

BFA

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

90. ÉVFOLYAM • 2014. • 5. SZÁM

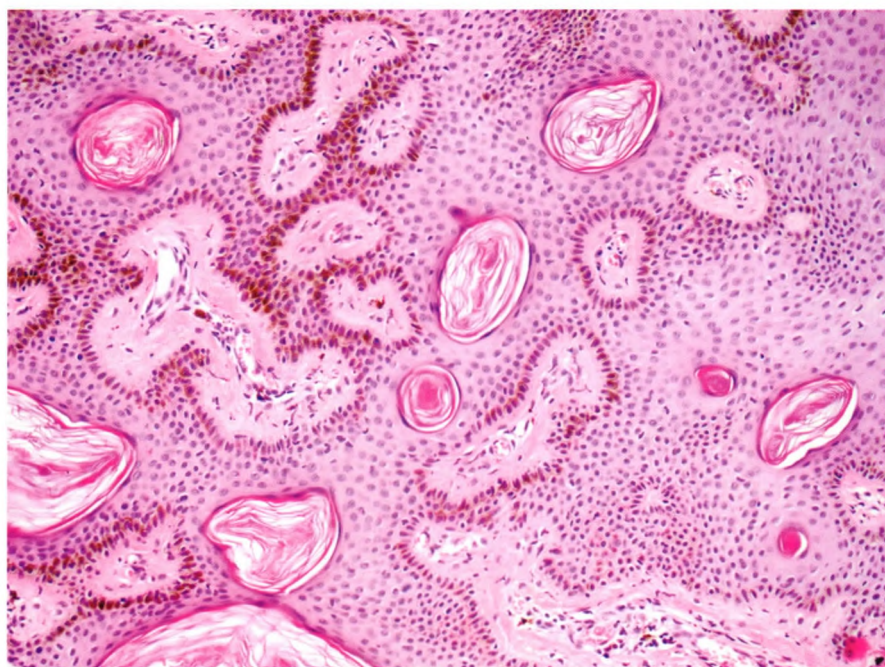


**1. ábra**  
Eruptív seborrheas  
keratosisok 32 éves  
nőbeteg hátán



**3. ábra**  
60 éves nőbeteg  
törzsén látható nagy  
számú keratotikus  
növedék, mely  
jellegzetes klinikai és  
dermatoscopos  
képet mutat

**2. ábra**  
32 éves nő beteg  
hátáról vett szövetminta  
a seborrheas keratosis  
típusos szöveti képét  
mutatja



## A Leser-Trélat jel

Esetismertetés és rövid irodalmi áttekintés

PODÁNYI BEÁTA DR.

Dr



**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.	Nebenführer 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 Lívია dr.
Wikonkál Norbert dr.	

## TARTALOM

90. évf. 2014. 5. szám

In memoriam Prof. Dr. Nagy Endre.....183

Nagy Nikoletta dr., Farkas Katalin, Tripolszki Kornélia, Sulák Adrienn, Kemény Lajos dr., Széll Márta dr.:  
A cylindromatosis gén mutációi által okozott genodermatosisek .....185

Károlyi Zsuzsanna dr.:  
Alopecia előfordulása psoriasisban .....194

### KAZUISZTIKA

Török László dr., Kocsis Lajos dr.:  
Eosinophil fasciitis (Shulman szindróma) .....201

Veres Klára dr., Noll Judit dr., Molnár Katalin dr., Pap Eszter Barbara dr., Szalai Zsuzsanna dr.:  
Benignus cutan lymphoid hyperplasia – atípusos lokalizációban - Esetismertetés .....205

Podányi Beáta dr.:  
A Leser-Trélat jel – Esetismertetés és rövid irodalmi áttekintés .....210

A nemzetközi urticaria irányelv magyar fordítása .....214

In memoriam Dr. Tamási Piroska .....234

Beszámoló a Bőrgyógyászok 2. Európai Egészségügyi Gazdasági Kurzusáról, Amszterdam.....235

Könyvismertetés .....236

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamenyi eredeti írásos és képi anyag közzéadási 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° 5. 2014.

In memoriam Prof. Dr. Endre Nagy.....183

*Nikoletta Nagy, Katalin Farkas, Kornélia Tripolszki, Adrienn Sulák, Lajos Kemény, Márta Széll:*  
Genodermatoses caused by mutations of the cylindromatosis gene.....185

*Zsuzsánna Károlyi:*  
Alopecia occurring in psoriasis.....194

### CASE REPORT

*László Török, Lajos Kocsis:*  
Eosinophilic fasciitis (Shulman disease) .....201

*Klára Veres, Judit Noll, Katalin Molnár, Eszter Barbara Pap, Zsuzsanna Szalai:*  
Benignus cutan lymphoid hyperplasia – atypical localization – Case report .....205

*Beáta Podányi:*  
Sign of Leser-Trélat – Case report and short review .....210

Hungarian translation of International Urticaria Guideline.....214

In memoriam Dr. Piroška Tamási .....234

Report about 2nd Annual European Health Economics Course for Dermatologists in Amsterdam .....235

Book review .....236



## Megemlékezés

### Prof. Dr. Nagy Endre



Megrendüléssel veszünk búcsút *Dr. Nagy Endre* professzortól, a kiváló tanártól, a nemzetközileg elismert tudóstól. *Nagy Endre* professzor úr a hazai bőrgyógyászat meghatározó alakja, a debreceni Bőrgyógyászati Klinikának közel ötven éven át hűséges munkatársa, csaknem két évtizeden át vezetője volt. Halálával a hazai és nemzetközi dermatológia kiemelkedő tagja távozott el közülünk.

Debrecenben született 1923 májusában. Egész élete, kutatói, orvosi pályája Debrecenhez kötődik. Középiskolai tanulmányait az ősi Református Kollégium fiúgimnáziumában végezte, majd 1941-ben az akkori Tisza István Tudományegyetem Orvostudományi Karára iratkozott be. Tanulmányait megszakította a II. Világháború, egy félét 1945-ben a budapesti egyetemen végzett, majd visszatérve a cívisvárosba, 1947-ben itt szerzett orvosi diplomát. Ezt követően gyakornok, 1950-ben tanársegéd, majd 1953-tól adjunktus lett a debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinikán. 1950-ben szerezte meg a bőr- és nemibetegségek, kozmetológia szakorvosi képesítést.

1967-ben docenssé léptették elő, majd 1974-ben, *Szodoray Lajos* nyugdíjba vonulása után nevezték ki tanszék-

vezető egyetemi tanárrá és a Bőrklinika igazgatójává. A klinika vezetését 1992-es nyugdíjazásáig látta el.

Kutatási területe a kollagén (autoimmun) betegségek csoportja, elsősorban a lupus erythematosus, valamint ezek szintetikus antimaláriás szerekekkel történő kezelése volt. 1966-ban kandidátusi, majd 1985-ben az MTA doktori címet nyert.

Sokat tett azért, hogy a kor színvonalának megfelelő diagnosztikai eszközök és terápiás lehetőségek minél hamarabb a debreceni bőrbetegek számára is elérhetőek legyenek. 1983-ban kiemelkedő szerepe volt az elkülönült égési osztály létrehozásában. A klinikán a fekvőbeteg ellátás mellett egyre nagyobb hangsúlyt kaptak a szakambulanciák. Vezetése alatt számos profil ambulancia szerveződött; az autoimmun szakrendelés mellett az allergológia, a bőrsébeszet és a kozmetológia is. Felismerte a dermatoonkológiai betegek komplex ellátásának fontosságát és megteremtette az alapját annak, hogy egy regionális feladatokat ellátó, jól működő dermatochirurgiai és dermatopathológiai profil alakulhatott ki a klinikán. A fiataloknak önálló profilt szánt, és odaadóan segítette beosztottjai szakmai előrehaladását.



Oktatómunkája legfőbb célja volt a dermatológiai és venerológiai kórképek korszerű szemléletének és modern kezelésének megismertetése a hallgatókkal és a szakorvosjelöltekkel. Az általa bevezetett kiscsoportos oktatás eredményezte a gyakorlatok rendszeres látogatottságát. A hallgatók számára tartott előadásai színvonalasak voltak, a fiatalok tisztelték. Felkészült klinikus, sokoldalúan képzett orvos és elkötelezett tanár volt.

Klinikus kutató bőrgyógyászként 117 tudományos közleménye jelent meg magyar, angol és német nyelven. Számos alkalommal volt külföldön, tanulmányúton, szerepelt kongresszusokon, kapcsolatot tartott a korszak vezető európai bőrgyógyásaival.

Fontos volt számára a kitekintés, a külföldi hasonló profilú intézetek munkájának megismerése, a kollaborációk megeremtése. Ő igazi Európéer, jó értelemben vett európai volt. Az elmaradhatatlan referálók alkalmával a szakma mellett az úti élményekből is kaptunk ízelítőt, így kicsit részeseivé válhattunk a határon- illetve a vasfüggönyön túli világnak. A klinikáról is sokan juthattak ki külföldi kongresszusokra, sőt hosszabb-rövidebb tanulmányutakra is. Széles látókörének és az általa igen nagy intenzitással ápoltnemzetközi kapcsolatrendszernek köszönhetően a külföldön éppen megjelent vizsgáló és gyógyító el-

járások viszonylag rövid latenciával meghonosodhattak Debrecenben is.

Évekig megyei szakfelügyelő főorvosi funkciót látott el. Szakmai szervező feladatai közé tartozott a régió bőrgyógyászati továbbképzéseinek koordinálása, melyet 1957 óta a Magyar Dermatológiai Társulat Tiszántúli Szakcsoportjának titkáráként, majd vezetőjeként nagy odaadással végzett. Az MDT vezetőségének tagjaként (1969-től), valamint a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle c. lap szerkesztőbizottságának tagjaként (1967-től) jelentős befolyással bírt a hazai bőrgyógyász közélet alakulására is. 1981-ben az Osztrák Dermatológiai Társulat levelező tagjává választotta, 1983-ban Kaposi emlékérmét, 1986-ban Kiváló munkáért kitüntetést, 1992-ben Pro Universitate díjat kapott.

Nyugdíjba vonulását követően még sokáig bejárt a klinikára. 91. születésnapját követően néhány nappal eltávozott körünkből.

Búcsúznak *Nagy Endre professzor úrtól* munkatársai, kollégái, tanítványai; mindannyian, akik ismertük, tiszteltük, szerettük Őt. Emlékét kegyelettel őrizzük.

*Debreceni Bőrgyógyászati Klinika munkatársai*



## A cylindromatosis gén mutációi által okozott genodermatosisek Genodermatoses caused by mutations of the cylindromatosis gene

NAGY NIKOLETTA DR.<sup>1,2,3</sup>, FARKAS KATALIN<sup>3</sup>, TRIPOLSZKI KORNÉLIA<sup>1</sup>,  
SULÁK ADRIENN<sup>1</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>2,3</sup>, SZÉLL MÁRTA DR.<sup>1,3</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet<sup>1</sup>,  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika<sup>2</sup>, Magyar Tudományos Akadémia – Szegedi  
Tudományegyetem, Dermatológiai Kutatócsoport<sup>3</sup>, Szeged, Magyarország

### ÖSSZEFOGLALÁS

A Brooke-Spiegler szindróma (BSS, OMIM 605041) egy autoszomális domináns öröklődést mutató genodermatosis, melyet a bőr függelék tumorainak – cylindromák, trichoepitheliomák és/vagy spiradenomák – kialakulása jellemez. 1996-ban a betegség kialakulásáért felelős gén lokuszát a 16q12-13 régióban határozták meg, majd 2000-ben azonosították a cylindromatosis gént (CYLD), melynek mutációi eredményezik a BSS, a familiáris cylindromatosis (FC; OMIM 132700) és a multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típus (MFT1, OMIM 601606) kialakulását. A gén egy deubiquitináz kódol. Mindeddig 95 mutációt azonosítottak a CYLD génen. Ebben az összefoglalóban a magyar betegekben azonosított és a korábban publikált mutációkat mutatják be a szerzők.

#### Kulcsszavak:

**cylindromatosis gén - Brooke-Spiegler szindróma - familiáris cylindromatosis - familiáris trichoepitheliomatosis - mutációk áttekintése**

### SUMMARY

Brooke-Spiegler syndrome (BSS; OMIM 605041) is an autosomal dominant condition characterized by skin appendageal neoplasms including cylindromas, trichoepitheliomas, and/or spiradenomas. In 1996, the gene locus for BSS was mapped to 16q12-13, and in 2000, mutations in the cylindromatosis gene (CYLD) were identified as causing BSS, familial cylindromatosis (FC; OMIM 132700) and multiple familial trichoepithelioma type 1 (MFT1; OMIM 601606). The gene codes for an enzyme with deubiquitinase activity. To date, a total of 95 different diseases-causing mutations have been published for the CYLD gene. A summary of mutations identified in Hungarian patients and a review of published mutations is presented in this update.

#### Key words:

**cylindromatosis gene - Brooke-Spiegler syndrome - familial cylindromatosis - familial trichoepitheliomatosis - mutation update**

A Brooke-Spiegler szindróma (BSS, OMIM 605041) egy autoszomális domináns öröklésmentet mutató ritka monogénis bőrbetegség (genodermatosis), melynek jellegzetessége a bőrfüggelék benignus tumorainak – cylindromák, trichoepitheliomák és/vagy spiradenomák – nagyszámú és változatos előfordulása (1, 2). A BSS szindróma első tünetei általában gyermekkorban, serdülőkorban alakulnak ki (3, 4). Ekkor jelennek meg az első bőrfüggelék tumorok, melyek kezdetben apró, bőrszínű papulák (3, 4). Az évek múlásával a tumorok lassú, de folyamatos növekedést mutatnak (5). Elhanyagolt esetekben a tumorok torzító méretű nodusokká fejlődhetnek (5). A kialakuló tünetek súlyossága családon belül is változhat (6).

A cylindromák lassan növekvő benignus tumorok, melyek leggyakrabban a hajas fejbőrön és az arcon helyezkednek el. A cylindromák a hajas fejbőrön gyakran multi-

plex, turbánszerű elrendeződést mutatnak, az így kialakuló klinikai kép kapcsán a BSS szindróma turbántumor szindróma néven is ismeretes (7). A cylindromák szövettani képét puzzle-szerű elrendeződést mutató basalooid tumorsejtek csoportjai jellemzik, melyeket PAS-pozitív hyalinmembrán határol (8).

A trichoepitheliomák szintén lassan növekvő benignus tumorok, melyek kicsi bőrszínű, esetleg gyöngyházfényű papulák formájában jelentkeznek elsősorban általában az arc középső részén: a nasolabialis redőben és periorbitális (9, 10). A trichoepitheliomák szövettani képét lóherelevélre emlékeztető basalooid sejtproliferáció, primitív szörtüszökre emlékeztető keratinnal telt cysták és mesenchyma szaporulat jellemzi (9).

A spiradenomák szintén benignus tumorok, melyek kékes árnyalatú nodusokként jelennek meg, elsősorban a



	Familiáris cylindromatosis	Multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típus	Brooke-Spiegler szindróma
OMIM	132700	601606	605041
Klinikai tünetek	főként cylindromák	főként trichoepitheliomák	cylindromák, trichoepitheliomák, spiradenomák
CYLD mutációk	mindegyik típus	mindegyik típus és a misszensz mutációk többsége	mindegyik típus

### 1. táblázat

#### A CYLD gén mutációi által okozott kórképek

törzsön és a végtagokon helyezkednek el. A spiradenomák szövettani képén a tumorsejtek fészkeiben centrális elhelyezkedésű nagyobb, világos sejtek és körülöttük elhelyezkedő kisebb, sötétben festődő epitheloid sejtek láthatóak (11, 12). A spiradenomák ritkán malignizálódhatnak, ilyenkor spiradencarcinomákká alakulhatnak át (13-15). Előfordulnak ún. hibrid tumorok is, ilyenek például spiradenocylindromák, melyek mind a cylindromák, mind a spiradenomák jellegzetességeit mutatják (16-18).

A BSS szindróma hátterében egy deubiquitináz enzimet kódoló gén, a cylindromatosis (CYLD) gén mutációi állnak (19). A BSS szindróma mellett a CYLD gén mutációi felelősek további két genodermatosis, a familiáris cylindromatosis (FC; OMIM 132700) és a multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típusának (MFT1, OMIM 601606) kialakulásáért is (1. táblázat) (19, 20). Ezen há-

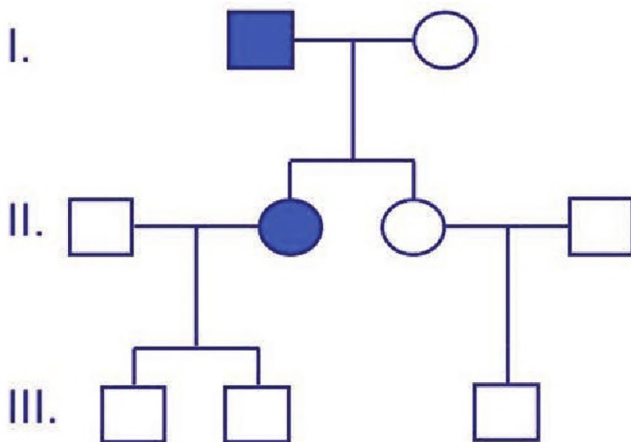
rom kórkép esetében azonban nemcsak a genetikai háttér hasonló, hanem a kialakuló klinikai tünetek is jelentős átfedést mutathatnak. Míg a BSS szindróma esetében különböző típusú bőrfüggelék tumorok alakulhatnak ki ugyanazon betegen, az FC esetében cylindromák, az MFT1 esetében pedig trichoepitheliomák dominálják a klinikai képet. Tekintettel az átfedő klinikai tünetekre és az azonos genetikai háttérre az FC, MFT1 és BSS genodermatosisokat ma már nem önálló entitásoknak, hanem ugyanazon kórkép eltérő súlyosságú variánsainak tekintjük, ahol a spektrum két végét az FC és az MFT1 képviseli (21-23).

### Anyag és módszer

Az irodalomban eddig közölt CYLD gén mutációk összegyűjtését a PubMed-en (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) történő kereséssel végeztük. Mindeddig 95 mutációt azonosítottak a CYLD génen (24-53). Elvégeztük a mutációk pontos lokalizálását a CYLD génen és a róla keletkező fehérjén, valamint fenotípus-genotípus összefüggések feltárását tűztük ki célul. Ezen túlmenően, a magyar BSS betegek – akiknél a genetikai szűrést tudomásunk szerint Magyarországon mindössze munkacsoportunk végzi – vizsgálati eredményeit is részletesen bemutatjuk összefoglalónkban (5, 40, 41).

