel 2012

ISSN 1660-2242

e-ISSN 1662-2898

ISBN 978-3-8055-9970-2

e-ISBN 978-3-8055-9971-9

A 43 ábrát, 30 színes fotódokumentációt, 34 táblázatot tartalmazó 240 oldalas kiadványt a szerkesztők 31 szerző fejezeteiből állították össze.

A bevezető fejezet a gyógyszer mellékhatások bőrtüneteit foglalja össze epidemiológiai és etiológiai adatok feldolgozásával. Továbbiakban az etiológiai háttér részleteit súlyozva, elsősorban az utolsó évtized kutatásai alapján a genetikai és egyéb potenciálisan hajlamosító tényezők részletezettek. A gyógyszer adverz reakciók patogenezisét közlő fejezet részletesen tárgyalta többek között: az IgE, IgG citototikus, az immunkomplex és a T sejt mediált késői reakciók. Utóbbiak között a gyógyszer provokált kontakt dermatitis, a szisztémás gyógyszer reakciók, gyógyszer kereszt reaktivitások és a gyakori diagnosztikai problémát okozó „flare-up” reakciók jellemzői is megtalálhatók.

A diagnosztikai megközelítés lehetőségeit kórképenként tárgyaló fejezet külön figyelmet fordít a diagnosztikus beavatkozásoknál alkalmazott anyagok, pl. carboxymethylcellulose, a macrogol /polyethylenglycol és a jódtartalmú kontraszt anyagok kiváltotta azonnali és /vagy pseudo allergiás reakcióinak vizsgálati lehetőségeire, illetve a már kialakult reakciók terápiás megközelítésére, kiemelve az azonnali terápiában használatos glucocorticoidok macrogol tartalmát. A diagnosztikai lehetőségek választására gyógyszer alapanyagokként is található irodalmi adatokkal alátámasztott javaslatok (pl. citosztatikumok, betalactamok, biológiai terápiák, stb.).

A gyógyszer mellékhatások hisztopatológiai jellegzetességei a klinikai megjelenések alapján részletezettek.

A gyógyszer mellékhatások speciális megjelenései között a szimmetrikus intertriginosus, -flexurális exanthemák, a pityriasisiform, psoriasisiform, valamint a lichenoid tünetek, a Sweet's szindróma, erythema nodosum és az interstitialis granulomatosis reakciók is felsoroltak.

Önálló fejezetek foglalkoznak a gyógyszer provokált angiooedéma, a fix gyógyszer exanthema, a gyógyszer provokált hyperszenzi-



tív szindróma, az AGEP, a Steven-Jonson szindróma és a toxikus epidermalis nekrolisis tüneteivel. A gyógyszer provokált foto toxikus és fotoallergiás reakciók mellett a radiokontraszt anyagok azonnali és késői reakciói is részletezettek.

Az utolsó fejezetek az új onkológiai szerek és a biológiai terápiás készítmények jellemző allergiás tüneteit, differenciáldiagnosztikus és diagnosztikus lehetőségei tárgyalják.

A gyógyszer deszenzibilizáció metodikájában a *rapid* deszenzibilizáció protokollja alapján a taxanok, a platina és a monoklonaris antitestek deszenzibilizáció metodikája ismerhető meg a deszenzibilizáció kiváltotta mellékhatások terápiás lehetőségeit is részletezve.

A kiadvány a gyógyszer mellékhatások modern diagnosztikájának és terápiájának ismertetésével igen hasznos olvasmányként javasolható minden gyakorló bőrgyógyász számára.

Temesvári Erzsébet dr.

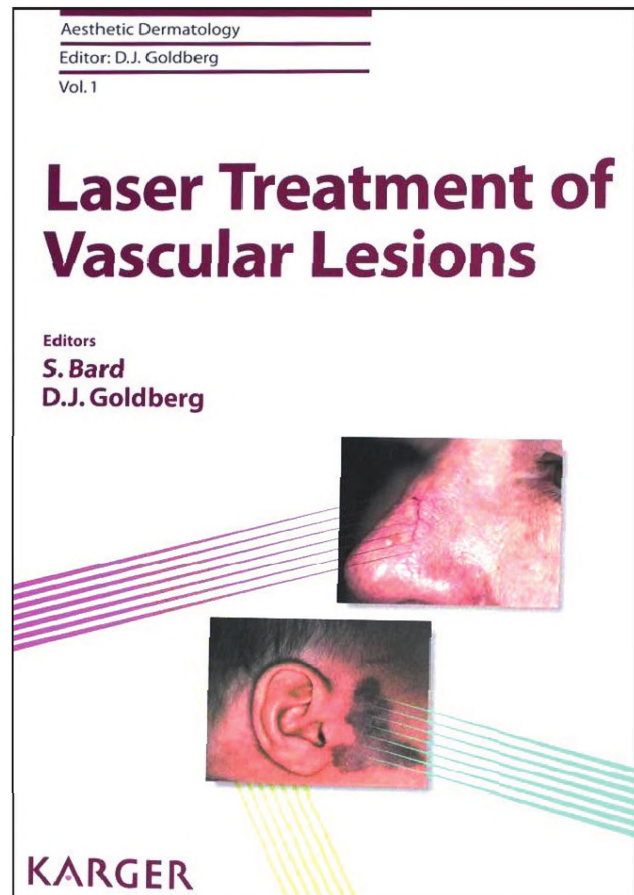
S. Bard, D. J. Goldberg:
LASER TREATMENT OF VASCULAR LESIONS
 Aesthetic Dermatology – Vol. 1
 S. KARGER AG, Basel 2014
 ISSN 2235-8609,
 ISBN 978-3-318-02312-1