#### A magyar betegek bemutatása

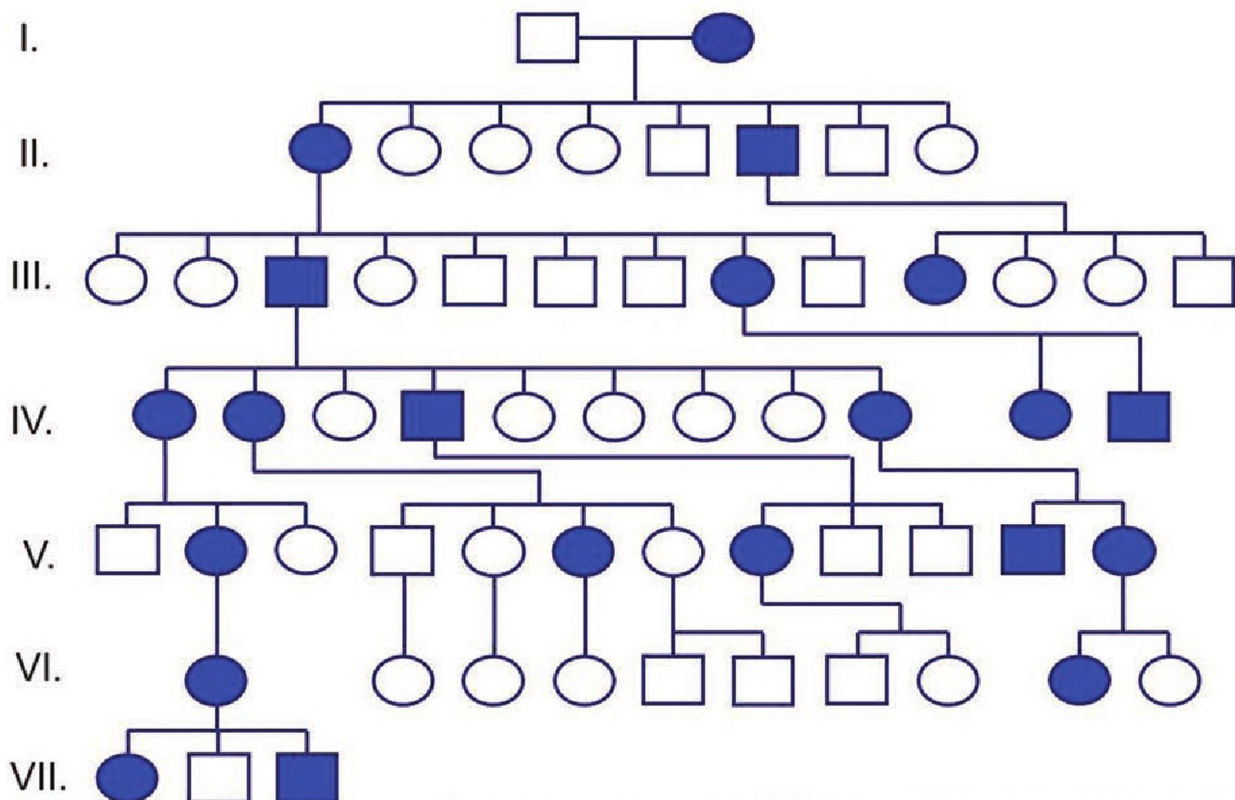
Magyarországon mindeddig két BSS család ismert: egy Szeged és egy Szekszárd környéki többgenerációs család. A Szeged környéki BSS család (1. ábra) esetében enyhe klinikai tünetek, míg a Szek-



1. ábra

A Szeged környéki BSS család családfája és klinikai képei





2. ábra

A Szekszárd környéki BSS család családfája és klinikai képei

szárd környéki BSS család (2. ábra) esetében kifejezetten súlyos, torzító jellegű tünetek jelentkeztek (5, 40). Mindkét család esetében az elérhető tünetes és tünetmentes családtagok genetikai vizsgálata során azonosítottuk a betegség kialakulásáért felelős kóroki mutációt (40, 41). A Szeged környéki BSS család esetében egy új, misszensz mutációt (c.2613C>G, p.His871Gln) azonosítottunk, míg a Szekszárd környéki BSS család esetében egy, az irodalomból már ismert nonszensz mutációt (c.2806C>T, p.Arg936X) detektáltunk (40, 41). A kóroki genetikai mutációk azonosításának jelentősége, hogy a prenatalis szűrést lehetővé téve nagy hatással lehet a későbbiekben a családtervezésre. A Szeged környéki BSS család által hordozott újonnan azonosított, misszensz mutáció funkcionális vizsgálata során azt is igazoltuk, hogy a mutáció csökkenti a CYLD fehérje deubiquitinációs aktivitását (40). A Szekszárd környéki BSS szindrómában szenvedő magyar család esetében egy olyan kóroki mutációt azonosítottunk, mely már ismert volt az irodalomból, és egy angliai BSS szindrómában szenvedő család esetében is azonosították (41). Kutatócsoportunk felvette a kapcsolatot az angliai család

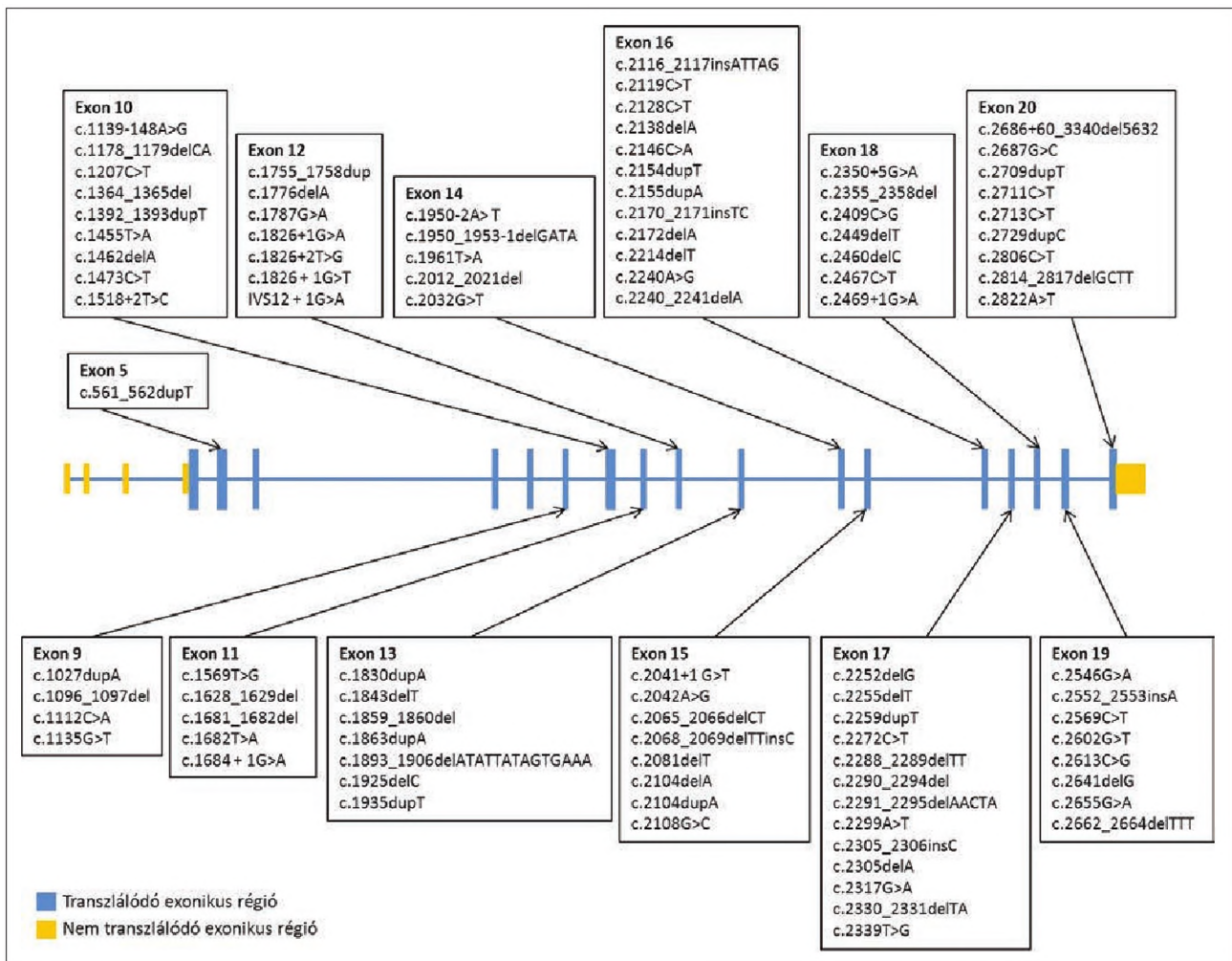
kezelőorvosával, és nemzetközi együttműködés keretében haplotípus vizsgálatot végeztünk (41). Haplotípus vizsgálati eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a földrajzilag egymástól távol élő két család esetében a hordozott mutáció két független mutációs esemény eredménye (41). A Szeged és a Szekszárd környéki BSS család mellett számos további esetben végeztük el a CYLD gén mutáció szűrését olyan betegek esetében, akiknél szövettanilag igazoltan bőrfüggelék tumor került eltávolításra, azonban ezen esetekben CYLD gén kóroki mutációt nem tudunk igazolni.

Eredmények

A mutációk elhelyezkedése a CYLD génen

A BSS szindróma genetikai hátterének megismerésében nagy előrelépést jelentettek a kapcsoltsági vizsgálatok, melyek révén a betegség kialakulásáért felelős gén lokuszát a 16q12-13 kromoszóma régió területén határozták





3. ábra  
Az eddig azonosított mutációk a *CYLD* génen

meg (54, 55). A betegség háttérében álló gén, a *CYLD* gén azonosítása 2000-ben történt meg (19). A *CYLD* gén 56 kb hosszú és 20 exont tartalmaz (GenBank NG\_012061.1).

Mindaddig mintegy 95 különböző kóroki mutációt azonosítottak a *CYLD* génen (3. ábra). A *CYLD* gén mutációi világszerte előfordulnak, de a legtöbb mutációt az Egyesült Államokban és Nagy-Britanniában mutatták ki (10, 19). Az eddig azonosított mutációk 98%-a a gén kódoló szakaszain, az exonok területén helyezkedik el. A mutációk eloszlása a kódoló szakaszokban nem egyenletes, a mutációk mintegy 99%-a a 9. és 20. exonok által határolt régióban helyezkedik el (3. ábra).

A *CYLD* mutációk mintegy fele (47%) ún. frameshift mutáció, mely a leolvasási keret eltolódását és emiatt rövidebb, diszfunkcionális *CYLD* fehérje keletkezését eredményezi (4. ábra). A frameshift mutációk eloszlása a *CYLD* génen nem egyenletes, a többség (72%) a 12-20 exonok által határolt régióban helyezkedik el, míg ezen mutációk harmada az 5-11 exon által határolt régióban lokalizált (5. ábra).

A *CYLD* mutációk között gyakoriak továbbá a nonszensz mutációk (26%) és a misszensz mutációk (12%) is

(4. ábra). A többi előforduló mutáció típus együttesen alkotja a mutációk mintegy 13%-át (4. ábra). A nonszensz és a misszensz mutációk eloszlása a *CYLD* génen szintén nem egyenletes. A nonszensz mutációk többsége (72%) a 12-20 exonok által határolt régióban helyezkedik el, míg ezen mutációk mintegy harmada a 9-11 exonok által határolt régióban lokalizált (5. ábra). A misszensz mutációk esetében az összes eddig leírt misszensz mutáció a gén 12-20 exonjai által határolt régióban helyezkedik el (5. ábra).

A *CYLD* gén meglehetősen keveset változott az evolúció során: a hasonlóság az ember és az egér *CYLD* génje között 94%, és különösen nagymértékű a homológia a gén 3' végén (6. ábra). A BSS-ben szenvedő betegeknek detektált mutációk 99%-a a gén 3' végén helyezkedik el a 12. és a 20. exonok által határolt régióban. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége, hogy az érintett betegnél tervezett, a kóroki mutáció azonosítását célzó genetikai vizsgálatokban célszerű a vizsgálatot a 9. és a 20. exonok között elhelyezkedő kódoló szakaszok szűrésével indítani. A mutációt leggyakrabban hordozó exonok a 16. és 17. exonok, melyeken az eddig azonosított mutációk mintegy negyede (26%) helyezkedik el.

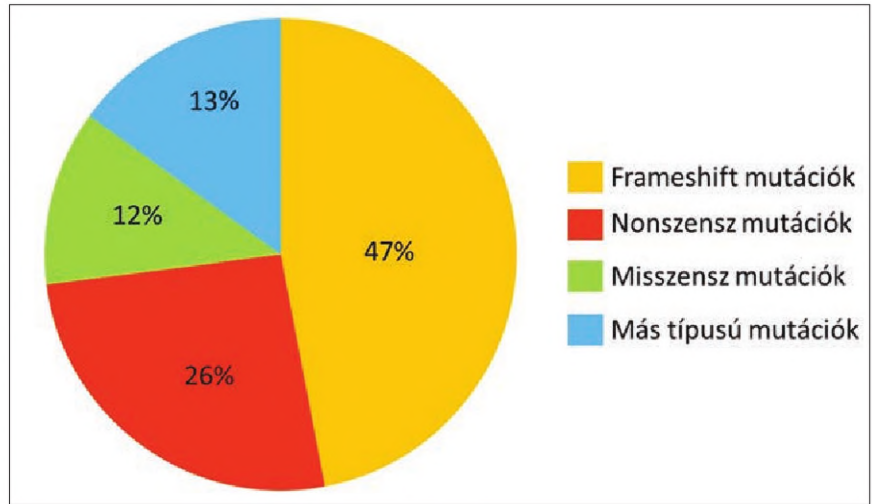


### A mutációk hatása

#### a CYLD fehérje működésére

A *CYLD* gén által kódolt fehérje 956 aminosavból áll, 120 kDa tömegű és deubiquitináz aktivitással rendelkezik (GenBank NP\_056062). A *CYLD* fehérje más fehérjék poszt-transzlációs módosításában vesz részt a fehérjéken lévő ubiquitin láncok eltávolítása révén. A *CYLD* fehérje deubiquitináz aktivitása révén elsősorban a lizin-63 kapcsolt ubiquitin láncok eltávolítását végzi, és kisebb affinitást mutat a lizin-48 kapcsolt láncok irányába (56, 57). A lizin-63 kapcsolt poliubiquitináció elsősorban a fehérjék más fehérjékkel történő interakcióját befolyásolja specifikus, az adott fehérje más fehérje által történő felismerését szolgáló kötőhelyek kialakítása révén (58). A *CYLD* fehérje ismert interakciós partnerei közé tartoznak a TNF receptor asszociált faktor fehérjék (TRAF2, TRAF6 és TRAF7), illetve az NF- $\kappa$ B jelátviteli útvonalat szabályozó NEMO fehérje (7. ábra). A *CYLD* fehérje számos biológiai folyamat szabályozásában vesz részt, mint például a sejtproliferáció és a gyulladás.

A *CYLD* fehérje 5' része két szakaszra bontható: az exon 4-5 által kódolt szakaszán mutáció mindaddig nem fordult elő, míg az exon 5-11 által kódolt szakaszon az eddig detektált mutációk mindössze 18%-a található meg. A *CYLD* fehérje 5' része három citoskeletonhoz kapcsolt glicin gazdag domént (CAP-GLY) tartalmaz, melyek a *CYLD* fehérje mikrotubulusokhoz történő kapcsolódásában játszanak szerepet (57, 59). A *CYLD* fehérje 5' része erősen konzervált az evolúció során (6. ábra). Ebben a ré-

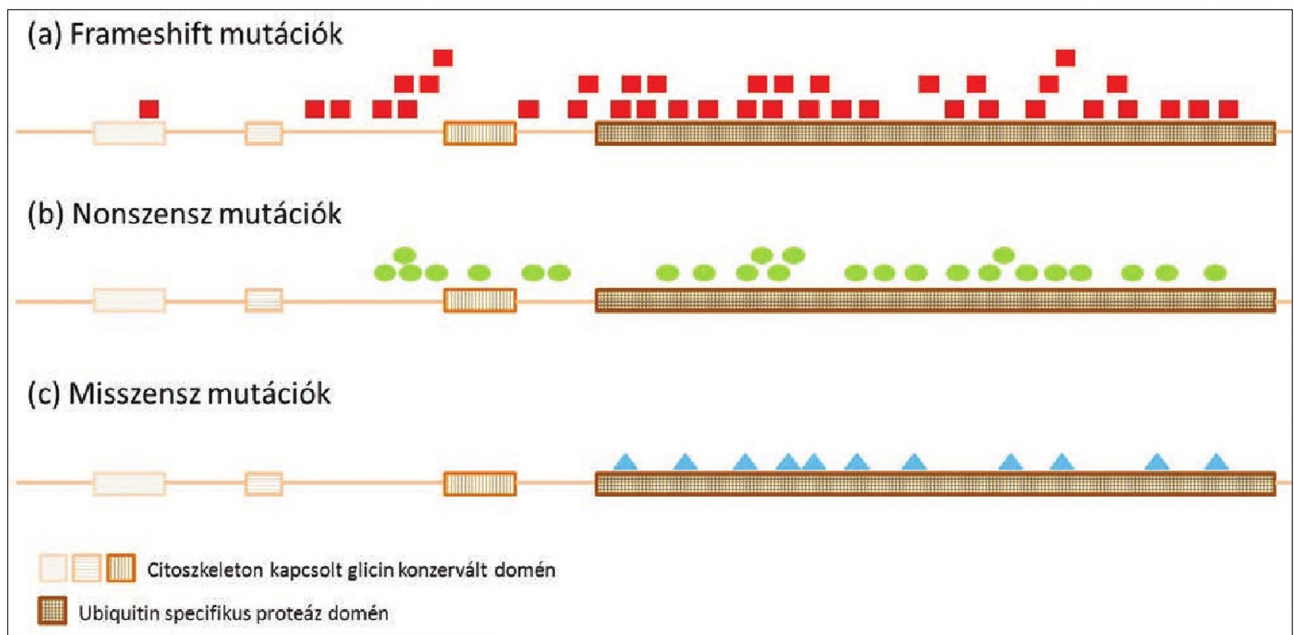


4. ábra

A *CYLD* génen detektált mutációk leggyakoribb típusainak aránya

gióban a gyakoribb mutáció típusok közül csak a frameshift és a nonszensz mutációk fordulnak elő, de ezen mutációk eloszlása sem egyenletes. A nonszensz mutációk elsősorban a harmadik CAP-GLY domén körül halmozódnak, míg a frameshift mutációk valamennyi CAP-GLY domén körül előfordulnak (5. ábra).

A *CYLD* fehérje deubiquitináz aktivitásáért felelős domén a fehérje 3' részén helyezkedik el, kialakításában a 12. és a 20. exonok között elhelyezkedő kódoló szakaszok vesznek részt. Ebben a régióban helyezkedik el a BSS betegekben detektált mutációk 82%-a. A gyakoribb mutáció típusok közül a frameshift mutációk mintegy 72%-a, a nonszensz mutációk 72%-a és a misszensz mutációk 100%-a. A 12. és a 20. exonok által határolt régióban elhelyezkedő mutációk tehát a *CYLD* fehérje deubiquitináz aktivitását befolyásolják. A Szeged környéki



5. ábra

A különböző mutációk eloszlása a *CYLD* génen



Homo sapiens	MSSGLNSQEKVTSFYNEERIFVYLLQECSTVDKQCKLLKVPKSGIGQYIQDES-VGHSR	Homo sapiens	AEVKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGELEDEECAGCTGGTFRGRVYFCALKKALVFK
Mus musculus	MSSGLNSQEKVTSFYNEERIFVYLLQECSTVDKQCKLLKVPKSGIGQYIQDES-VGHSR	Mus musculus	AEVKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGELEDEECAGCTGGTFRGRVYFCALKKALVFK
Gallus gallus	MSSGLNSQEKVTSFYNEERIFVYLLQECSTVDKQCKLLKVPKSGIGQYIQDES-VGHSR	Gallus gallus	AEVKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGELEDEECAGCTGGTFRGRVYFCALKKALVFK
Danio rerio	MSSFLWSQEKVTSFYNEERIFVYLLQECSTVDKQCKLLKVPKSGIGQYIQDES-VGHSR	Danio rerio	AEVKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGELEDEECAGCTGGTFRGRVYFCALKKALVFK
<p>... (several other rows of sequence alignments) ...</p>			
<p>Ensemblei azonosítók:  Homo sapiens ENSG00000083799 Gallus gallus ENSGALT00000016123  Mus musculus ENSMUSG00000036712 Danio rerio ENSDARG00000060058</p>			

6. ábra

A *CYLD* gén konzerváltsága különböző fajokban detektált *CYLD* gén szekvenciák összehasonlítása alapján

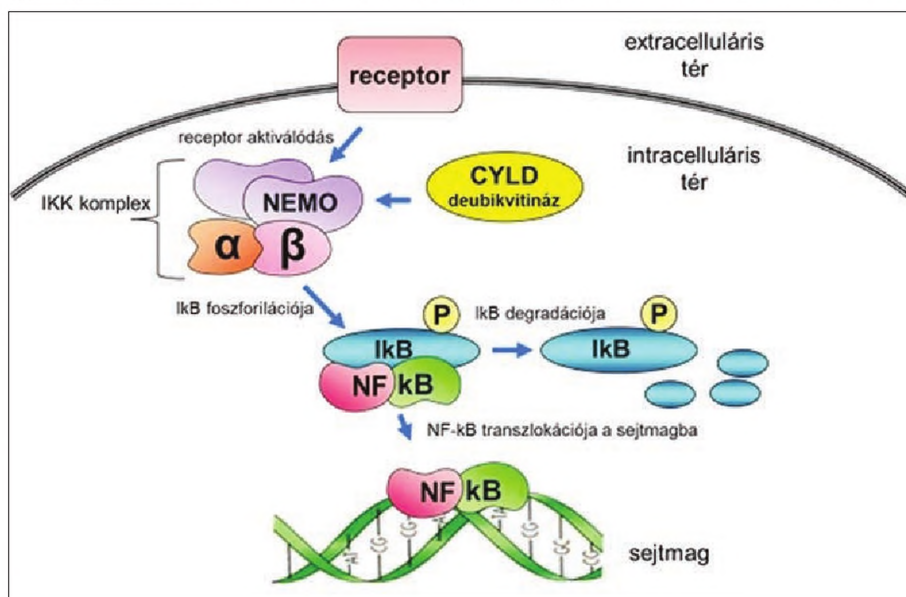
BSS család esetében eltávolított spiradenoma melletti ép bőrészletből tenyésztett fibroblaszt sejtek funkcionális vizsgálatával munkacsoportunk kimutatta, hogy a mutációt hordozó fibroblasztokból immunprecipitált NEMO fehérje fokozottan ubiquitinált az egészséges fibroblasztokból izolált NEMO fehérjéhez képest (40). Funkcionális vizsgálataink eredményei alapján a mutáció hordozása a *CYLD* fehérje deubiquitinációs aktivitásának csökkenését eredményezi (40).

**Fenotípus-genotípus összefüggések**

Az azonos *CYLD* mutációt hordozó betegek klinikai tüneteinek összehasonlítása alapján megállapítható, hogy ugyanazon mutáció hordozása mellett is meglehetősen különböző súlyosságú klinikai tünetek alakulhatnak ki, ezért a fenotípus-genotípus összefüggések felállítására meglehetősen nehéz (6, 43).

A *CYLD* gén misszensz mutációt hordozó betegek esetében enyhébb klinikai tüneteket fi-

gyeltek meg, és a betegek többségében trichoepitheliomák kialakulása dominált a klinikai tünetek között (10, 24). Ezt a megfigyelést a magyar BSS betegeknél megfigyelt tünetek is alátámasztják, mivel a misszensz (c.2613C>G, p.His871Gln) mutációt hordozó Szedeg környéki BSS család esetében jóval enyhébb tünetek alakultak ki, mint a



7. ábra

A *CYLD* fehérje és az NF-κB jelátviteli útvonal



nonszensz (c.2806C>T, p.Arg936X) mutációt hordozó Szekszárd környékén élő BSS család esetében (5, 40, 41). Az enyhébb tünetek a tumorok kevesebb számában és kisebb méretében jelentkeztek. A tünetek súlyosságának összehasonlításánál azonban azt is figyelembe kell venni, hogy a Szekszárd környéki család esetében előrehaladottabb életkorú betegekről, elhanyagoltabb tünetekről van szó. A klinikai megfigyelés háttérében – miszerint a *CYLD* gén misszensz mutáció főként trichoepitheliomák kialakulását eredményezik – álló okok mindeddig ismeretlenek. Azonban a misszensz mutációk lokalizációját megfigyelve az egyedüli gyakoribb mutáció típus, mely esetében a mutációk 100%-a az exon 12-20 régióban helyezkedik el, mely a *CYLD* fehérje deubiquitinációs aktivitásáért felel (7. ábra).

## Megbeszélés

A genodermatózisosok a bőrgyógyászatban az ún. ritka betegségekhez tartoznak. A ritka betegség olyan betegség, amely a lakosság kis százalékát érinti. Az EU meghatározása szerint ritka betegségnek számít az a betegség, amelynek előfordulási aránya 1:2000 vagy kevesebb egy adott populációban. A monogénes bőrbetegségek incidenciája alacsony, országos viszonylatban is kevés páciens érintenek. Általánosságban elmondható, hogy ezek a körképek a gyakori bőrbetegségekhez képest kevésbé ismertek, a gyakorló orvosok praxisában ritkábban fordulnak elő, és a betegségek háttérében álló eltérések kutatására fordított figyelem is kevesebb. Ezen ritka betegségek azonban a gyakori betegségekhez hasonlóan okozhatnak enyhe, súlyos vagy igen súlyos fenotípusbeli eltérést is, és az érintett betegek számára a kialakuló tünetek jelentősen ronthatják az életminőséget, stigmatizációt és szocializációs nehézségeket okozva, mint ahogy ez tapasztalható a súlyos BSS esetekben is.

Tanulmányunkban összesítettük a *CYLD* génen eddig előfordult mutációkat (n=95) különös tekintettel a magyar BSS betegekben leírt mutációkra. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a mutációk 99%-a a *CYLD* gén második részén, az exon 9 és 20 által határolt régióban helyezkedik el. Mindezek alapján a genetikai szűrvizsgálat végzése során ezen régió vizsgálatát javasoljuk elsődlegesen, különös tekintettel az exon 16 és 17-re. Ezen régióon belül a mutációk 82%-a az exon 12 és 20 által határolt régiót érinti, ami a fehérje deubiquitinációs aktivitásáért felelős domén kódolásában vesz részt. A mutációk kevesebb, mint negyede mutat halmozódást az exon 9 és 11 által határolt régióban, mely a harmadik CAP-GLY domén kódolásáért felelős. A 9. exon előtti területen - mely az első és a második CAP-GLY domén kódolásáért felel - eddig mindössze egy mutációt detektáltak. A CAP-GLY domének a fehérje mikrotubulusokhoz való kötődésében játszanak szerepet, és erősen konzerváltak az evolúció során.

Az eddig azonosított *CYLD* mutációk között a leggyakoribbak a frameshift, nonszensz és misszensz mutációk, melyek együttesen az összes mutáció 87%-át alkotják. A misszensz mutációk csak az ubiquitin specifikus proteáz domént érintik, míg a nonszensz és frameshift mutációk

előfordulnak a CAP-GLY domének régiójában is. Fenotípus-genotípus összefüggések tekintetében elmondható, hogy a misszensz mutációk általánosságban enyhébb klinikai tünetekkel járnak, és esetükben főként trichoepitheliomák kialakulását figyelték meg. Az enyhébb klinikai kép kialakulását a magyar betegek vizsgálati eredményei is alátámasztják, habár a trichoepitheliomák mellett az érintett, misszensz mutációt hordozó Szeged környéki BSS család esetében spiradenomákat és cylindromákat is detektáltunk. A tény, hogy az ismert 95 *CYLD* mutáció ellenére is csak ilyen kevés fenotípus-genotípus összefüggés állapítható meg, felveti további, jelenleg még nem ismert genetikai és/vagy környezeti tényezők módosító hatását is.

A genetikai vizsgálat jelentősége a BSS-ben szenvedő páciensek és kezelőorvosok számára az, hogy a vizsgált betegek esetében a kóroki mutáció azonosításával lehetőség nyílik prenatális diagnosztika végzésére, és ezáltal a családtervezés befolyásolására. Ugyanakkor a kóroki eltérés azonosítása alapjául szolgálhat további új kezelési stratégiák kidolgozására is. A géncorrekció, génterápia szempontjából a monogénes bőrbetegségek különösen jó modellbetegségek lehetnek, mivel a korrekciót követően helyreálló fenotípus könnyen vizsgálható, követhető.

## Köszönetnyilvánítás

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

## IRODALOM

1. Brooke H. G.: Epithelioma adenoides cysticum. Brit J Derm (1892) 4, 269-287.
2. Spiegler E.: Ueber Endotheliome der Haut. Arch Derm Syph (1899) 50, 163-176.
3. Evans C. D.: Turban Tumour. Br J Dermatol (1954) 66, 434-443.
4. Sima R., Vanecek T., Kacerovska D. és mtsai.: Brooke-Spiegler syndrome: report of 10 patients from 8 families with novel germline mutations: evidence of diverse somatic mutations in the same patients regardless of tumor types. Diagn Mol Pathol (2010) 19, 83-91.
5. Bajor K., Karagity E., Szemes L. és mtsai.: Brooke-Spiegler szindróma hat generációban. Bőr Vener Szemle (2010) 2, 40-45.
6. Poblete Gutierrez P., Eggermann T., Holler D. és mtsai.: Phenotype diversity in familial cylindromatosis: a frameshift mutation in the tumor suppressor gene *CYLD* underlies different tumors of skin appendages. J Invest Dermatol (2002) 119, 527-531.
7. Uede K., Yamamoto Y., Furukawa F.: Brooke-Spiegler syndrome associated with cylindroma, trichoepithelioma, spiradenoma, and syringoma. J Dermatol (2004) 31, 32-38.
8. Lian F., Cockerell C. J.: Cutaneous appendage tumors: familial cylindromatosis and associated tumors update. Adv Dermatol (2005) 21, 217-234.
9. Alsaad K. O., Obaidat N. A., Ghazarian D.: Skin adnexal neoplasms—Part 1: An approach to tumours of the pilosebaceous unit. J Clin Pathol (2007) 60, 129-144.
10. Blake P. W., Toro J. R.: Update of cylindromatosis gene (*CYLD*) mutations in Brooke-Spiegler syndrome: novel insights into the role of deubiquitination in cell signaling. Hum Mutat 30:1025-36.
11. Obaidat N. A., Alsaad K. O., Ghazarian D.: 2007. Skin adnexal neoplasms—Part 2: An approach to tumours of cutaneous sweat glands. J Clin Pathol (2009) 60, 145-159.



12. Michal M., Lamovec J., Mukensnabl P. és mtsai.: Spiradenocylindromas of the skin: tumors with morphological features of spiradenoma and cylindroma in the same lesion: report of 12 cases. *Pathol Int* (1999) 49, 419–425.
13. Cooper P. H., Frierson Jr H. F., Morrison A. G.: Malignant transformation of eccrine spiradenoma. *Arch Dermatol* (1985) 121, 1445–1448.
14. Engel C. J., Meads G. E., Joseph N. G. és mtsai.: Eccrine spiradenoma: a report of malignant transformation. *Can J Surg* (1991) 34, 477–480.
15. Chou S. C., Lin S. L., Tseng H. H.: Malignant eccrine spiradenoma: a case report with pulmonary metastasis. *Pathol Int* (2004) 54, 208–212.
16. Kazakov D. V., Soukup R., Mukensnabl P. és mtsai.: Brooke-Spiegler syndrome: report of a case with combined lesions containing cylindromatous, spiradenomatous, trichoblastomatous, and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* (2005) 27, 27–33.
17. Kazakov D. V., Magro G., Kutzner H. és mtsai.: Spiradenoma and spiradenocylindroma with an adenomatous or atypical adenomatous component: a clinicopathological study of 6 cases. *Am J Dermatopathol* (2008) 30, 436–441.
18. Pizinger K., Michal M.: Malignant cylindroma in Brooke-Spiegler syndrome. *Dermatology* (2000) 201, 255–257.
19. Bignell G. R., Warren W., Seal S. és mtsai.: Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. *Nat Genet* (2000) 25, 160–165.
20. Zhang X. J., Liang Y. H., He P. P. és mtsai.: Identification of the cylindromatosis tumor-suppressor gene responsible for multiple familial trichoepithelioma. *J Invest Dermatol* (2004) 122, 658–664.
21. Welch J. P., Wells R. S., Kerr C. B.: Ansell-Spiegler cylindromas (turban tumours) and Brooke-Fordyce trichoepitheliomas: evidence for a single genetic entity. *J Med Genet* (1968) 5, 29–35.
22. Young A. L., Kellermayer R., Szigeti R. és mtsai.: CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet* (2006) 70, 246–249.
23. Oranje A. P., Halley D., den Hollander J. C. és mtsai.: Multiple familial trichoepithelioma and familial cylindroma: one cause! *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) 22, 1395–1396.
24. Almeida S., Maillard C., Itin P. és mtsai.: Five new CYLD mutations in skin appendage tumors and evidence that aspartic acid 681 in CYLD is essential for deubiquitinase activity. *J Invest Dermatol* (2008) 128, 587–593.
25. Amaro C., Freitas I., Lamarão P. és mtsai.: Multiple trichoepitheliomas—a novel mutation in the CYLD gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2010) 24, 844–846.
26. Bowen S., Gill M., Lee D. A. és mtsai.: Mutations in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma: lack of genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol* (2005) 124, 919–920.
27. Chen M., Liu H., Fu X. és mtsai.: Mutation analysis of the CYLD gene in two Chinese families with multiple familial Trichoepithelioma. *Australas J Dermatol* (2011) 52, 146–147.
28. Espana A., Garcia-Amigot F., Aguado L. és mtsai.: A novel missense mutation in the CYLD gene in a Spanish family with multiple familial trichoepithelioma. *Arch Dermatol* (2007) 143, 1209–1210.
29. Furuichi M., Makino T., Yamakoshi T. és mtsai.: Blaschkoid distribution of cylindromas in a germline CYLD mutation carrier. *Br J Dermatol* (2012) 166, 1376–1378.
30. Grossmann P., Vanecek T., Steiner P. és mtsai.: Novel and recurrent germline and somatic mutations in a cohort of 67 patients from 48 families with Brooke-Spiegler syndrome including the phenotypic variant of multiple familial trichoepitheliomas and correlation with the histopathologic findings in 379 biopsy specimens. *Am J Dermatopathol* (2013) 35, 34–44.
31. Heinritz W., Grunewald S., Strenge S. és mtsai.: A case of Brooke-Spiegler syndrome with a new mutation in the CYLD gene. *Br J Dermatol* (2006) 154, 992–994.
32. Hester C. C., Moscato E. E., Kazakov D. V. és mtsai.: A new Cylindromatosis (CYLD) gene mutation in a case of Brooke-Spiegler syndrome masquerading as basal cell carcinoma of the eyelids. *Ophthal Plast Reconstr Surg* (2013) 29, 10–11.
33. Hu G., Onder M., Gill M. és mtsai.: A novel missense mutation in CYLD in a family with Brooke-Spiegler syndrome. *J Invest Dermatol* (2003) 121, 732–734.
34. Huang T. M., Chao S. C., Lee J. Y.: A novel splicing mutation of the CYLD gene in a Taiwanese family with multiple familial trichoepithelioma. *Clin Exp Dermatol* (2009) 34, 77–80.
35. Kacerovská D., Szép Z., Kolláriková L. és mtsai.: A novel germline mutation in the CYLD gene in a Slovak patient with Brooke-Spiegler syndrome. *Cesk Patol* (2013) 49, 89–92.
36. Linos K., Schwartz J., Kazakov D. V. és mtsai.: Recurrent CYLD nonsense mutation associated with a severe, disfiguring phenotype in an African American family with multiple familial trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* (2011) 33, 640–642.
37. Lv H. L., Huang Y. J., Zhou D. és mtsai.: A novel missense mutation of CYLD gene in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma. *J Dermatol Sci* (2008) 50, 143–146.
38. Ly H., Black M. M., Robson A.: Case of the Brooke-Spiegler syndrome. *Australas J Dermatol* (2004) 45, 220–222.
39. Melly L., Lawton G., Rajan N.: Basal cell carcinoma arising in association with trichoepithelioma in a case of Brooke-Spiegler syndrome with a novel genetic mutation in CYLD. *J Cutan Pathol* (2012) 39, 977–978.
40. Nagy N., Farkas K., Kinyo A. és mtsai.: A novel missense mutation of the CYLD gene identified in a Hungarian family with Brooke-Spiegler syndrome. *Exp Dermatol* (2012) 21, 967–969.
41. Nagy N., Rajan N., Farkas K. és mtsai.: A mutational hotspot in CYLD causing cylindromas: A comparison of phenotypes arising in different genetic backgrounds. *Acta Derm Venereol* (2013) 93, 743–745.
42. Nasti S., Pastorino L., Bruno W. és mtsai.: Five novel germline function-impairing mutations of CYLD in Italian patients with multiple cylindromas. *Clin Genet* (2009) 76, 481–485.
43. Oiso N., Mizuno N., Fukai K. és mtsai.: Mild phenotype of familial cylindromatosis associated with an R758X nonsense mutation in the CYLD tumour suppressor gene. *Br J Dermatol* (2004) 151, 1084–1086.
44. Reuven B., Margarita I., Dov H. és mtsai.: Multiple trichoepitheliomas associated with a novel heterozygous mutation in the CYLD gene as an adjunct to the histopathological diagnosis. *Am J Dermatopathol* (2013) 35, 445–447.
45. Saggat S., Chernoff K. A., Lodha S. és mtsai.: CYLD mutations in familial skin appendage tumours. *J Med Genet* (2008) 45, 298–302.
46. Salhi A., Bornholdt D., Oeffner F. és mtsai.: Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res* (2004) 64, 5113–5117.
47. Scheinfeld N., Hu G., Gill M. és mtsai.: Identification of a recurrent mutation in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome. *Clin Exp Dermatol* (2003) 28, 539–541.
48. Schmidt A., Schmitz R., Giefing M. és mtsai.: Rare occurrence of biallelic CYLD gene mutations in classical Hodgkin lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* (2010) 49, 803–809.
49. Scholz I. M., Nümann A., Froster U. G. és mtsai.: New mutation in the CYLD gene within a family with Brooke-Spiegler syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* (2010) 8, 99–101.
50. van den Ouweland A. M., Elfferich P., Lamping R. és mtsai.: Identification of a large rearrangement in CYLD as a cause of familial cylindromatosis. *Fam Cancer* (2011) 10, 127–132.
51. Wang F. X., Yang L. J., Li M. és mtsai.: A novel missense mutation of CYLD gene in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma. *Arch Dermatol Res* (2010) 302, 67–70.
52. Ying Z. X., Ma H. Q., Liu Y. és mtsai.: A novel mutation of CYLD in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26, 1420–1423.
53. Zuo Y. G., Xu Y., Wang B. és mtsai.: A novel mutation of CYLD in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma and no CYLD protein expression in the tumour tissue. *Br J Dermatol* (2007) 157, 818–821.



54. Biggs P. J., Wooster R., Ford D. és mtsai.: Familial cylindromatosis (turban tumour syndrome) gene localised to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumour suppressor gene. *Nat Genet* (1995) *11*, 441–443.
55. Takahashi M., Rapley E., Biggs P. J. és mtsai.: Linkage and LOH studies in 19 cylindromatosis families show no evidence of genetic heterogeneity and refine the CYLD locus on chromosome 16q12-q13. *Hum Genet* (2000) *106*, 58–65.
56. Reiley W. W., Zhang M., Jin W. és mtsai.: Regulation of T cell development by the deubiquitinating enzyme CYLD. *Nat Immunol* (2006) *7*, 411–417.
57. Komander D., Lord C. J., Scheel H. és mtsai.: The structure of the CYLD USP domain explains its specificity for Lys63-linked polyubiquitin and reveals a B box module. *Mol Cell* (2008) *29*, 451–464.
58. Haglund K., Dikic I.: Ubiquitylation and cell signaling. *EMBO J* (2005) *24*, 3353–3359.
59. Gao J., Huo L., Sun X. és mtsai.: The tumor suppressor CYLD regulates microtubule dynamics and plays a role in cell migration. *J Biol Chem* (2008) *283*, 8802–8809.
- Érkezett: 2014. 03. 20.  
Közlésre elfogadva: 2014. 07. 29.

## Hazai hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap

### 2013. évi Nívódíját

az alábbi közleményeknek ítélte:

#### Legjobb összefoglaló munka

*Dr. Pap Eszter Barbara, Dr. Lukács Andrea, Németh Ilona, Dr. Marschalkó Márta,  
Dr. Pónyai Györgyi, Dr. Kárpáti Sarolta, Dr. Temesvári Erzsébet:*

Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis provokáló faktorai és klinikai megjelenése  
(89. évf. 2013/1. szám 3-12.)

#### Legjobb kazuisztika

*Dr. Csoma Zsanett, Dr. Gál Péter, Dr. Meszes Angéla, Dr. Rác Gábor,  
Dr. Rác Katalin, Dr. Tóth-Molnár Edit, Dr. Bartha Erika, Dr. Varga Erika,  
Dr. Bata Zsuzsanna, Dr. Katona Márta, Dr. Kemény Lajos:*

Lyell-szindróma gyermekkorban  
(89. évf. 2013/6. szám 191-198.)

#### Legjobb kísérletes munka

*Boros Gábor, Dr. Miko Edit, Dr. Horkay Irén, Dr. Karikó Katalin,  
Dr. Emri Gabriella, Dr. Remenyik Éva:*

Az mRNS-alapú génterápia dermatológiai alkalmazásának lehetőségei:  
fényvédelem újragondolva  
(89. évf. 2013/5. szám 119-122.)

#### Legjobb terápiás közlemény

*Vörös Laura, Dr. Altmayer Anita, Dr. Kemény Lajos, Dr. Bata Zsuzsanna:*

A fogászati kontakt allergénekkal szembeni érzékenység vizsgálata  
(89. évf. 2013/5. szám 133-136.)



## Alopecia előfordulása psoriasisban

### Alopecia occurring in psoriasis

KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A fejbőr az egyik leggyakoribb lokalizációs helye a psoriasisnak. A hajhullást nem tartják a pikkelysömör jellegzetes tünetének, ezért kevés figyelmet fordítanak rá, pedig reverzibilis, vagy akár maradandó heges alopecia nemcsak az erythrodermiás és pustulosus psoriasisban, hanem a krónikus plakkos típusban is kialakulhat. Psoriaticus egyéneken a hajhullás jelentkezhethet a szisztémás antipsoriaticus terápia mellékhatásaként is. Újabban paradox módon kialakuló psoriaticus alopecia, illetve rossz prognózisú alopecia areata kialakulását észlelték TNF-alfa gátló terápiával összefüggésben.

A szerző irodalmi adatok tükrében áttekintést ad a psoriasisához társuló alopeciák típusairól, klinikai és szövettani jellegzetességeiről, valamint a terápiás lehetőségeiről.