A két, nemzetközileg elismert lézer specialista három részesre tervezett sorozatának első kötete a vascularis eredetű bőrgyógyászati problémák kezelését ismerteti az olvasóval. A 144 oldalas könyvben 44 színes ábra és 8 táblázat segítségével adják át a főként gyakorlati információkat.

A szerzők nehéz feladatot vállaltak, hiszen egy folyamatosan fejlődő és bővülő részt választották az esztétikai bőrgyógyászatnak, vállalva a folytatás ígéréssel a rádiófrekvencia és a kozmetológiai photodinámias terápia kifejtésén túl következő kötetekben a teljes esztétikai arzenál (botulinum toxin kezelés, kémiai peelingek, hyaluronsavas kezelés, stb.) ismertetését.

A könyv klasszikus felépítésű. Az első fejezetet a lézerek történelmi áttekintésével és a fizikai jellemzők megértésével kezdik a szerzők, amelyet a biztonsági előírások ismertetése követ.

A következő fejezetekben végigvesszük a különböző lézer típusokat. Az argon, kripton, a pulzáló festék lézer, a KTP lézer, Alexandrit és dióda lézer, Nd:YAG lézer mellett az IPL kezelés kapott egy-egy fejezetet a könyvben. Az egyes lézertípusok tárgyalásánál a szerzők ugyanazt a logikát követik: elsőként a lézer működési mechanizmusát fejtik ki, majd ezt követi a kezelés kivitelezése, amely tartalmazza a pontos beállítási javaslatokat és az egyes kivételes esetek kezelési trükkjeit, a kiváltott szövettani változásokat, és a mellékhatásokat, szövődeményeket. A fejezetek végén a diagnózis szerinti legmegfelelőbb kezelési protokollokat és a nem feltétlenül kizárólag vascularis eredetű léziók kezelési trükkjeit is leírják. Így információt szerezhetünk nemcsak az érederetű elváltozások, hanem egyéb léziók nemzetközi gyakorlatban elterjedt kezelési lehetőségeiről, pl. rosacea, acne, psoriasis, seborrhoeás keratosis, lentigo, eph-



lis, verruca, angiofibroma, heg, poikiloderma Civatte, keratosis rubra pilaris, cc. basocellulare, onychomycosis. A fejezetek részletesen tartalmazzák a kezelés előtti, majd utáni teendőket, és a beteg-
 oktatás minden lépését, ill. az egyes szövődemények kezelését is.

Összefoglalásként elmondható, hogy a könyv kiváló gyakorlati útmutató minden lézerekkel dolgozó, klinikumban és a klasszikus kezelési protokollokban jártas bőrgyógyász szakorvosnak.

Pónyai Katinka dr.

M. K. Ramírez-Fort, F. Khan, P.L. Rady, S.K. Tyring:
HUMAN PAPILLOMAVIRUS - BENCH TO BEDSIDE
 Current Problems in Dermatology – Vol. 45.
 S. Karger AG, Basel (Switzerland) 2014.
 ISBN: 978-3-318-02526-2

A kiadó évente megjelenő „aktuális bőrgyógyászati problémák” című sorozatának 2014-es kiadványa.

A humán papillomavírus fertőzés okozta elváltozások és betegségek azonban nem csak a bőrgyógyászatban, hanem a medicina számos szakterületén (nőgyógyászat, urológia, proktológia, gaszt-

Human Papillomavirus Bench to Bedside

Editors

M.K. Ramírez-Fort

F. Khan

P.L. Rady

S.K. Tyring



KARGER

roenterológia, szájsebészet, fül-orr-gégészet, sebészet, onkológia) valóban aktuális problémát jelentenek. A bőr és a nyálkahártyák mellett akár a légutakban, vagy a gasztrointesztinumban jelentkező

különböző, sokszor nehezen kezelhető és könnyen recidíváló növedékek jelentkezése mellett a víruscsalád bizonyos tagjainak onkogén tulajdonsága következtében sajnos különböző praecancerosus, illetve tumoros folyamatok kialakulásában is jelentős szerepe lehet.