#### Kulcsszavak:

psoriaticus alopecia - TNF-alfa gátló terápia - paradox psoriasis - alopecia areata

#### SUMMARY

Psoriasis very frequently involves the scalp. Hair loss is not considered as a characteristic symptom of psoriasis, therefore it receives little attention despite the fact that reversible or even permanent scarring alopecia can occur not only in the erythrodermic or pustular form of the disease, but also in chronic plaque psoriasis. Hair loss is patients suffering from psoriasis can also develop as the side effect of systemic antipsoriatic treatment. Recently the paradoxical development of psoriatic alopecia or alopecia areata with poor prognosis has been reported in relation to anti-TNF-alpha therapy.

The various types of alopecias occurring in psoriatic patients, their clinical and histological characteristics and the potential treatment options are discussed in this review.

#### Key words:

psoriatic alopecia - anti-TNF-alpha therapy - paradoxical psoriasis - alopecia areata

A hajasfejbőr az egyik leggyakoribb lokalizációs helye a psoriasisnak, a fejbőr érintettség gyakoriságát pikkelysömörben 50-80%-ra becsülik.

A hajhullást nem tartják a hajasfejbőr psoriasis jellegzetes tünetének, ezért általában kevés figyelmet fordítanak rá, pedig a psoriasisal összefüggésben sokkal gyakrabban jelentkezhethet hajhullás, mint ahogy azt korábban gondolták.

Ma már ismert, hogy nemcsak az erythrodermiás és generalizált pustulosus psoriasisban fordul elő alopecia, hanem a krónikus, stationer formában is.

Az elégtelenül kezelt, krónikus psoriaticus plakkokban in loco reverzibilis alopecia léphet fel, nagyobb beteganyagot felölelő tanulmány adatai szerint, mintegy 12%-ban heges alopecia is kialakulhat. A psoriaticus plakkok területén fellépő hajhullást psoriaticus alopeciaként jelölik, mely, mint különálló jól definiált entitás valószínűleg nem ritka.

Psoriaticus egyéneken a hajhullás összefüggésben állhat a szisztémás antipsoriaticus terápiával is. Az elmúlt években psoriaticus alopecia, illetve alopecia areata kialakulását észlelték TNF- $\alpha$  gátló kezeléssel, elsősorban adalimumab és infliximab alkalmazásával kapcsolatban (1. táblázat).

#### I. Psoriaticus alopecia

Bár a psoriasis gyakori betegség, és az egyre bővülő, új terápiás lehetőségek miatt napjainkban a figyelem középpontjában áll, eddig a psoriaticus alopeciáról kevesebb, mint 60 tudományos közlemény látott napvilágot. Az orvosi vélekedés szerint a pikkelysömör nem jár hajhullással, ezzel szemben a betegek sokszor beszámolnak arról, hogy amikor a vaskos, psoriaticus pikkelyeket a fejbőrük-ről leemelik, hajuk csomókban kihull, hajzatuk megritkul. Az ilyen jellegű, rendszerint foltos hajhullás legtöbbször



## Alopecia psoriasisban

**I. Psoriaticus alopecia (in loco a plakkokban)**  
revezibilis alopecia  
heges alopecia

**II. A psoriasis terápiája során fellépő alopecia**

a) Hagyományos szisztémás kezelések  
methotrexat – anagen effluvium (10%)  
ciclosporin – anagen effluvium (ritka)  
acitretin – telogen effluvium (nagyon gyakori)

b) TNF- $\alpha$  gátló terápia  
paradox psoriasis – psoriasiform alopecia  
alopecia areata

### 1. táblázat

#### Alopecia psoriasisban

reverzibilis, hatékony, antipsoriaticus terápia mellett a haj visszanő (1., 2. ábra). Súlyos lefolyású, kezeletlen hajasfejbőr psoriasis azonban ritkán heges alopecia kialakulásához is vezethet (3a., b. ábra), ezért a psoriasisához társuló alopeciát soha nem szabad elbagatellizálni. A jelenség ismerete a bőrgyógyász számára azért lényeges, mert a korai, hatékony antipsoriaticus terápia a maradandó, heges alopecia kialakulását, illetve progresszióját meg tudja akadályozni (1, 2, 3, 4).



1. ábra

Psoriaticus alopecia – reverzibilis diffúz hajhullás a plakkok területén



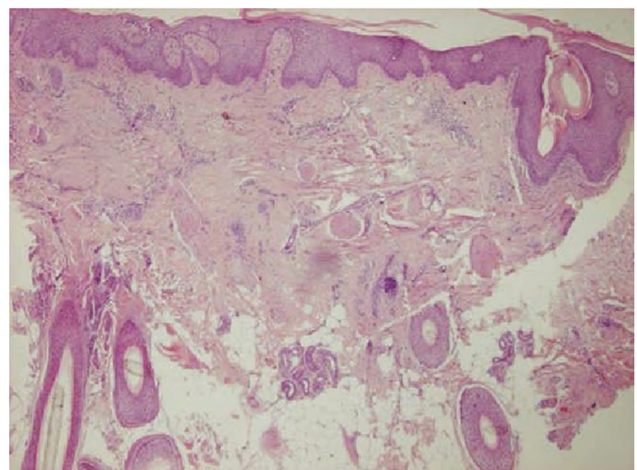
2. ábra

Psoriaticus alopecia – reverzibilis foltos hajhullás a plakkok területén



3a. ábra

Psoriaticus alopecia – a pikkelyek leválasztása után heges alopecia



3b. ábra

Heges psoriaticus alopecia szövettani képe. Az epidermis para- és hyperkeratoticus, a str. granulosum hiányzik. A szőrtüszők többsége fibrotisált, a dermisben mérsékelt fibrosis, enyhe kereksejtes beszűrődés HE 10x. Dg: Fibrotizáló alopecia



A psoriaticus alopeciát, mint klinikai entitást először Shuster írta le 1972-ben, megfigyeléséből kizárta az erythrodermiás és pustulosus psoriasist, ahol az alopecia jellegzetes tünete a betegségnek (5). Három klinikai variánst különböztetett meg:

1. lesionálisan fellépő alopeciát dystrophias bulbussal (leggyakoribb), 2. acut hajhullást döntően telogen hajszálakkal, 3. destruktív, heges alopeciát perifollicularis gyulladással, fibrosissal.

Runne és mtsai. 47 eset szisztematikus feldolgozása során elemezték a psoriaticus alopecia jellegzetességeit. Anyagukban az alopecia lokalizációja 75%-ban körülírt, 25%-ban diffúz volt, ritkán egyéb régiókban (alkar, szeméremtájék) is megfigyelték kialakulását. Az esetek 37%-ban a betegeknek izolált hajasfejbőr psoriasis volt. A hajhullás intenzitását változónak találták, mérsékeltől a súlyosig, figyelemreméltó, hogy 12%-ban maradandó, heges alopeciát észleltek. Az esetek felében a hajhullás 3 hónapnál rövidebb ideig tartott, 36%-ban három hónapon túl, 13%-ban krónikus, recurráló jelleggel jelentkezett (6).

A psoriaticus alopecia kialakulásához vezető pontos patogenetikai tényezők nem teljesen ismertek, az eddigi vizsgálatok alapján több oki tényező lehetősége felmerül, melyek az alábbiak (7):

#### 1. Mechanikai tényezők:

A psoriaticus pikkelyek a növekvő, anagen hajszálakat nyomás alá helyezik, a matrixra gyakorolt permanens nyomás befolyásolja a normális hajciklust, mely a hajhagymák korai telogen formációját okozza. Ezt a feltételezést támasztja alá az a megfigyelés, hogy a psoriaticus alopeciás góciókban a telogen arány sokkal magasabb, mint a normál fejbőrben, akár 86%-os is lehet. Feltételezik, hogy az alopecia kialakulásában a hajszálak hyperkeratosis általi kihúzása csak csekély szerepet játszik.

#### 2. Hajmatrix, folliculusepithel és keratinizációs zavarok:

A psoriaticus góciókban alopeciával vagy anélkül is a hajszálakat vékonyabbnak találták, mint a környező, nem érintett területeken. A hajcuticula eltérések esetleg a hajszálak mechanikai stabilitását befolyásolhatják. Megfigyelték a faggyúmirigyek és folliculusok megkisebbedését, vagy teljes hiányát is.

#### 3. Gyulladásos infiltrátum peribulbarisan:

Szövettanilag a felső és középső dermisben perivascularisan és peribulbarisan lympho-histiocyter infiltrátumokat észleltek, melyek elpusztítják a folliculusepithelt, és szalagszerű hegesedéshez vezethetnek.

Silva és mtsai. 33 psoriasos hajasfejbőr biopsiás mintát elemeztek retrospektív módon, a psoriasis és az alopecia kapcsolatának felderítésére (8). Meglepő módon 48%-os gyakorisággal észleltek alopeciát a klinikai és/vagy hisztopatológiai diagnózissal megerősített fejbőr psoriasos betegek között. Szövettanilag a jellegzetes epidermalis elváltozások (psoriasiform epidermalis hyperplasia, neutrophilek, hypogranulosus) mellett számos rendellenességet észleltek a hajszál folliculusokban is. A leggyakoribb follicularis eltérés az infundibulumok dilatációja volt (87%), emellett perifollicularis fibrosist (77%), perifollicularis



4. ábra

Acitretin terápia során fellépő alopecia

lymphocytás gyulladást (68%), az infundibulum epitheljének az elvékonyodását (55%) és fibroticus területeket (28%) észleltek. Érdekes módon 60%-ban a faggyúmirigyek teljes hiányát, 25%-ban atrophiját találták. Az alopeciás betegek döntő hányada (73%) nő volt.

Ezen adatok is alátámasztják azt, hogy a psoriaticus alopecia nem ritka, felismerése a klinikus számára mennyire fontos, hiszen az elhanyagolt, kezeletlen hajasfejbőr psoriasis nemcsak esztétikailag, a pikkelyes hámlás miatt zavaró, hanem tartós fennállás esetén akár maradandó, heges alopeciához vezethet. A következetes, hatékony anti-psoriaticus kezeléssel az esetek döntő többségében az alopecia kialakulása megelőzhető.

## II. A psoriasis kezelésének mellékhatásaként jelentkező hajhullás

Mind a hagyományos szisztémás terápia, mind a psoriasis biológiai kezelése során jelentkezhet hajhullás, mely akár az antipsoriaticus kezelés felfüggesztését is szükségessé teheti.

### II/a. Hagyományos szisztémás terápia:

Az acitretin okozta telogen effluvium gyakori mellékhatása a retinoid kezelésnek, általában reverzibilis és dózisfüggő (4. ábra).

A ciclosporin ritkán, a methotrexat gyakrabban válthat ki anagen effluviumot a folliculusok mitotikus és metabolikus aktivitásának gátlása révén, mely diffúz hajhullással jár.

Attar 116 rheumatoid arthritisben szenvedő beteg methotrexat kezelése során vizsgálta a mellékhatások előfordulását, a hajhullás gyakoriságát 10%-osnak találta (9).

### II/b. A psoriasis biológiai kezelése során fellépő alopecia

#### 1. TNF- $\alpha$ gátló által indukált psoriaticus alopecia

Az elmúlt években psoriasiform alopecia kialakulását észlelték tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gátló kezelés során olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében korábban pikkelysömör nem szerepelt.



A TNF- $\alpha$  gátló terápia alatt paradox módon fellépő psoriasisról először 2004-ben számoltak be. Meglepő és szokatlan volt, hogy egy gyógyszercsoport, melyet a psoriasis kezelésében igen eredményesen alkalmaznak, indukálhatja, illetve fel is lobbanthatja azt. Az első közlés óta több mint 200 esetismertetés látott napvilágot, a jelenséget valamennyi TNF- $\alpha$  gátló kiválthatja, prevalenciáját 1,5%-ra becsülik, hajlamosító tényező nem ismert. A TNF- $\alpha$  gátló által indukált paradox psoriasis legtöbbször újonnan alakul ki, de előfordulhat a korábban fennálló psoriaticus bőrtünetek súlyos exacerbatiója, illetve szokatlan morfológiával történő jelentkezése a korábban nem érintett bőrtüneteken (10).

Az esetek felében a psoriasis tenyéri-talpi pustulosis formájában lép fel, de elsősorban Crohn betegek kezelésénél ritkán súlyos, gyakran rossz prognózisú psoriaticus alopecia jelentkezhet, mely az életminőségre gyakorolt igen kedvezőtlen hatása miatt a biológiai terápia felfüggesztését teheti szükségessé. Ennek a szokatlan reakciónak a pontos patofiziológiája még ismeretlen, a citokin egyensúly felborulása, a TNF- $\alpha$  gátlás következtében megemelkedett interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) termelődés és genetikai tényezők állhatnak a jelenség hátterében.

Az irodalomban 16 esetközlés van TNF- $\alpha$  gátló terápia által indukált psoriaticus alopeciáról (11). Érdekes módon a psoriaticus alopecia csaknem mindig IBD kezelése során lépett fel, a közölt 16 esetből 13 Crohn beteg, 1 colitis ulcerosás, 2 reumatológiai beteg volt. A betegek 60%-ánál a súlyos alopecia miatt a TNF- $\alpha$  gátló kezelést elhagyták, 2 beteg kivételével az alopecia reverzibilis volt.

Klinikailag a fejbőrön lemezes hámlást mutató alopeciás plakkok alakultak ki, hisztológiailag psoriasiform epidermalis és alopecia areata-szerű dermalis elváltozásokkal. Dermalisan a megkisebbedett hajfolliculusok mellett a catagen/telogen arány növekedését, peribulbaris lymphocytás infiltrátumot, valamint feltűnően nagyszámú plasmasejtet és eosinophil sejtet írtak le. Az epidermalis és follicularis eltérések megtalálhatók a psoriaticus alopeciában is, de a plasmasejtek és eosinophilek jelenléte kizárólag a TNF- $\alpha$  gátló terápia során jelentkező psoriasiform alopeciára jellegzetes. *Doyle és mtsai.* szerint a TNF- $\alpha$  gátló által indukált psoriasiform alopecia az alopeciáknak egy új, különleges típusa, melynek diagnosztikus kritériumait a következőkben határozták meg (12):

1. a psoriaticus léziók a TNF- $\alpha$  gátló kezelés beállítása után alakulnak ki
2. kórelőzményben nem szerepel psoriasis
3. pikkelyes plakkok, alopecia a fejbőrön, psoriasiform léziók jelenléte bárhol a kültakarón,
4. szövettanilag psoriasiform epidermalis, alopecia areata-szerű dermalis elváltozások eosinophileket és plasmasejteket tartalmazó gyulladáso infiltrátummal

A TNF- $\alpha$  gátló kezelés során paradox módon kialakuló psoriaticus léziók és az alopecia rendszerint sokkal zavaróbbak a betegek számára, mint maga az alapbetegség, melyre a biológiai kezelést alkalmazták. Némely esetben a tünetek lokális steroid terápiával jól befolyásolhatók, és

az eredeti biológiai terápia folytatható, de az esetek felében a psoriaticus alopecia olyan súlyos, terápia rezisztens, hogy a biológiai terápia végleges elhagyása válik szükségessé, mely sajnos szinte mindig együtt jár az alapbetegség súlyos fellebbanásának kockázatával is. Bizonyos esetekben eredményes lehet egy másik TNF- $\alpha$  gátlóra való váltás is, de vannak szerzők, akik ezt nem javasolják, így jelenleg még nincs konszenzus a helyes terápiás stratégiát illetően. A methotrexat kezelést nem találták hatékonyknak IBD-s betegcsoportban a TNF- $\alpha$  gátló okozta paradox psoriasis kezelésére (13). Úgy tűnik, minden eset egyedi elbírálást igényel, melynél az alopecia és a háttér betegség jellemzőit, valamint az antipsoriaticus terápiára adott választ szükséges figyelembe venni, ebben a kérdésben a bőrgyógyász és gasztroenterológus szoros kollaborációja szükséges a betegek számára legmegfelelőbb terápiás stratégia meghatározásához (14).

Saját anyagunkban két fiatal 21, illetve 19 éves Crohn beteg nőnél észleltük súlyos, progresszív alopeciával kísért hajasfejbőr psoriasis kialakulását adalimumab terápia során. Mindkét esetben a biológiai terápia leállítására kényszerültünk, melynek folytatását a betegek sem vállalták. A szövettani vizsgálat mindkét esetben reverzibilis alopeciát mutatott hegesedés nélkül. Lokális PUVA kezelés hatására betegeinknél komplett hajvisszanövést értünk el, Crohn betegségük kezelésében a gasztroenterológusok a konvencionális gyógyszerelésre tértek vissza (*5a., b., c., d., 6a., b. ábra*).



5a. ábra

TNF- $\alpha$  gátló által indukált psoriaticus alopecia. 21 éves nőbeteg, Crohn betegség adalimumab kezelésénél 4. hónapban gyors progressziójú psoriaticus alopecia jelentkezett





5b. ábra

TNF- $\alpha$  gátló által indukált psoriaticus alopecia. 21 éves nőbeteg, Crohn betegség adalimumab kezelése során a 4. hónapban gyors progressziójú psoriaticus alopecia jelentkezett

Adrisani és mtsai. a közelmúltban hasonló, súlyos lefolyású alopecia kialakulásáról számoltak be infliximab terápia során, a szerzők az ustekinumab kezelést mind a Crohn betegségre, mind a psoriaticus alopeciára hatékonynak találták. A legújabb irodalmi adatok alapján a TNF- $\alpha$  gátlók által indukált paradox psoriasis kezelésében az ustekinumab egy új terápiás alternatívát jelenthet (15, 16).



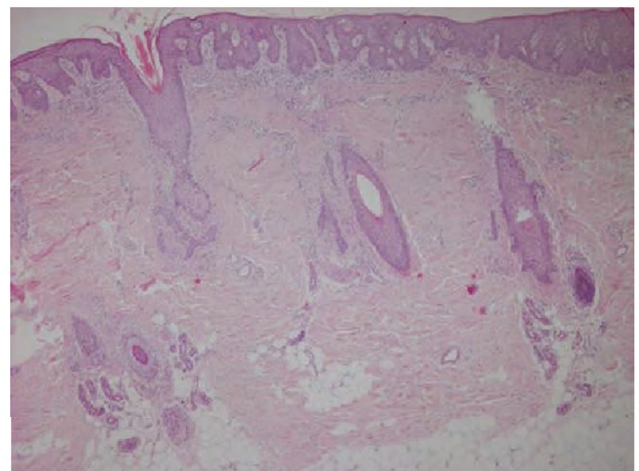
5c. ábra

Gyógyult állapot az adalimumab kezelés felfüggesztése és lokális PUVA kezelés után

## 2. Alopecia areata TNF- $\alpha$ gátló terápia során

Nemcsak psoriaticus alopecia, hanem valódi alopecia areata kialakulását is megfigyelték TNF- $\alpha$  gátló terápia során. 2004-ben Entefagh és mtsai: számoltak be először erről a szokatlan bőrgyógyászati mellékhatásról, azóta összesen 36 esetet ismertettek az irodalomban (17).

Az alopecia areata a nem heges alopeciák csoportjába tartozó, szervspecifikus autoimmun betegség, melynek prevalenciája kb. 0,1%. Klinikailag reverzibilis foltos hajhullás jellemzi, mely akár teljes kopaszsághoz (alopecia totalis), vagy a szőrzet teljes elvesztéséhez (alopecia univerzalis) vezethet. Leggyakoribb a 2-4 évtizedben, lefolyása nem megjósolható, családi halmozódása megfigyelhető. Gyakori a társulása egyéb autoimmun betegségekkel. Provokáló faktorok: környezeti tényezők, stressz, hormonok, fertőzések, diéta, vaccinatio, gyógyszerek.



5d. ábra

Szöveti vizsgálat. Az epidermis acanthoticus, a hámcsapok bunkószerűen végződnek. A bőrfüggelékek körül kp. fokú lobos beszűrődés, a szőrtüszők szerkezete megtartott. A hajhagymák többsége anagen fázisban van, fibrosis nincs. HE 10x

Dg: Psoriasis capitis, nem heges alopecia



6a. ábra

TNF- $\alpha$  gátló okozta psoriaticus alopecia. 19 éves nőbeteg, Crohn betegség adalimumab kezelése során a 2. hónapban psoriaticus alopecia alakult ki.





*6b. ábra*

Gyógyult állapot a biológiai terápia elhagyása és lokális PUVA kezelés után

A TNF- $\alpha$  gátló terápia során jelentkező alopecia areata rendszerint a kezelés 4-5. hónapjában alakul ki, prognózisa rossz, alig reagál a terápiára, az esetek egy részében alopecia totalis vagy universalis alakul ki. A betegek egyharmadánál az egyéni, vagy családi anamnesis alopecia szempontjából pozitív. Az alopeciát valamennyi TNF- $\alpha$



*7. ábra*

Alopecia areata hidradenitis suppurativa adalimumab kezelése során

gátló kiválthatja, de a közölt esetek elemzése alapján leggyakoribb adalimumab terápia során.

Az alopecia pathomechanizmusa nem teljesen ismert, még tisztázatlan a TNF- $\alpha$  szerepe alopecia areatában. Egyesek TNF- $\alpha$  gén polymorphismust mutattak ki alopeciában. Feltételezik autoreaktív T-sejtek aktivációját a TNF- $\alpha$  gátlás során, valamint egyéb gyulladásos citokinek dysregulációját.

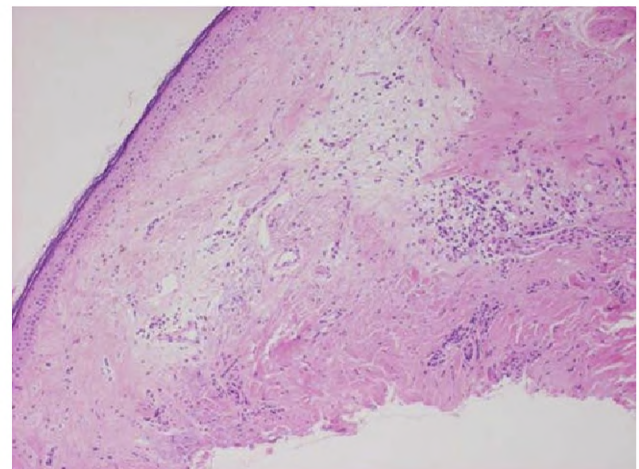
Tekintettel a kedvezőtlen prognózisra, a biológiai terápia leállítása ilyen esetekben mérlegelendő, egyes szerzők véleménye alapján azonban egy alternatív TNF- $\alpha$  gátlóra történő váltás lehetséges (18, 19, 20, 21).

Osztályunkon egy 45 éves, hidradenitis (*7. ábra*) és egy 49 éves, psoriasis (*8a., b. ábra*) miatt adalimumab kezelésben részesülő nőbetegnél észleltük alopecia areata kialakulását. Mindkét betegnél az alopecia a kezelés 5. hónapjában lépett fel. A psoriaticus nőbetegnél ustekinumab kezelésre váltottunk, alopeciás foltjai a lokális steroid terápia ellenére maradandónak bizonyultak. Rákérdezésre elmondta, hogy családjában előfordult foltos hajhullás.



*8a. ábra*

Alopecia areata plakkos psoriasis adalimumab kezelése során



*8b. ábra*

Szövetteni vizsgálat. A folliculusok teljes hiánya észlelhető. HE 10x



A hidradenitisben szenvedő betegünknel az adalimumab terápia folytatása és lokális szteroid terápia mellett kompartment hajvisszanövést észleltünk.

Tapasztalataink szerint a psoriasisnak kísérő tünete lehet az alopecia, mely méltatlanul kevés figyelmet kap a bőrgyógyászati szakirodalomban. Nemcsak az elhanyagolt fejbőr psoriasis járhat maradandó hajvesztéssel, hanem a pikkelysömör hagyományos szisztémás és biológiai kezelésének a sikerét is veszélyeztetheti alkalmanként a hajhullás, mint szövődmény. Egyre bővül azoknak a betegeknek a köre, akik különféle indikációban biológiai terápia alatt állnak, ezért az olyan ritka mellékhatásoknak, mint a TNF- $\alpha$  gátló kezelés során, paradox módon kialakuló psoriaticus alopeciának, vagy az alopecia areatának a felismerése és adekvát kezelése a bőrgyógyászok számára elengedhetetlen.

### Köszönetnyilvánítás

A szövettani vizsgálatok elvégzéséért dr. Mórocz István főorvos úrnak és dr. Hársing Judit főorvosnőnek tartozom köszönettel.

### IRODALOM

1. Bardazzi F., Fanti PA., Orlandi C. és mtsai.: Psoriatic scarring alopecia: Observations in four patients. *Int J Dermatol* (1999) 38, 765-8.
2. van de Kerkhof P. C., Chang A.: Scarring alopecia and psoriasis. *Br J Dermatol* (1992) 126, 524-5.
3. Wright A. L., Messenger A. G.: Scarring alopecia in psoriasis. *Acta Derm Venereol* (1990) 70, 156-9.
4. Almeida M. C., Romiti R., Doche I. és mtsai.: Psoriatic scarring alopecia. *An Bras. Dermatol.* 2013. vol.88 no.6 supl.1 Nov/Dec. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132241>
5. Shuster S.: Psoriatic alopecia. *Br J Dermatol* 1972. 87: 73-7
6. Runne U., Kroneisen-Wiersma P.: Psoriatic alopecia: Acute and chronic hair loss in 47 patients with scalp psoriasis. *Dermatology* (1992) 185, 82-7.
7. Kretschmar L., Bonsmann G., Metz D. és mtsai.: Vernarbende psoriatische alopezie. *Hautarzt* (1995) 46, 154-57.
8. Silva C. Y., Brown K. L., Kurban A. K. és mtsai.: Psoriatic alopecia – fact or fiction? A clinicohistopathologic reappraisal. *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology.* (2012) 78, (5) 611-19.
9. Attar S. M.: Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. A hospital- based study. *Saudi Med J.* (2010) 31(8), 909-15.
10. Collamer A. N., Guerrero K. T., Henning J. S. és mtsai.: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanism of action. *Arthritis Rheum.* (2008) 59, 996-1001.
11. Osório F., Magro F., Lisboa C. és mtsai.: Anti TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. *Dermatology.* (2012) 225, 163-67.
12. Doyle L. A., Sperling L. C., Baksh S. és mtsai.: Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol.* (2011) 33, 161-66.
13. Buisson A., Cuny J. F., Barbaud A. és mtsai.: Methotrexate for psoriasiform lesions associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* (2012) 35(10), 1175-80.
14. El Shabrawi-Caelen L., La Placa M., Vincenzi C. és mtsai.: Adalimumab induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF-alpha blockers. *Inflamm Bowel Dis* (2010) 16, 182-83.
15. Adrisani G., Marzo M., Celleno L. és mtsai.: Development of psoriasis scalp with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab and rapid response to both disease to ustekinumab. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* (2013) 17, 2831-36.
16. Puig L., Morales-Múnera C. E., López-Ferrer A. és mtsai.: Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: case report and review. *Dermatology.* (2012) 225, 14-7.
17. Etefagh L., Nedorost S., Mirmirani P.: Alopecia areata in a patient using infliximab: new insight into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol* (2004) 140, 1012.
18. Pelivani N., Hassan A. S., Braathen L. R. és mtsai.: Alopecia areata universalis elicited during treatment with adalimumab. *Dermatology.* (2008) 216, 185-86.
19. Ferran M., Calvet J., Almirall M. és mtsai.: Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- $\alpha$  blocker agents. Report of five cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25(4), 479-84.
20. Le Bidre E., Chaby G., Martin L. és mtsai.: Alopecia areata during anti TNF alpha therapy: nine cases. *Ann Dermatol Venereol* (2011) 138(4), 285-93.
21. Zschoche C., Bidier M., Hadaschik E.: Alopecia areata during treatment with adalimumab therapy with an alternative TNF-alpha inhibitor is possible. *J Dtsch Dermatol Ges* (2013) 11(5), 450-53.

Érkezett: 2014. 06. 18.

Közlésre elfogadva: 2014. 07. 10.

### **BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto: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](http://www.derma.hu)

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Phone: 267-4685



## Eosinophil fasciitis (Shulman szindróma)

### Eosinophilic fasciitis (Shulman disease)

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, KOCSIS LAJOS DR.<sup>2</sup>, OROJÁN IVÁN DR.<sup>1</sup>

Megyei Kórház Bőrgyógyászata<sup>1</sup> és Patológia<sup>2</sup>, Kecskemét

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*Az eosinophil fasciitis először gyulladással, majd fibrózisba átmenő, ritka kötőszöveti kórkép jellegzetes klinikai, szövettani és laboratóriumi képpel. A közleményben olyan esetet mutatnak be, ahol a betegség szimmetrikusan mind a négy végtagot érintette. Ismertetik a szindrómával kapcsolatos újabb irodalmi adatokat, rámutatva az MRI diagnosztikus szerepére. Felhívják a figyelmet az újabban ajánlott diagnosztikus kritériumokra, valamint a szindróma paraneopláziás összefüggéseire.*

#### Kulcsszavak:

**Eosinophil fasciitis - újabb diagnosztikus kritériumok - paraneopláziás szindróma?**

#### SUMMARY

*Eosinophilic fasciitis is at first an inflammatory condition later becoming a rare fibrotic connective tissue disease with peculiar clinical, histological and laboratory picture. The study shows a case where the disease develops symmetrically on all the four limbs. New data on the syndrome is delineated, revealing the diagnostic role of MRI. Attention is called to the newly recommended diagnostic criteria as well as to the paraneoplastic context of the syndrome.*

#### Key words:

**Eosinophilic fasciitis - new diagnostic criteria - paraneoplastic syndrome?**

Lawrence E. Shulman, amerikai reumatológus, 1974-ben két olyan beteget figyelt meg, akiknek a bőrtünetei a sclerodermához hasonlítottak, de a szövettani vizsgálat fasciitist mutatott és a betegek tünetei jól javultak szisztémás szteroidra. Az új szindróma további tüneteként perifériás eosinophiliát, hypergammaglobulinaemiát és emelkedett vörösvérsejt süllyedést írt le (1). Ez idáig több mint 300 esetet publikáltak. Tudomásunk szerint a hazai irodalomban még nem jelent meg közlemény a tünetegyüttesről, ezért érdemesnek tartjuk esetünk bemutatását az újabb irodalmi adatok tükrében.

#### Esetismertetés

54 éves nőbeteg, akinek korábbi anamnézisében 2003-ban diagnosztizált postmenopausális osteoporosis, valamint a betegségre szedett gyógyszerek (Boneact, D3 vitamin és calcium) szerepelnek. Kezelését 2012-ben Epolárral egészítették ki. Jelen panaszai 2012 novemberében kezdődtek izomgyengeséggel, izomláz-szerű panaszokkal. 2013 januárjában a korábbi panaszokhoz ízületi mozgáskorlátozottság jelent meg és észrevette, hogy a felső végtagokon a bőre „más tapintatú lett és furcsán ráncossá” vált.

Vizsgálatkor a bőrtünetek szimmetrikusan a felső végtagok hajlító felszínére, valamint enyhébb formában a combok hajlító felszínére terjedtek ki. A felső végtagokon a bőr felszíne egyenetlen (narancshéj tünet), hosszanti irányban barázdált, különösen a nagyobb vénák felett árokszerű behúzódnak látható a végtag felemelésekor. A bőr fel-tűnően tömöttebb tapintatú és erősen kötött a mélyebb struktúrákhoz (1., 2., 3., 4., 5. ábra). A combok mediális felszínén a lágyéktól kez-

dődően a bőr besüppedt, rajta kezdődő, hosszanti lefutású barázdák láthatók, kissé sorvadtt, amelyen a felszínes vénák áttűnnek. Kifejezett mozgáskorlátozottság a váll és a könyök ízületekben, tapintáskor a vállöv és a felkarok izomzata feszes, keményebb tapintatú és kissé nyomás érzékeny.

Kivizsgálásából a következő eredmények érdemelnek említést: vörösvértest süllyedés 10 mm/h, eosinophil sejtek aránya 8%, az összfehérje, a fehérjefrakciók, az immunglobulinok normális arányban, ANA 26, Scl-70, Jo-1 negatívak, CK normális tartományban, mycoplasma és borrelia szerológia negatívak.

*Szövetten:* Fasciát is tartalmazó mély bőrkimetszés. A felszíni hám eltérés nélkül. A dermisben enyhe perivascularis, lymphocytás, histiocytás eosinophil leukocytás lobsejtes infiltrátum. A subcutis septumai, a fascia kiszélesedtek, sclerotikusak (6. ábra). Ezekben a kötőszöveti rostok között viszonylag nagyszámú eosinophil leukocytát tartalmazó vegyes lobos beszűrődés azonosítható (7., 8. ábra). Vasculitis jelei nem láthatók. Dermalis sclerosis nincs. A gyulladással reagáló a subcutis lobulusaira nem terjed rá. A septumokban látható elváltozások a fascia irányába intenzívebbek. Vélemény: Eosinophil fasciitisnek megfelelő szöveti kép.

*Szakvizsgálatok:* Reumatológia: A jobb váll eleváció abdukción végállásban csökkent, a berotáció mérsékelten csökkent, a bal váll abdukción 90 fok, a berotáció és a kirotaáció csökkent. A jobb csípő berotáció csökkent, a bal csípő mozgása teljes, a térdek szabadok. Vélemény: Postmenopausális osteoporosis. Kezdődő desmogen kontraktura, amely a bőrbetegségével összefüggésben lehet. Neurológia: Organikus neurológiai eltérés nem állapítható meg. EMG: myopatiára utaló eltérés nem észlelhető. MRI vizsgálat: A m. bicepsnek megfelelően a fascia brachii egyenetlen, mérsékelten megvastagodott, a T2 és a STIR felvételeken a normálistól erősebb jel intenzitással. A fenti eltérések felkari fasciitisre utalhatnak.





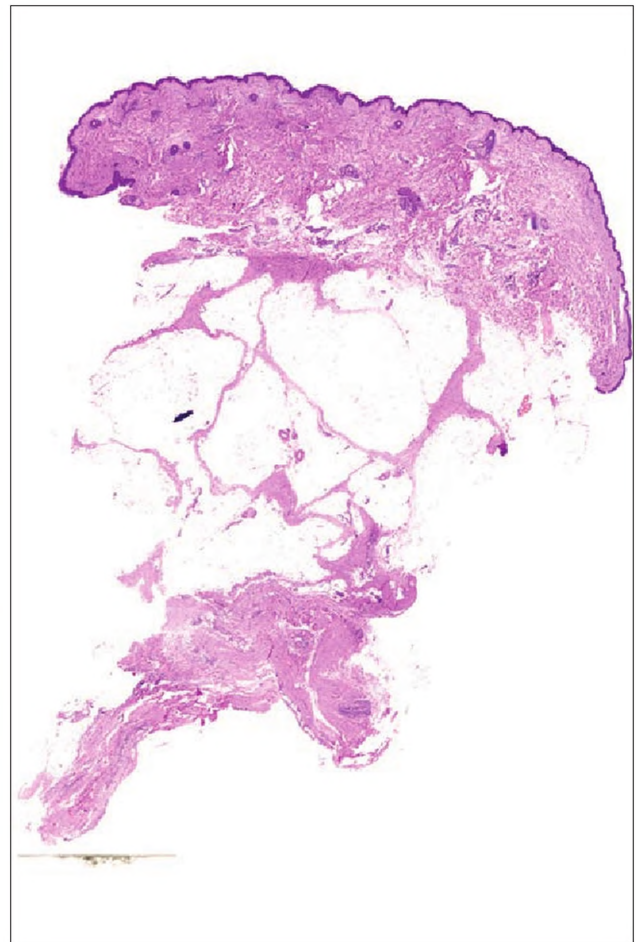
1., 2., 3. ábra

A végtagok szimmetrikus érintettsége



4., 5. ábra

Egyenetlen, barázdált bőrfelszín a felkarokon



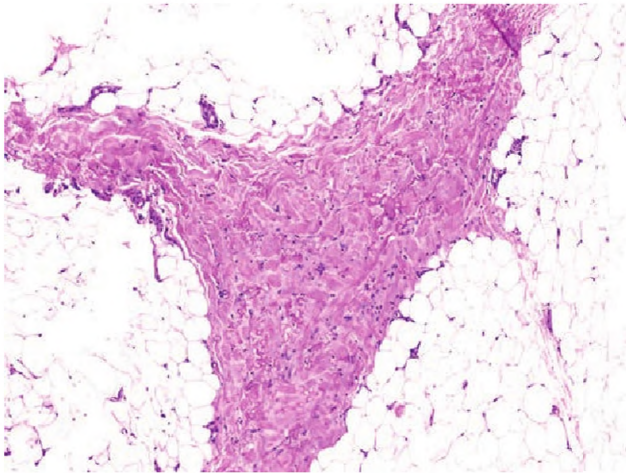
6. ábra

Átnézeti szövettani kép. A subcutis septumai és a fascia lemeze kiszélesedtek (HE 4x)

**Kezelés, kórlefolyás:** Reumatológussal történt egyeztetés után testsúly kilogrammonként 1 mg Medrollal kezdtük a kezelést, külsőleg 5% karbamid kenőcsöt alkalmaztunk, és a beteg fizioterápiában is részesült. 3 hónapos szteroid kezelés után progresszió megállt, de az izomgyengesége fokozódott. Az ismételten elvégzett EMG ill. laborvizsgálatok (izom enzimek) nem mutattak kóros eltérést. A szteroid adagját a felére csökkentettük, és a kezelést Delagillal egészít-

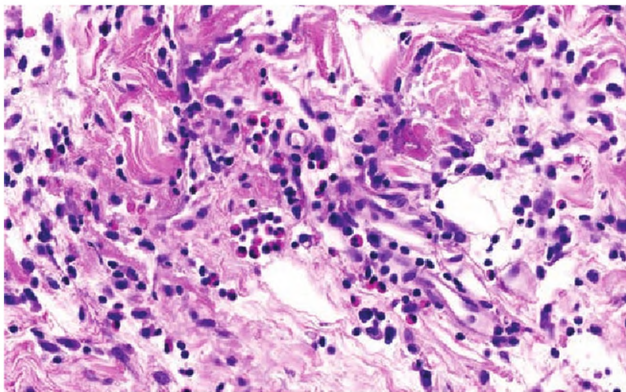
tettük ki. A kombinált kezelést 4 hónapig folytattuk, amely eredményeként a mozgáskorlátozottság lényegesen javult és a beteg bőr tömörsége csökkent. Ezután a belső szteroid kezelést leállítottuk, és a továbbiakban külsőleg az érintett területekre krém-PUVA kezelést alkalmaztunk, amelyre a felső végtagok érintett bőrének további felpuhulását és elsimulását észleltük. A combokon lévő korai tünetek teljesen visszafejlődtek. A beteg jóllehet nem lett teljesen tünetmen-





7. ábra

A septumok scleroticusak, amin belül változó, többnyire enyhe lobsejtes beszűrődés látható. HE 100x



8. ábra

A subcutis septumaiban, a fasciában lymphocytás, eosinophil sejtes infiltratum húzódik. HE 100x

tes, a progressió leállt, az életminősége jelentősen javult, a bőrtünetek kiterjedtsége és annak foka, valamint a mozgáskorlátozottság minimálisra csökkent, jóllehet az izomgyengeség enyhe fokban továbbra is megmaradt. A további kezeléstől (methotrexat, cyclosporin-A) a beteg egyelőre elzárkózott.

## Megbeszélés

Klinikailag a tünetegyüttesre jellemző a viszonylagosan alattomosan kezdődő, fájdalmas duzzanat az érintett végtagokon. Az oedemás duzzanatot később progresszíven felváltja a bőr indurációja, megkeményedése és annak kötötté válása a mélyebben fekvő struktúrákhoz. Emiatt a bőr felszíne egyenetlenné, ráncossá, barázdálttá válik, „narancsbőr” tünet alakul ki. A felszínes vénák felett hosszanti behúzóadás, barázda alakul ki (grove jel) az érintett felső végtag felemelésekor. A folyamat legtöbbször szimmetrikus, leggyakrabban a felső végtagok érintettek, de unilaterális esetek is előfordulhatnak. Myalgia és proximális izomgyengeség gyakori kísérő tünet a gyulladás fasciáról a perimysiumra való átterjedés következtében. A bőr indurációja ízületi kontrakturához és az inak megrövidüléséhez vezethet. Ennek egyik jellemző tünete „prayer sign”, azaz a be-

teg nem tudja imádkozó helyzetbe hozni a két kezét, a kialakult fascia fibrózis miatt. Emellett gyulladással poliarthritis, a disztális ízületek reggeli merevsége, továbbá carpal tunnel szindróma társulását lehet nem ritkán megfigyelni. A viscerális érintettség rendszerint hiányzik, ha előfordul, elsősorban más betegségekre kell gondolni (hypereosinophil szindróma, Churg-Strauss szindróma) (2).

A laboratóriumi eltérések közül a periferiás eosinophilia az esetek 63-93%-ban fordul elő, de nem kötelező a diagnózis felállításához, és nem is korrelál a betegség lefolyásával. A gyulladással paraméterek közül az emelkedett C-reaktív protein 53%-ban, fokozott vörösvérsejt süllyedés 29-63%-ban, a hypergammaglobulinaemia az esetek mintegy felében, ANA emelkedés 15-20%-ban fordulhat elő.