A könyv 271 oldal terjedelemben készült, 61 színes ábrát és 15 összefoglaló táblázatot tartalmaz. A szerzők széleskörű rátekintést nyújtanak a HPV kutatás legújabb eredményei mellett a lehetséges klinikai megjelenési forma, diagnosztika, terápia, illetve vakcináció tekintetében is.

Az első rövid fejezet az emberiség HPV vírusokról szerzett ismereteire vonatkozó történeti áttekintést követően a víruscsalád taxonómiájával, klasszifikációjával és genomikájával foglalkozik.

A második fő részben a vírus biológiai tulajdonságai mellett, a szervezet reakcióiról: a betegség pathogeneziséről, a gazdaszervezet válaszáiról és az onkogenezisről értekeznek a klinikusok által könnyen érthető, zseniálisan összefoglalt és ezáltal rendkívül könnyen áttekinthető formában.

A harmadik fejezet az epidemiológiai adatok részletes ismertetése során kiemeli az immunszuppresszált egyének esetén jellemző jelentősen fokozott karcinogenetikus rizikót.

A könyv epidemiológiai adatai szerint a cervix carcinomák mintegy 100%-a, az anális carcinomák 90%-a, illetve az oropharyngealis, penis, vulvaris és vaginalis daganatok mintegy 50%-a HPV indukált.

Ezt követően a HPV infekció lehetséges klinikai megjelenési formáival foglalkozik. Külön alfejezetekben tekinti át a bőrtüneteket, genitoanális régió lézióit, az epidermodysplasia verruciformist, a szájnyálkahártya és felsőlégutak lehetséges tüneteit.

A negyedik szakasz a HPV vírus kimutatás laboratóriumi diagnosztikájával, míg az ötödik fő fejezet a kezeléssel foglalkozik, külön taglalva a farmokoterapiás és sebészi lehetőségeket, végül kitér a HPV vakcinációra vonatkozó fontos tudnivalókra is.

Ez a kézikönyv minden, a humán papillomavírus által okozott betegséggel találkozó klinikus és kutatóorvos számára ajánlható, és címének megfelelően jól hasznosítható nemcsak az frásztal, hanem akár a betegség mellett is.

Fodor Károly dr.

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

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 ismeretnek 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 szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város 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 íródnak 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) Apr; 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 ábraalírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

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

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

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

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

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2014

15th World Congress on Cancers of the Skin 2014

Rendezvény időpontja: 2014.09.03-06.

Helyszín: Edinburgh, UK

Info: <http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

ESDR 44th Annual Meeting 2014

Rendezvény időpontja: 2014.09.10-13.

Helyszín: Koppenhága, Dánia

Info: <http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

XXVIII IUSTI Europe Congress

“Migration, recreation, and sexual health”

Rendezvény időpontja: 2014.09. 18-20.

Helyszín: Radisson Blu Hotel, St Julian's Malta

Információ: <http://www.iustimalta2014.org/>

DUDG - MNDT 2014

Rendezvény időpontja: 2014.10.02-04.

Helyszín: Németország / Deutschland, Halle

Információ: <http://www.dglymp.de/aktuelles/kongresse-veranstaltungen/38-jahreskongress-der-dgl/>

23rd EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2014.10.08-10.

Helyszín: Amsterdam

Információ: <http://www.eadv.org>

18th International Union of Sexually Transmitted Infection (IUSTI)

Rendezvény időpontja: 2014.11.11-14.

Helyszín: Ambassador Hotel, Bangkok, Thailand

Információ: <http://iusti2014bangkok.com/cms/>

Magyar Dermatológiai Társulat 87. Nagygyűlése, Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XIII. Dermato-pharma Szakkiállítás

Rendezvény időpontja: 2014.11.27-29.

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/MDT2014>

4th World Congress of Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2015.04.16-18.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ: <http://www.dermoscopy-congress2015.com/>

EADV Fostering Kurzusok

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

Trainee Course - Psyche and the Skin: A relational approach for better dermatological outcomes

14-18 July 2014 in Brussels, Belgium

Summer School - Bioinformatics for Skin Research

- in collaboration with ESDR

28 July - 1 August 2014 in Helsinki, Finland

Trainee Course - Hair & Scalp

14-16 November 2014 in Bologna, Italy

Trainee Course – STIs

19-21 November 2014 in Amsterdam, The Netherlands