A patológiai diagnózishoz mély biopszia szükséges. Típusos esetben a fascia megvastagodott, és a gyulladással beszűrődésben dominálnak az eosinophilok. Az eosinophil infiltrátum 69-75%-ban van jelen. Krónikus esetekben, ill. szteroid kezelés után hiányozhatnak az eosinophilok az infiltrátumból. Ritkán intersticiális myositis is társulhat a képhez. A dermális kollagén normális, kivéve ha morphea társul a kórképhez (2, 4).

Újabban az izom MRI diagnosztikus jelentőségét hangsúlyozzák. A fasciában fokozott T2 jel intenzitás látható, amely kontrasztanyag adása után tovább erősödik. A felvétel alkalmas a biopszia helyének kijelölésére is (3).

A diagnózis felállításához újabban Pinal-Fernandez és mtsai. a következő kritériumokat ajánlják. Major kritériumok: 1. Típusos bőrtünetek. 2. A fascia megvastagodása és gyulladással infiltrátum jelenléte eosinophilokkal vagy azok nélkül. Minor kritériumok: 1. Eosinophilia. 2. Hypergammaglobulinaemia. 3. Izom gyengeség és/vagy emelkedett aldoláz. 4. Grove-jel és/vagy narancsbőr tünet. 5. MR T2-ben hiperintenzív fascia. A diagnózishoz két major kritérium, vagy egy major és két minor kritérium jelenléte szükséges a szisztémás sclerosis kizárása mellett (4).

A differenciáldiagnosztikában a periferiás eosinophiliával járó betegségektől kell elkülöníteni, mint, pl. L-triptophan okozta eosinophilia myalgia szindróma, hypereosinophil szindróma, eosinophil cellulitis (Wells szindróma) és Churg-Strauss szindróma. A sclerodermiform betegségeknél gondolni kell a morpheára, a lineáris sclerodermára és a szisztémás sclerosisra. (Raynaud tünet, sclerodactylia, teleangiectasia, viscerális érintettség). Ritkán periferiás T-sejt lymphoma utánozhatja a klinikai tüneteket.

A betegség etiopatogenezise nem ismert. Infekció (*Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma arginini*), autoimmun betegségek (hyper-hypothyreosis, biliaris cirrhosis, LE, vasculitis, Sjögren szindróma), kémiai anyagok, gyógyszerek (statinok, phenytoin, ramipril, subcutan heparin), fizikai megerőltetés (izom trauma), besugárzás lehetőségét többen felvetik, mint triggererek ill. társuló betegségek (4, 5). Jelenleg a kóros immunválasz jelentőségét hangsúlyozzák. A fasciát infiltráló eosinophilok szerepe is előtérbe került. Az eosinophilok degranulációja során olyan toxikus proteinek szabadulhatnak fel, amelyek fibrogenikus



tulajdonsággal rendelkeznek, létrehozva a fascia megvastagodását (4).

A társuló betegségek közül ismert volt korábban is, hogy az esetek 10 %-ban haematológiai betegségek fordulhatnak elő (thrombocytopenia, myelomonya leukaemia, krónikus lymphocytás leukaemia, aplasztikus anaemia, myeloproliferatív betegségek). Újabb néhány szerző az eosinophil fasciitis paraneopláziás jellegét emeli ki, mivel különböző szolid daganatokkal írták le, és több esetben a daganat sikeres kezelése után a bőrtünetek visszafejlődtek (6, 7).

Kezelésében a kortikoszteroidok adása az általánosan elfogadott 0,5-1,0 mg/kg dózisban és azt több hónapon keresztül érdemes adni, amelyre a betegek 70-90%-a részleges vagy teljes remisszióval válaszol. Kiegészítésére a hydroxychloroquin jön szóba. Másodvonalbeli szerként methotrexátot ill. cyclosporin-A-t javasolnak (8).

Esetünk klinikailag és szövettanilag megfelelt a klasszikus Shulman szindrómának. Különlegessége volt a betegség négy végtagra való kiterjedése. Kiváltó tényezőt nem találtunk, de bizonyos osteoporosisra alkalmazott gyógyszerek lehetősége felvetődhet (Epolar). Jóllehet a szteroid terápiát gyorsan elkezdtük, de csak részleges remissziót tudtunk elérni. A kiegészítő kezelések közül a lokális krém-PUVA eljárást tartjuk hasznosnak.

## IRODALOM

1. *Shulman L. E.*: Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Rheumatol.* (1984) *11*, 569-70.
2. *Lebeaux D., Sene D.*: Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Practise & Research Clinical Rheumatology.* (2012) *26*, 449-58.
3. *Bauman F., Brühlman P., Andreisek G. és mtsai.*: MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR.* (2005) *184*, 169-74.
4. *Pinal-Fernandez I., Selva-O' Callaghan A., Grau J. M.*: Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmunity Reviews* (2014) *13*, 379- 382.
5. *Silló P., Pintér D., Ostorházi E. és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis associated with *Mycoplasma arginini* infection. *J Clin Microbiol.* (2012) *50*, 1113-17.
6. *Veysier-Belot C., Zuech P., Lumbroso- Le Rouic L., és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis and metastatic choroidal melanoma: A paraneoplastic syndrome? *La Revue de medecine interne.* (2008) *29*, 1013-16.
7. *Haddad H., Sundaram S., Magro C. és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome, a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* Article in Press (2014).
8. *Lebeaux D., Frances C., Barete S. és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): New insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology.* (2012) *51*, 557-61.

Érkezett: 2014. 06. 13.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 05.

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.



## Benignus cutan lymphoid hyperplasia – atípusos lokalizációban Esetismertetés

### Benign cutan lymphoid hyperplasia – atypical localisation Case report

VERES KLÁRA DR.<sup>1</sup>, NOLL JUDIT DR.<sup>1</sup>, MOLNÁR KATALIN DR.<sup>1</sup>,  
PAP ESZTER BARBARA DR.<sup>1</sup>, DR. MED. HABIL. SZALAI ZSUZSANNA<sup>1</sup>

Heim Pál Gyermekkorház, Bőrgyógyászat<sup>1</sup>, Budapest

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A *Borrelia burgdorferi* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia, régebbi nevén *Borrelia lymphocytoma*, a Lyme borreliosis legritkább cutan manifestációja, a cutan pseudolymphomák leggyakoribb formája. Általában fiatal felnőtteken, gyerekeken, típusos esetben a füllön, 1-5 cm átmérőjű, livid, fájdalomtalan plakként vagy nodusként jelentkezik, mely megfelelő ideig alkalmazott antibiotikum terápia hatására regrediál.

A szerzők egy 7 és egy 10 éves fiú esetéről számolnak be, akik a scrotum anterior oldalán hónapok óta fennálló, három, illetve egy livid nodus miatt jelentkeztek kivizsgálásra. Az anamnézis ismeretében a klinikai diagnózis mindkét esetben *Borrelia burgdorferi*-asszociált benignus cutan lymphoid hyperplasia volt, melyet a szerológiai vizsgálat (ELISA, Westernblot) megerősített. A bőrtünetek 21 napos orális Amoxicillin terápia hatására regrediáltak.

#### Kulcsszavak:

benignus cutan lymphoid hyperplasia -  
lymphocytoma cutis - cutan  
pseudolymphoma - *Borrelia burgdorferi* -  
Lyme kór

#### SUMMARY

Benign cutaneous lymphoid hyperplasia, caused by *Borrelia burgdorferi* infection, is the most common form of cutaneous pseudolymphomas. *Borrelia lymphocytoma*, which was its previous name, is the rarest cutaneous manifestation of Lyme borreliosis. It usually appears among adolescents or children, typically on the earlobe as a livid, indolent nodule or plaque with a diameter of 1-5 cm. After sufficient antibiotic treatment, the symptoms regularly tend to disappear.

The authors report the case of a 7-year-old and a 10-year-old boy with short history of 3 and 1 livid nodules on the anterior side of the scrotum. In both cases, the clinical diagnosis was *Borrelia burgdorferi*-associated benign cutaneous lymphoid hyperplasia, which was verified by *Borrelia* serology (ELISA, Western blot). The cutaneous symptoms were resolved after a 21 day-long oral Amoxicillin therapy.

#### Key words:

benign cutan lymphoid hyperplasia -  
lymphocytoma cutis - cutan  
pseudolymphoma - *Borrelia burgdorferi* -  
Lyme disease

A *Borrelia burgdorferi* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia, régebbi nevén *Borrelia lymphocytoma*, lymphocytoma cutis, lymphadenosis benigna cutis; a Lyme borreliosis egyik cutan megjelenési formája. A Lyme borreliosis multiszisztémás betegség, mely 80%-ban bőrtünetekkel jár, illetve érintheti az idegrendszert, az ízületeket, az izmokat és a szívet is (1). A Lyme kór a *Borrelia burgdorferi sensu lato* spirocheta baktériumokkal fertőzött *Ixodes ricinus*, azaz a közönséges kullancs nyálával terjed. Európában a *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, Észak Amerikában pedig az *Ixodes scapularis*

által terjesztett *B. burgdorferi* (*B.b*) *sensu stricto* tartoznak a humán patogének közé (2, 3).

#### Esetismertetés

##### 1. eset

A 7 éves egészséges fiúgyermek perinatalis szaka eseménytelen volt, anamnézisében Tourette szindrómán kívül komolyabb betegség nem szerepelt. A bőrtünetek megjelenése előtt 1 hónappal a scrotumról kullancsot távolítottak el, melyre csak később, az ismételt rákérdezés után derült fény. Egyéb fertőzést, gyógyszer bevitelét, megelőző traumát, rovarcsípést negált.

Ambulanciánkra érkezése előtt háziorvos, majd bőrgyógyász granuloma anulare iránydiagnózissal lokális szteroid, antiszeptikus, an-



tibiotikus kezelést indított, mely mellett javulás nem mutatkozott. A Heim Pál Gyermekkorház konzultációs rendelésére 2 hónapja fennálló bőrtünetekkel érkezett. Első jelentkezésekor fizikális vizsgálattal a scrotum anterior oldalán három jól körülírt, 1-2 cm átmérőjű, környezetétől éles széllel határolt, tömött tapintatú, infiltrált, livid plakk volt látható (1. ábra). Fizikális vizsgálat során tapintható inguinalis lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia, egyéb cutan vagy extracutan disszeminációra utaló elváltozás nem volt megfigyelhető.



1. ábra

1. eset: indolens, infiltrált, 1-2 cm átmérőjű, livid plakkok a scrotumon

Az anamnézis, valamint a jellegzetes klinikai tünetek alapján, *Borrelia burgdorferi* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia diagnózisa merült fel, melyet az időközben kézhez kapott pozitív *Borrelia burgdorferi* specifikus IgM és IgG szerológia (ELISA-enzyme-linked immunosorbent assay, Western blot) megerősített. Terápiája orális Amoxicillin (50 mg/ttkg/die dózisban, 3 részre osztva) volt, melyet 21 napon keresztül folytattunk.

A bőrléziók az antibiotikum terápia első napjaiban halványodni kezdtek. 1,5 hónappal az antibiotikum elhagyása után csupán diszkrét maradványtünet volt látható (2. ábra), mely idővel teljesen regrediált. Neurológiai, kardiológiai eltérés, ízületi fájdalom, duzzanat nem jelentkezett, szemészeti vizsgálat organikus eltérést nem írt le.

6 hónappal az első mintavétel után kontroll szerológia vizsgálatot végeztünk, mely során a *B. burgdorferi* specifikus IgG csökkenő értéket mutatott.

#### 2. eset

A 10 éves fiúgyermek anamnézisében említésre méltó betegség nem szerepelt. A bőrtünetek megjelenése előtt körülbelül 3 hónappal a jobb inguinalis tájékról kullancsot távolítottak el, mely információ hosszú ideig feledésbe merült.

Az 1 hónapja fennálló bőrtünetével először háziorvosát kereste fel, aki obszervációt javasolt, de állapotjavulás hosszú idő elteltével sem volt megfigyelhető. A Heim Pál Gyermekkorház konzultációs rendelésén 3 hónappal később jelentkezett.

Első vizsgálatokor a scrotum anterior oldalán indolens, tömött tapintatú, 1,5 cm átmérőjű, livid plakk volt látható (3. ábra). Inguinalis lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia, egyéb cutan vagy extracutan manifesztáció nem volt megfigyelhető. A klinikai kép alapján az anamnézis ismeretében benignus cutan lymphoid hyperplasia lehetsége merült fel, melyet az elvégzett borrelia szerológia



2. ábra

1. eset: a terápia befejezése után 1,5 hónappal

(ELISA, Westernblot) is alátámasztott – IgG és IgM pozitívítást mutatott. Ebben az esetben is Amoxicillin terápiát indítottunk (50 mg/ttkg/die dózisban, 3 részre osztva), amit 21 napig folytattunk.

1 hónappal az antibiotikum terápia megkezdése után már csak halvány maradványtünet volt látható, mely a 2 hónap elteltével teljesen regrediált (4. ábra). Részletes kardiológiai, neurológiai, ortopédiai, szemészeti vizsgálata negatív eredménnyel zárult.



3. ábra

2. eset: a scrotum anterior oldalán indolens, tömött tapintatú, 1,5 cm átmérőjű, livid plakk





4. ábra

2. eset: a terápia megkezdése után 2 hónappal

## Megbeszélés

A lymphocytoma cutis elsőként 1894-ben *Spiegler* (4), majd 1900-ban *Fendt* (5) írta le, klinikailag sarcomát utánzó, de benignus lefolyású bőrlézióként, ezért *Spiegler-Fendt sarcoidnak* is nevezik (6).

A *Borreliák* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia leggyakrabban fiatal felnőtteket, ritkábban gyermekeket érint (7). Nőkben háromszor gyakrabban jelenik meg, mint férfiakban (8), illetve fehérbőrűeknél kilencszer gyakoribb, mint színesbőrű társaiknál.

A lymphadenosis benigna cutis a Lyme borreliosis három cutan manifesztációja közül a legritkábban látott forma: a dermatoborreliosisok mindössze 5%-t teszi ki (1, 2, 7, 9).

A lymphocytoma cutis típusos esetben a Lyme borreliosis szubakut szakában, erythema chronicum migrans (ECM) megjelenése után pár nappal, ritkább esetben a krónikus szakban acrodermatitis chronica atrophicanssal együtt jelentkezik, de előfordulhat, hogy a betegségnek a lymphocytomán kívül nincs egyéb cutan vagy extracutan manifesztációja (1). A lymphocytoma különböző stádiumokban való megjelenésének oka egyelőre ismeretlen. Patomechanizmusa valószínűleg a *B.burgdorferi* antigén stimulusra vezethető vissza, mely immunológiai reakció során benignus B-sejtes lymphoproliferációt vált ki (1): a benignus cutan lymphoid hyperplasia a leggyakoribb B-sejtes pseudolymphoma. Hasonló lymphoid hyperplasiát a fenti kórokozón kívül cutan idegentest, tetoválás, rovarcsípés, oltás, piercing, gyógyszerek, *Borrelia burgdorferi-*

*vel* nem fertőzött kullancs csípése (1, 9, 10) is kiválthatnak, ezért ezek differenciáldiagnosztikai szempontból jelentősek.

A benignus cutan lymphoid hyperplasia 90%-ban soliter, 10%-ban multiplex (11), fájdalomtalan, puha tapintatú, éles szélű, 1-5 cm átmérőjű, enyhén atrófiás felszínű, vörösesbarna vagy livid plakk/nodus (1, 12), mely típusos esetben gyermekeknél a fülcimpán (1, 13), felnőtteknél a mammillán, az areola területén jelenik meg (9, 13, 14). Saját betegeinknél megfigyelt lokalizáció az irodalmi adatok alapján nem tekinthető tipikusnak: Ljubljanában végzett 5 éves retrospektív vizsgálatban 36 beteg esetét dolgozták fel, 47%-ban (17 fő) a fülre, 42%-ban (15 fő) az emlőbimbó környékére, csupán 11 %-ban (4 fő) az orra, vállra, karra és a scrotumra lokalizált soliter lymphocytomát írtak le (15). 15 éves, 85 felnőtt beteget vizsgáló elemzésben 80%-ban (68 fő) az emlőbimbó/areola, 9%-ban (8 fő) a fül és 11%-ban (9 fő) egyéb lymphocytoma lokalizációról számoltak be (13). Más közleményekben elvéve számolnak be scrotumon lévő lézióról.

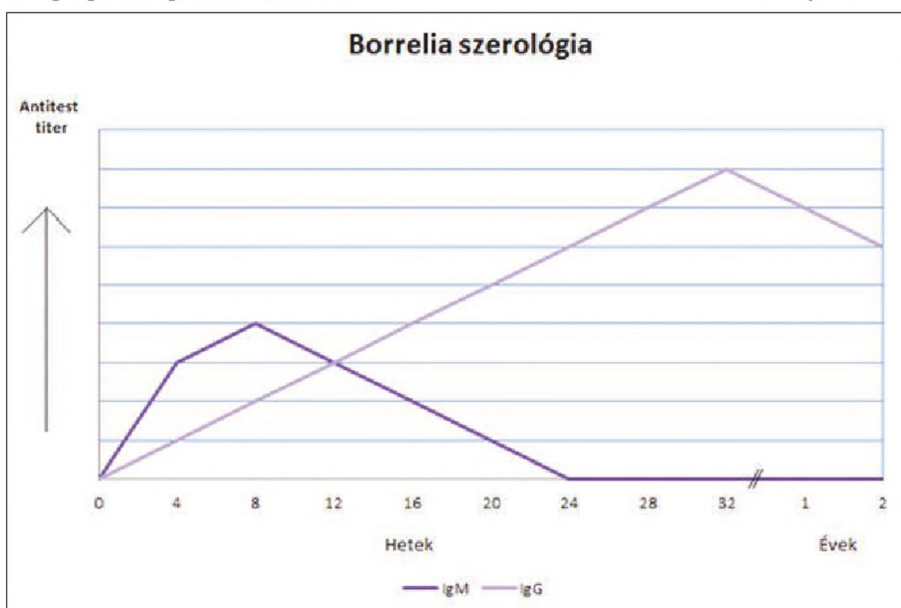
A *Borrelia lymphocytoma* és az ECM diagnózisa elsősorban klinikai, ezért ha a látott kép egyértelmű, el kell kezdeni az antibiotikum terápiát. A diagnózist a szerológia, a szövettan és az antibiotikumra adott válasz erősítheti meg. Rutin laboratóriumi paraméterek általában nem mutatnak eltérést.

A *Borrelia* szerológia a specifikus IgM és IgG típusú antitestek detektálásán alapul. A korai esetek 50%-ában a túl korai mintavétel miatt fals negatív eredményt kapunk. Az ellenanyag termelés először 3-6 héttel a fertőzés után mutatható ki és gyakran a gyógyulás után is perzisztál (5. ábra) (16). Az IgM pozitívítás sokszor álpozitív eredmény, lezajlott fertőzés (EBV, VZV, *Mycoplasma pneumoniae*, syphilis), illetve autoimmun betegségek (rheumatoid arthritis, lupus erythematosus) esetén is pozitív lehet (1). Az IgG hónapok óta fennálló folyamat esetén mindig magas, de önmagában IgM pozitívítás nélkül nem jelent biztosan krónikus fertőzést, hiszen IgM ellenanyag a korai fázisban sem mindig mutatható ki. Ma elsőként ELISA módszerrel történik az ellenanyag jelenlétének vizsgálata, majd a pozitív eredményt a gyakori fals pozitív esetek kizárása céljából a magas specifitású Western blot eljárással kell megerősíteni. A pozitív szerológia benignus cutan lymphoid hyperplasia esetén a klinikai diagnózist – ECM-al ellentétben – nagy bizonyossággal alátámasztja (17). A terápia után megismételt szerológiai vizsgálatkor ELISA módszerekkel az ellenanyag titer finomabb változásait nem lehet kimutatni, így az eredmény általában nem korrelál a klinikai tünetek javulásával, a terápia hatékonyságával: a továbbra is detektált pozitív szerológia sokszor tévesen aktív folyamatra utal, ami miatt a beteg felesleges antibiotikum terápiában részesülhet (17). Ezért a jelenleg alkalmazott szerológiai módszerek nem alkalmasak monitorozásra (1), a terápia hatékonysága elsősorban a klinikai kép alapján követhető.

Saját eseteinkben a sérumból először ELISA szűrővizsgálat történt, mely mind a két esetben IgM, IgG pozitívítást mutatott. Ezután Western blot módszerrel történt a



megerősítés, mely az első esetben IgG (VlsE), a második esetben IgM (OspC), IgG (p14, VlsE) pozitivitást jelzett. Az első betegnél fél év elteltével kontroll szerológia vizsgálatot végeztünk, mely során Western blot módszerrel csökkenő titer értékek voltak detektálhatóak. A második betegnél az ismételt szerológia levételét tájékoztató jelleggel 1 év után tervezzük. Mivel jelenleg sincsenek standardizálva az ellenanyag mérő módszerek, Magyarországon az utóbbi években fejlesztésre került egy új módszer, a COMPASS (comparative immunoblot assay), mely két különböző időpontban vett vérsavóminta párhuzamosan végzett immunoblot módszerrel történő összehasonlításán alapul. Ezáltal biztosabb diagnózis adható, illetve a későbbiekben detektált finomabb változások nagyobb biztonsággal utalnak a folyamat gyógyult állapotára vagy a betegség fellángolására (18, 19).



5. ábra

Borrelia specifikus antitestek szintje az idő függvényében (irodalmi adatok alapján szerkesztve) (16)

További diagnosztikus módszerek közé tartozik a *B. b* tenyésztés, mely segítségével az élő spirocheták mutathatók ki. Ez Magyarországon nem tartozik a rutin diagnosztikus módszerek közé, mivel nehéz a megfelelő biopsziás mintavétel, illetve túl nagy mennyiségű vérplazma szükséges hozzá, hosszú a tenyésztési idő és a szenzitivitása is alacsony (1, 17, 20).

A tenyésztéshez hasonlóan jó specificitású, de alacsony szenzitivitása miatt hazánkban rutinszerűen szintén nem alkalmazott módszer a polimeráz láncreakcióval (polymerase chain reaction, PCR) történő *B. b* specifikus DNS kimutatás szövettani mintából (16, 17, 20, 21). Ha mégis sor kerül a vizsgálatra, a biopsziát a lézió széli részéből kell venni, mivel itt a legnagyobb a baktérium koncentrációja (2). PCR módszerrel a testnedvekből (vér, vizelet) is kimutatható a *B. b* specifikus DNS, de ezek érzékenysége elmarad a szöveti mintából végzett vizsgálathoz képest (1).

Differenciáldiagnosztikai szempontból felmerül sarcoidosis, erythema nodosum, lupus vulgaris, granuloma faciale, granuloma anulare, lupus erythematosus profundus, morsus, keloid, dermatofibroma, mastocytoma, histiocytosis X. A legfontosabb differenciáldiagnosztikai problémát a cutan lymphomák (follicularis B-sejtes, CLL, cutan T-sejtes lymphoma) jelentik (7, 9, 22). A klinikai kép, az anamnézis és a szerológiai próbák mellett bizonytalan esetekben szövettani mintavétel válhat szükségessé. Lymphocytoma cutis esetében tipikus esetben a gyulladásos sejtes beszűrődés a dermis felső részében, ezzel szemben malignus lymphomákban a dermis teljes vastagságában, legkifejezettebben a dermis alsó felében, illetve a subcutisban található. Borrelia lymphocytoma esetében a kis B-lympocyták dominálnak a plasmasejtek, eosinophilek és histiocyták mellett. Bizonyos esetekben nyirokfollikulusok is láthatóak (12, 23). Az irodalomban szereplő adatok szerint azonban a látott szövettani kép nem mindig specifikus, sokszor a Borrelia lymphocytoma, B-sejtes lymphoma és egyéb pseudolymphomák így sem különíthetők el teljes biztonsággal (13). Ezért saját beteginknél eltekintettünk a szövettani mintavételtől.

A benignus cutan lymphoid hyperplasia terápiája a Magyarországon jelenleg érvényben lévő protokoll szerint felnőttek esetében orális Doxycyclin (2x100 mg) 40 napig, vagy Amoxicillin (3x1000 mg) 20 napig vagy Cefuroxim (2x500 mg) 20 napon keresztül. Gyermekeknél elsőként választandó szer az Amoxicillin, 50 mg/ttkg dózisban, melyet 3 részre osztva 20 (14-21) napon keresztül

kell adni. 8 év alatti gyermekeknek Doxycyclin csak más antibiotikumok ellenjavallatakor alkalmazható (pl. allergia). Ceftriaxon csak neuroborreliosis, graviditás vagy arthritis esetében alkalmazandó 15 napig 1x2000 mg dózisban.

Hatékony és megbízható Borrelia elleni vakcina jelenleg nincs forgalomban. A kullancscsípés utáni profilaktikus antibiotikum terápia Magyarországon egyelőre nem képezi a protokoll részét, míg az Amerikai Egyesült Államokban, ha a területi fertőzöttség meghaladja a 20%-ot, az adhézió a 36 órát és nem áll fenn kontraindikáció a Doxycyclinnel szemben, a kullancseltávolítástól számított 72 órán belül profilaxis céljából 200 mg Doxycyclin adható (24).

A kezelés befejezése után fontos az utánkövetés a Lyme borreliosis neurológiai, szemészeti, kardiológiai és ortopédiai szövődményeinek kizárására. A Lyme borreliosis késői szakában megjelenő acrodermatitis chronica atro-



phicans mellett a lichen sclerosus et atrophicus (LSA) és a lokalizált sclerodermát (morpheát) is összefüggésbe hozták a *Borrelia* fertőzéssel, bár ebben a kérdéskörben jelenleg megoszlanak a vélemények (1).

A benignus cutan lymphoid hyperplasia, bár ritka előfordulású kórkép, ismerete és antibiotikus kezelése fontos a Lyme borreliosis későbbi szövődményeinek megelőzése miatt. Jelen esetek bemutatásával arra szeretnénk volna felhívni a figyelmet, hogy ezen ritka lokalizáció esetében is gondolni kell a *Borrelia* lymphocytoma diagnózisra.

### Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetet mondani *Dr. Molnár Péternek* a szerológiai vizsgálatokért és készséges segítségéért.

### IRODALOM

1. *Mulleger R. R.*: Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol.* (2004) *14*, 5, 296-309.
2. *Keh S. M., Vestey J. P., Ho-Yen D.*: Ear presentation of Lyme borreliosis in a child, *J Laryngol Otol.* (2012) *126*, *11*, 1176-8.
3. *Strle F., Lusa L., Ružič-Sabljić E. és mtsai.*: Clinical Characteristics Associated with *Borrelia burgdorferi Sensu Lato* Skin Culture Results in Patients with Erythema Migrans PLoS One. (2013) *26*, 8, 12, 82132.
4. *Spiegler E.*: Über die sogenannte Sarkomatosis cutis, *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, (1894) *27*, 163-174.
5. *Fendt H.*: Beiträge zur Kenntnis der sogenannten sarcoiden Geschwülste der Haut, *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, (1900) *53*, 212-242.
6. *Patterson J. W.*: Lymphocytoma Cutis (Reactive Lymphoid Infiltrates, Cutaneous Lymphoid Hyperplasia, Pseudolymphoma, Lymphadenosis Benigna Cutis) *Practical Skin Pathology: A Diagnostic Approach*, (2013) 620-622.
7. *Terada T.*: Cutaneous pseudolymphoma: a case report with an immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol.* (2013) *15*, 6, 5, 966-72.
8. *Oliveira de E. V. L., Badiale G. B., Moraes M. M. F. S.*: Lymphocytoma cutis – case report, *An Bras Dermatol* (2013) *88*, 6, 1, 128-31.
9. *Steiner A., Stehr K., Rösch W.*: Lymphocytoma cutis benigna. Case report of a 9 year old boy. *Urologia A.* (2007) *46*, 2, 160-2.
10. *Castelli E., Caputo V., Morello V. és mtsai.*: Local reactions to tick bites, *Am J Dermatopathol.* (2008) *30*, 3, 241-8.
11. *Case R. C., Jordan J. R., McCowan N. K.*: Lymphocytoma cutis of the face treated with corticosteroids, *Laryngoscope* (2010) 120.
12. *Hasan M., Shahid M., Varshney M. és mtsai.*: Idiopathic lymphocytoma cutis: a diagnostic dilemma, *BMJ Case Rep.* (2011)
13. *Strle F., Stanek G.*: Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis, *Lyme Borreliosis, Curr. Probl. Dermatol.* (2009) *37*, 51–110.
14. *Gissler S., Heining U.*: *Borrelia* lymphocytoma (“lymphadenosis benigna cutis”) *Arch Dis Child.* (2002) *87*, 1, 12.
15. *Strle F., Pleterski-Rigler G., Stanek G. és mtsai.*: Solitary borreliac lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection*, (1992) *20*, 201-206.
16. *Brouqui P., Bacellar F., Baranton G. és mtsai.*: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe, *Clinical Microbiology and Infection*, (2005) *10*, 12, 1108-32.
17. *Müllegger R. R., Glatzb M.*: Is serological follow-up useful for patients with cutaneous Lyme borreliosis? *Lyme Borreliosis, Curr. Probl. Dermatol.*, (2009), *37*, 178–182.
18. *Lakos A., Nagy Gy., Deák L. Cs.*: Előrelépés a Lyme-diagnosztikában, a szerológiai progresszió (COMPASS) értékelése, *Medicus Anonymus* (2008) 5-6, 20-21.
19. *Lakos A.*: Lyme-borreliosis – 25 év hazai tapasztalatai, *Orvosi hetilap* (2009) *150*, 16, 725-732.
20. *Infektológiai Szakmai Kollégium*: A Lyme borreliosis klinikai és laboratóriumi diagnosztizálása és kezelése, (2012) A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve
21. *Liveris D., Schwartz I., McKenna D., és mtsai.*: Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2012) *73*, 3, 243-5.
22. *Khaled A., Sassi S., Faza B. és mtsai.*: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and histological aspects, *Pathologica*, (2009) *101*, 1, 18-20.
23. *Iványi A.*: B-sejtes cutan lymphoid hyperplasia, *Bőrpatólógia* (2006) 151.
24. *Wormser G. P., Dattwyler R. J., Shapiro E. D.*: The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* (2006) *43*, 9, 1089-134.

Érkezett: 2014. 03. 31.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 24.



## A Leser-Trélat jel Esetismertetés és rövid irodalmi áttekintés

### Sign of Leser-Trélat Case report and short review

PODÁNYI BEÁTA DR.

Dermacor Legal Bt., Budapest

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A hirtelen megjelenő, vagy rövid idő alatt megszaporodó, multiplex seborrhoeas keratosis, mint egy rejtett malignus folyamat jele, kóroktana régóta vitatott az irodalomban. Az alábbi két esetben a klinikai kép és a kialakulás megfelelt Leser-Trélat jelnek, azonban a háttérben tumoros folyamatot sem a kivizsgálás, sem a követés során nem találtunk. A két esetet rövid irodalmi áttekintés tükrében értékeljük.*

#### Kulcsszavak:

**Leser-Trélat jel - seborrhoeas keratosisok - malignus folyamat**

#### SUMMARY

*The association between the eruption of numerous seborrheic keratoses as a cutaneous marker of underlying malignancy is a matter of controversy in the literature. Here with two patients are presented with clinically typical Leser-Trélat signs without any detected malignancy during the first examination and thereafter during the follow up. The two cases have been discussed in a short review of literature.*

#### Key words:

**Leser-Trélat sign - seborrheic keratoses - malignancy**

A Leser-Trélat (LT) jel egy ritka klinikai kép, lényege a hirtelen kialakuló nagyszámú seborrhoeas keratosis (SK) megjelenése, melynek háttérben rosszindulatú daganat áll.

Az elnevezés *Edmund Leser* német és *Ulysse Trélat* francia sebész nevének összekapcsolásával alakult ki. Az első szerző, akitől az elnevezés származik *Holländer*, aki összefüggést látott a seborrhoeas keratosisok és a belszeri tumorok között (1). Valójában a névadók elsősorban az angioma senile és a tumorok összefüggését tanulmányozták és csak másodsorban a seborrhoeas keratosisot. A tények szerint az elnevezés téves, melyre akad más példa is a dermatológiában (2).

Az elmúlt több mint 100 évben a LT jel, mint paraneopláziás tünet, folyamatosan vita tárgya.

A korai irodalomban is felmerült a kétség az összefüggést illetően, azonban számos kazuisztika látott napvilágot, amely a KS és tumor összefüggést látszik igazolni (3-9.)

Néhány szerző a LT jel fogalmába beleérti a SK jelenlétén kívül az acanthosis nigricans-t, vagy a két elváltozást nem különíti el a hasonló szövettani megjelenés miatt (10-12).

Más szerző úgy értékeli a malignus acanthosis nigricans társulását, mint az olyan jelenség egyikét, amely legitimálja az LT jelet, mint valódi paraneoplasticus betegséget (13).

Szerzők más csoportja a LT jel pontos definícióját kéri számon, valamint a megfelelő összehasonlító vizsgálatokat hiányolja (14).

Az alább ismertetett két beteg tüneteivel szerény adatokat szolgáltatunk a vitához.

#### Esetismertetés

##### 1. beteg:

32 éves nő, bőrtünetei terhesség alatt kezdődtek, majd második graviditása alatt hirtelen nagymértékben megszaporodtak. 2013 áprilisában jelentkezett a rendelésen. Elmondása szerint az elváltozások viszonylag gyorsan, néhány hónap alatt alakultak ki mérsékelt viszketés kíséretében. Ekkor a hátán és a mellkason több mint 100, 2-7 mm nagyságú, klinikailag jellegzetes megjelenésű, keratotikus, lapos, halványbarna növedék tűnt fel (1. ábra).

A típusos dermatoszkópos kép ellenére az egyik növedék eltávolítása, szövettani megerősítés céljából megtörtént (2. ábra).

Tekintettel a fiatal korban, rövid idő alatt kialakult nagyszámú SK-ra, a folyamatot LT jelként értékelve, családorvosa és nőgyógyásza bevonásával részletes laboratóriumi, belgyógyászati és képalkotó kivizsgálást kezdeményeztünk.



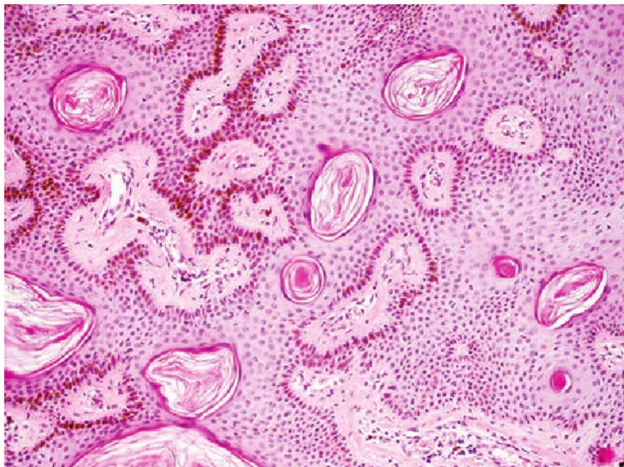
**Eredmények:** Általános vérkép, vérkémia, CRP, valamint tumor-marker (CEA: 0,4 µg/L /0,0-5,5/ CA-125:20,0 U/ml /0,1-35/) vizsgálatok kóros eltérést nem mutattak, az értékek normál tartományban voltak. Hasi UH: máj, epeutak, pancreas szabályos, lép, vesék eltérés nélkül, retroperitonealisan ép viszonyok. A Douglas üregben kevés folyadék, bal ovarium kissé nagyobb, fokozottan echoszegény. Vélemény: kismedencében minimális folyadék, a bal ovarium kissé nagyobb az ellenoldalinál. Nőgyógyászati UH javasolt. Nőgyógyászati UH: a bal ovariumban cystosus képlet.

A növedékek nagy számára tekintettel, megoldásként a kryotherapiát választottuk. Hat ülésben került sor a beavatkozásra. Egy-egy alkalommal 15-20 növedéket kezeltünk. Az éves követési időszak végére újabb növedékek nem jelentkeztek, egészségi állapota, közérzete kitűnő.



1. ábra

Eruptív seborrhoeas keratosisok 32 éves nőbeteg hátán

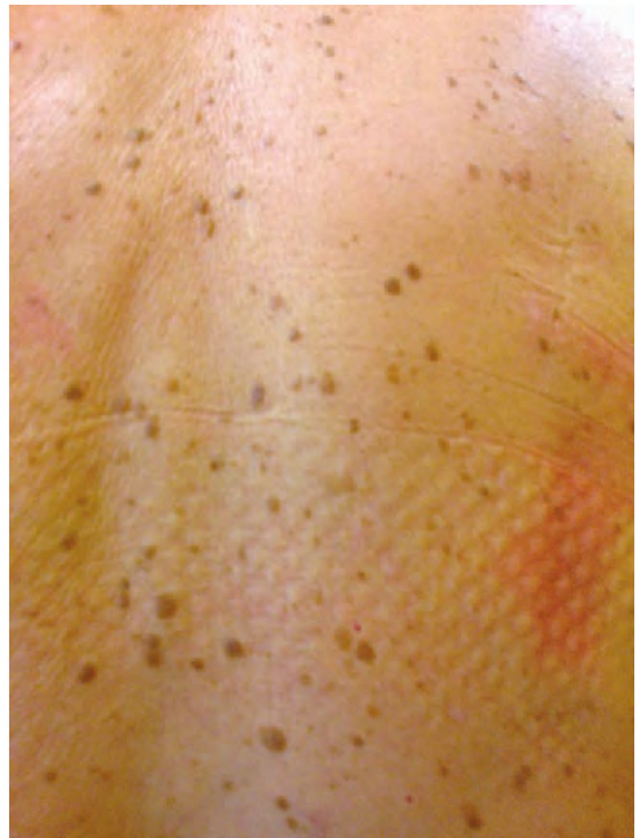


2. ábra

Első betegünk hátáról vett szövetszövetmintát a seborrhoeas keratosis típusos szövetszöveti képét mutatta. (H.E. Dr. Hársing Judit)

**2. beteg:**

60 éves nő bőrtünetei az elmúlt 2 évben folyamatosan alakultak ki. Vizsgálatakor a háton, mellkason számos, 4-6 mm átmérőjű barnás-szürke keratotikus növedék látható, melyek elmondása szerint nemcsak kozmetikailag zavarják, de viszketnek is (3. ábra).



3. ábra

60 éves nőbeteg törzsén látható nagy számú keratotikus növedék, mely jellegzetes klinikai és dermatoscopos képet mutat

Anamnézisében 20 éve fennálló gyomorpanaszok, hiperaciditás szerepel, egyéb betegségről nem tud. A nagyszámú seborrhoeas keratosis miatt felmerült a paraneoplasticus LT jel lehetősége, ezért részletes belgyógyászati kivizsgálását kezdeményeztük.

**Vizsgálati leletei:** vörösvértest-süllyedés 9mm/h, Vérkép, vérkémia, vérszék, elektrolitok, vese-paraméterek CRP normál tartományban, reuma-faktor negatív. Tumor-markerek: CA 125, CA 15-3 és CA 19-9 normál értékeket mutattak. Komplex hasi- és kismedencei UH vizsgálat negatív eredményt adott: máj normális nagyságú, homogén szerkezetű, az epeutak normális tágasságúak, az epehólyag átlagos folyadéktartalmú, fala nem vastagabb, kő mentes. A pancreas nem szélesebb, szerkezete megtartott. A lép normális nagyságú, szerkezete homogén. A vesék normális nagyságúak, a parenchyma vastagsága megtartott, üregrendszeri tágulat nem látszik. A hasi aortán tágulat nem ábrázolódik. A húgyhólyag jól telt, kontúrja ép. Az uterus normális nagyságú. Szabad hasi folyadék, pathológiás kokarda-jel nem látható, pleura ürben folyadék nincs.

A 20 éve fennálló gyomorpanaszok miatt felső panendoscopia történt. Lelete: pentax panendoscoppal akadálytalanul lehet lejutni a duodenum leszálló szárába, amely ép. A bulbus eltérés nélkül, a pylorus kerek, az antrum és a gyomor többi része ép. Mintegy 2-3 cm-es hiatus hernia látszik, a nyálkahártya ép, a nyelőcsőben eltérés nincs. A gyomorban epés nyákos secretum volt. Vélemény: Kis hiatus hernia, egyéb eltérés nincs.

A beteg kérésére a nagyobb keratosisokat felületi érzéstelenítésben, keratotomiával, illetve elektrocoagulációval távolítottuk el.



## Megbeszélés

A LT jel, mint paraneoplasticus bőrtünet, a korai lefrásoktól kezdve vitatott a szakirodalomban, definícióját illetően abban a szerzők megegyeznek, hogy fontos jellemzője a hirtelen kezdet, a néhány hét, vagy hónap alatt 20 feletti, számban és méretben szaporodó növedék megjelenése, melyet az esetek egy részében viszketés kísér. A szigorúan vett paraneopláziás kritériumok a SK és a rosszindulatú belszervi folyamat összefüggése között nem valósul meg, hiányzik az egyidejű kezdet, a párhuzamos lefolyás, a specifikus kapcsolat, a két állapot közötti összefüggés statisztikai megerősítése (15). A közölt irodalmi adatok elsősorban kazuisztikák, ahol a tumor megléte igazolt.

A többszörös, eruptív módon kialakuló SK megjelenésében az epidermalis growth factor (EGF) szerepe került előtérbe. Ezt az összefüggést számos irodalmi forrás tárgyalja, megállapítják, hogy az LT kialakulásában az EGF szintjének megemelkedése játszik szerepet, amely, ha egy kritikus szintet elér, a genetikailag hajlamos egyéneknek kiváltja a SK-ok eruptív megjelenését (16, 17). A malignus tumorok közül főként az adenocarcinomák secretálnak EGF-t, melynek hatására a SK képződés így magyarázatot nyerhet (18). Az EGF receptor szerepéről a SK kialakulásában és a malignus daganatok növekedésében a jelenleg folyó kutatások újabb adatokkal szolgálhatnak (19).

A genetikai hajlam fontosságára utalnak a familiaris SK-ról szóló közlemények, melyek több generáción át figyelték meg a SK-ok korai családi előfordulását (20, 21).

A LT jel szerepe, mint paraneopláziás syndroma azonban kérdéses. A néhány megjelent epidemiológiai tanulmány nem erősítette meg a többszörös SK és a rák közötti oki kapcsolatot. A SK idős korban gyakori, amikor a rosszindulatú daganatok is gyakrabban fordulnak elő. Alig néhány esetben észlelhető egyértelmű kapcsolat, amikor szokatlanul fiatal korban a tumorról egy időben alakultak ki a többszörös keratikus növedékek (3, 4, 8).

Bár a korai hazai irodalomban is találunk utalást (22), az esetkontroll tanulmányok rendszerint nem találnak oki összefüggést a többszörös SK és a carcinoma előfordulása között (13, 23-30).

Turan E. és mtsai. 37 éves nőbetegüket, részletes, negatív eredményű tumor-kutatás után 18 hónapig követték, azonban a LT jel háttérben semmilyen kóros folyamatot nem találtak (27).

Első betegüknél, a fiatal korban, szóródó jelleggel kialakuló SK-k graviditás alatt kezdődtek, majd a 2. terhessége során hirtelen megszorodtak. Az irodalomban találtunk adatot a jóindulatú daganat és a magzat feltételezett szerepére fiatal nőknél fellépő eruptív SK megjelenésére (31). Hasonló adat egy összehasonlító, retrospektív, nagy anyagon végzett svéd tanulmány kontroll csoportjában előforduló grávida esete volt, ahol a LT háttérben semmilyen kóros folyamat nem állt (30).

Következtetésként azt az álláspontot képviselem, hogy fiatal, 30 év körüli egyénnél, vagy ahol valóban nagyszámú, hirtelen, rövid idő alatt, azaz néhány hónapon belül

kialakuló, szaporodó SK-ok jelentkeznek, a klinikus nem tekinthet el a beteg kivizsgálásától.

## IRODALOM

- Holländer E.: Beiträge zur Frühdiagnose des Darmcarcinoms Dtsch Med Wochenschr (1900) 26, 483-5.
- Hulmani M., Kudur M.: Misnomers in dermatology: time to change and update. Review article. Indian J Dermatol Venereol Leprol (2013) 79(4), 479-491.
- Westrom D. R., Berger T. G.: The sign of Leser-Trélat in a young man. Arch Dermatol. (1986) 122(12), 1356-7.
- Barron L. A., Prendiville J. S.: The sign of Leser-Trélat in a young woman with osteogenic sarcoma. J Am Acad Dermatol. (1992) 26(2), 344-7.
- Ohashi N., Hidaka N.: Pancreatic carcinoma associated with the Leser-Trélat sign. Int J Pancreatol (1997) 22(2), 155-60.
- Ginarte M., Sánchez-Aguilar D., Toribio J. et al.: Sign of Leser-Trélat associated with adenocarcinoma of the rectum. Eu J Dermatol (2001) 11(3), 251-3.
- Barth G., Basten O., Rüschoff J., Rompel R.: Clinical and histological characteristics of early Leser-Trélat syndrome. Hautarzt. (2001) 52(7), 649-52.
- Fassold J. J., Brumwell E. R., Lackey J. N.: Leser-Trélat sign presenting in a patient with recurrent pre-B-cell acute lymphocytic leukemia. Cutis (2012) 89(1), 33-5.
- Al Ghazal P, Körber A, Klode J, Dissemond J.: Leser-Trélat sign and breast cancer. Lancet (2013) 381 (9878), 1653.
- Czarnecki D. B., Rotstein H., O'Brien T. J. et al.: The sign of Leser-Trélat. Australas J Dermatol (1983) 24, 93-9.
- Holdiness M. R.: The sign of Leser-Trélat Int J Dermatol (1986) 25, 564-72.
- Andreev V. C., Boyanov L., Tsankov N.: Generalized acanthosis nigricans. Dermatologica (1981) 163, 19-24.
- Schwartz R. A.: Sign of Leser-Trélat J Am Acad Dermatol (1996) 35(1), 88-95.
- Rampen F. H. J. and Schwengle L. E. M.: The sign of Leser-Trélat: does it exist? J Am Acad Dermatol (1998) 21, 50-5.
- Curth H. O.: Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL, et al. eds. Cancer of the skin, vol.2. Philadelphia: WB Saunders, (1976) 1308-41.
- Ellis D. L., Kafka S. P., Chow J. C. et al.: Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. N Engl J Med (1987) 317(25), 1582-7.
- Ellis D. L., Yates R. A.: Sign of Leser-Trélat. Clin Dermatol. (1993) 11(1), 141-8.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H., Burgdorf W. H. C.: Dermatology, second, Completely Revised Ed. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2000. pp.1444.
- Jepsen R. K., Skov A. G. and Skov B. G.: Leser-Trélat syndrome in malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: is the EGFR pathway part of the syndrome? Virchows Arch (2014) 464, 117-120.
- Bedi T. R.: Familial congenital multiple seborrheic verrucae. Arch Dermatol (1977) 113(10), 1441.
- Reiches A. J.: Seborrheic keratoses; are they delayed hereditary nevi? AMA Arch Derm Syphilol (1952) 65(5), 596-600.
- Baló J.: A verrucák és rák gyakori együttes előfordulása Orvosi Hetilap (1933) 77, 797-8.
- Schwengle L. E., Rampen F. H., Wobbes T.: Seborrheic keratoses and internal malignancies. A case control study. Clin Exp Dermatol. (1988) 13(3), 177-9.
- Grob J. J., Rava M. C., Guvernet J. et al.: The relation between seborrheic keratoses and malignant solid tumors. A case-control study. Acta Derm Venereol (1991) 71(2), 166-9.
- Fink A. M., Filz D., Krajnc G. et al.: Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. JEADV (2009) 28, 1316-1319.
- Bursztejn A. C., Doumat-Batch F., Granel-Brocard F. et al.: Sezary syndrome and Leser-Trélat sign: a chance association? Ann Dermatol Venereol (2008) 135(4), 287-90.



27. Turan E., Yesilova Y., Yurt N., Kocarslan S.: Leser-Trélat sign: does it really exist? *Acta Dermatovenerol Croat* (2013) 21(2), 128-130.
28. Husain Z., Ho J. K., Hantash B. M.: Sign and pseudo-sign of Leser-Trélat: case reports and a review of the literature. *J Drug Dermatol* (2013) 12 (5), 79-87.
29. Yaniv R., Servadio Y., Feinstein A., Trau H.: The sign of Leser-Trélat associated with transitional cell carcinoma of the urinary-bladder – a case report and short review. *Clin Exp Dermatol* (1994) 19 (2), 142-5.
30. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Melander S.: Seborrheic keratoses and cancer. *J Am Acad Dermatol* (1992) 26 (6), 947-50.
31. Garcia R. L., Bishop M. E.: The rapid onset of seborrheic keratoses of the breasts during pregnancy. *J Assoc Mil Dermatol* (1977) 3(2), 13-4.

Érkezett: 2014. 03. 20.

Közlésre elfogadva: 2014. 04. 21.

## HAZAI HÍREK

2014. augusztus 22-én a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, valamint a klinika munkatársai Földvári professzor úr születésnapján ünnepséget tartottak.

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

Az ünnepség során az Alapítvány kuratóriumának elnöke méltatta Földvári Ferenc professzor úr munkásságát, ismertette a díj megítélésének szempontjait.

Az Alapítvány díját 2004-ben dr. Kuzmanovszki Daniella klinikai tanársegéd kapta meg.

2014. augusztus 22.

*Prof. Dr. Temesvári Erzsébet*  
egyetemi tanár, kuratóriumi elnök



Dr. Kuzmanovszki Daniella  
és a kuratórium elnöke



Dr. Kuzmanovszki Daniella átveszi  
a „Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” 2014. évi díját



## A nemzetközi urticaria irányelv magyar fordítása\*

### Hungarian translation of International Urticaria Guideline

#### Előszó

A Magyar Dermatológiai Társulat nevében örömmel üdvözlöm a Társulat folyóiratában egy újabb nemzetközi irányelv megjelenését. Mi, magyar orvosok nagyon sokat profitálunk abból, ha ezeket az elsősorban Európában készült szakmai irányelveket alaposan megismerjük. Mind a magyar, mind az angol név jelzi, hogy ezek a szakmai ajánlások elveket fogalmaznak meg és irányt mutatnak, nem kötelező érvényű törvényeket szabnak, helyi tapasztalatok, lehetőségek és szokások módosíthatják az irányelvekben megfogalmazottakat.

Amint az kiderül az urticaria irányelvből, a szakemberek egy-egy kérdésben szavazással döntenek, nyilván akkor van erre szükség, amikor nincsenek tudományosan megfelelően megalapozott evidenciák egy-egy kérdés eldöntésére. A szavazás eredményét azonban célszerű megfontolni, akkor is, ha saját elképzeléseinkkel nem egyezik. A gyakorló orvos számára száraz és unalmas metodikai rész minden irányelv szerves része kell legyen, ez alapján lehet megítélni egy-egy területen az adott ajánlás tudományos háttérét, megbízhatóságát.

Az urticaria szakmánk egyik gyakori kihívása. Szerencsére a legtöbb beteg akut urticariában szenved és gyorsan meggyógyul, sokszor a beteg diagnosztizálja a betegségét és a kiváltó okot is felismeri. Ugyanakkor azok a betegek, akiknél a betegség krónikussá válik, sok időt, türelmet igényelnek és sajnos a terápiás tanácsaink, beavatkozásaink ellenére akár évekig is szenvednek a tünetektől. A krónikus urticaria az élet minőségét alapvetően megrontó betegség, a viszketés, mint szubjektív panasz a betegek teljes lelki és fizikai kimerüléséhez vezethet. Ez a mostani ajánlás nagy segítséget jelent a krónikus urticariás betegek diagnosztikájában, kivizsgálásában és bemutatja a kezelés területén történt előrelépést is. Ha követjük az ajánlást, időt, pénzt spórolhatunk és a betegeinket jóval sikeresebben fogjuk gyógyítani. A Szemle véleményem szerint jó szolgálatot tesz azzal, ha szakmánk nemzetközi irányelveit megjelenteti. Idő, pénz és energia hiányában sajnos a hazai irányelvek elkészülése lassan halad, közben betegeinket igyekeztünk kell magas szakmai színvonalon ellátni. Ezt segíti elő az ehhez hasonló ajánlások megismerése és a lehetőségeinkhez mért követése.

Prof. Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna

### Az EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO irányelv az urticaria meghatározása, klasszifikációja, diagnosztikája és kezelése területén: a 2013. évi felülvizsgálat és frissítés eredményei

T. Zuberbier<sup>1</sup>, W. Aberer<sup>2</sup>, R. Asero<sup>3</sup>, C. Bindslev-Jensen<sup>4</sup>, Z. Brzoza<sup>5</sup>, G. W. Canonica<sup>6</sup>, M. K. Church<sup>1</sup>, L. F. Ensina<sup>7</sup>, A. Giménez-Arnau<sup>8</sup>, K. Godse<sup>9</sup>, M. Gonçalo<sup>10</sup>, C. Grattan<sup>11</sup>, J. Hebert<sup>12</sup>, M. Hide<sup>13</sup>, A. Kaplan<sup>14</sup>, A. Kapp<sup>15</sup>, A. H. Abdul Latiff<sup>16</sup>, P. Mathelier-Fusade<sup>17</sup>, M. Metz<sup>1</sup>, A. Nast<sup>1</sup>, S. S. Saini<sup>18</sup>, M. Sánchez-Borges<sup>19</sup>, P. Schmid-Grendelmeier<sup>20</sup>, F. E. R. Simons<sup>21</sup>, P. Staubach<sup>22</sup>, G. Sussman<sup>23</sup>, E. Toubi<sup>24</sup>, G. A. Vena<sup>25</sup>, B. Wedi<sup>15</sup>, X. J. Zhu<sup>26</sup> & M. Maurer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergy, Allergy-Centre-Charité, Charité – University Hospital Berlin, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>3</sup>Allergy Clinic, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, MI, Italy; <sup>4</sup>Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>5</sup>Department of Internal Diseases, Allergy and Clinical Immunology in Katowice, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland; <sup>6</sup>Respiratory Diseases & Allergy, University of Genoa, IRCCS AOU SanMartino, Genoa, Italy; <sup>7</sup>Department of Clinical Immunology and Allergy, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; <sup>8</sup>Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Department of Dermatology, Dr. D. Y. Patil Medical College & Hospital, Nerul, Navi Mumbai, India; <sup>10</sup>Clinic of Dermatology, Faculty of Medicine and University Hospital, Coimbra, Portugal; <sup>11</sup>St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London,

UK; <sup>12</sup>Center for Applied Research on Allergy Québec, Québec, QC, Canada; <sup>13</sup>Department of Dermatology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; <sup>14</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; <sup>15</sup>Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; <sup>16</sup>Department of Paediatrics, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Bangsar, Kuala Lumpur, Malaysia; <sup>17</sup>Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paris, France; <sup>18</sup>Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA; <sup>19</sup>Allergy and Clinical Immunology Department Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela; <sup>20</sup>Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zürich, Switzerland; <sup>21</sup>Departments of Pediatrics & Child Health, Immunology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; <sup>22</sup>Department of Dermatology, University Medical Center Mainz,

\* Szponzorált közlemény



Mainz, Germany; <sup>23</sup>Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>24</sup>Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; <sup>25</sup>Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy; <sup>26</sup>Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China

Az eredeti közlemény szöveghű fordítását Dr. Gáspár Krisztián – Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék végezte, lektorálta: Prof. Dr. Szegedi Andrea – Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék.

## Absztrakt

Ez az irányelv az irodalmi adatok szisztematikus áttekintéséből született, mely a 2012. november 28-29-i berlini konszenzus konferencia eredményein és a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) metódus használatán alapul. A munkát az EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) bőrgyógyászati csoportja, a GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network), az EDF (European Dermatology Forum) és a WAO (World Allergy Organization) kezdeményezte és végezte 21 nemzeti és nemzetközi társaság delegáltjaival karöltve. Az urticaria egy gyakori, hízósejt-vezérelt betegség, mely csalánkiütés és/vagy angioödéma tüneteivel jelentkezik. Az akut urticaria prevalenciája kb. 20%. A krónikus spontán urticaria és egyéb krónikus urticaria formák, nemcsak az életminőség romlását okozzák, de kihatással vannak a munkavégzés eredményére, az iskolai teljesítményre is és ezek révén a súlyos allergiás betegségek csoportjába tartoznak. Jelen irányelv tartalmazza az urticaria betegség meghatározását, osztályozását, figyelembe véve a kiváltó okok, faktorok, pathomechanizmus területén végzett kutatások legújabb eredményeit. Továbbá bemutatja a különböző urticaria alcsoportok bizonyítékokon alapuló diagnosztikus és terápiás megközelítését. Ezt az irányelvet az UEMS (European Union of Medical Specialists) is elismerte és elfogadta.

Ez az irányelv az irodalmi adatok szisztematikus áttekintéséből született, mely a 2012. november 28-29-i berlini konszenzus konferencia eredményein és a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) metódus használatán alapul. A munkát az EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) bőrgyógyászati csoportja, a GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network), az EDF (European Dermatology Forum) és a WAO (World Allergy Organization) kezdeményezte és végezte 21 nemzeti és nemzetközi társaság delegáltjaival karöltve. Az irányelv létrehozásában az AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) is részt vett, de nem szerepel befogadó társaságként (lásd Köszönetnyilvánítás). Jelen munka a korábbi EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO irányelv revideált, felújított formája (1, 2).

Az eredeti közlemény hivatkozása: Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FER, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. The EAAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868–887.

A különböző, eddig beazonosított urticaria altípusok sokrétűsége és nagy száma tükrözi növekvő ismereteinket a betegség okainak, kiváltó tényezőinek, valamint a pathogenezisében résztvevő molekuláris és celluláris mechanizmusoknak területén. Jelen irányelv célja, hogy az urticaria naprakész meghatározását és osztályozását nyújtsa, ezáltal elősegítve a különböző központok által nyert eltérő adatok értelmezését az urticaria altípusai mögött húzóó okok, kiváltó tényezők, valamint a terápiára való fogékonyság tekintetében. Továbbá ez az irányelv javaslatokkal szolgál az urticaria ismert altípusainak diagnosztikai és terápiás megközelítéséhez. Az irányelv, mint globális útmutató kidolgozásában a világ minden részéről vettek részt társaságok és szakértők, akik figyelembe vették azt is, hogy a kiváltó okok, az egészségügyi rendszerek, valamint a diagnózis és a terápia elérhetősége országonként eltérő.

## Módszerek

A részletes módszereket, melyeket a 2013-as felülvizsgált és frissített irányelv kifejlesztésében használtunk, beleértve a szakirodalom értékeléseit, a tömörség és az olvashatóság érdekében egy másik tanulmányban publikáljuk. A módszerek rövid összefoglalóját a 2. számú melléklet tartalmazza.

Röviden, mint a bizottság (panel) és a társaságok küldöttségének tagjai, a szerzők előre elkészítették javaslataikat az urticaria meghatározását, osztályozását, diagnózisát és kezelését illetően. Az így nyert tervezet figyelembe vett minden elérhető szakirodalmi bizonyítékot (beleértve a Medline és Embase kereséseket, valamint a 2004 és 2012 közt rendezett nemzetközi allergia kongresszusok összefoglalóinak áttekintését is) és a 2000-ben, 2004-ben és 2008-ban megrendezett első három szimpózium már meglévő konszenzus tanulmányait (1-6). Ezeket a javaslatokat a panel tagjai és a konferencia résztvevői részletesen megvitatták. A konszenzus végül egy strukturált konszenzus konferencia keretében született meg a TED szavazási rendszer használatával. 39 ország urticaria szakemberei gondoskodtak arról, hogy a konszenzus tartalmazza a nézőpontokban megmutatkozó világszerte fennálló regionális különbségeket, valamint későbbi kutatásoknak is alapot nyújtson az urticaria terén a jobb összehasonlíthatóság eléréséhez.



Az irányelv előző verziójában a tanulmányokat már részben a GRADE rendszer használatával értékelték. A GRADE-féle megközelítés alapelve az átláthatóság és egyértelmű, explicit kritériumok biztosítása az evidenciáminőség vizsgálata szempontjából (*ld. 1. táblázat*), valamint az ajánlások erejének minősítése (7-11) a haszon és kockázat alapján.

Evidenciaszintek	GRADE evidenciáminősége
1 <sup>++</sup>	Magas
1 <sup>+</sup>	Közepes
1 <sup>-</sup>	Alacsony
2 <sup>++</sup>	Alacsony
2 <sup>+</sup>	Alacsony
2 <sup>-</sup>	Nagyon alacsony
3	Nagyon alacsony
4	Nagyon alacsony

A GRADE evidenciáminőség alábbi értelmezését használtuk figyelembe véve azt, hogy egy részletesebb értékelés valószínűleg megváltoztatja az evidencia minőségét, és hogy további minőségi kritériumokat is figyelembe kell venni a GRADE alkalmazásakor.

1 <sup>++</sup>	Magas minőségű meta-tanulmányok, RCT-k szisztematikus tanulmánya, vagy RCT-k nagyon alacsony részrehajlási lehetőséggel
1 <sup>+</sup>	Jól végrehajtott meta-tanulmányok, RCT-k szisztematikus tanulmánya, vagy RCT-k alacsony részrehajlási lehetőséggel
1 <sup>-</sup>	Meta-tanulmányok, RCT-k szisztematikus tanulmánya, vagy RCT-k nagy rizikójú részrehajlási lehetőséggel
2 <sup>++</sup>	Eset-kontrollált, vagy kohort vizsgálatok magas minőségű szisztematikus tanulmánya. Magas minőségű eset-kontrollált, vagy kohort vizsgálatok nagyon alacsony részrehajlási lehetőséggel és nagy valószínűségű okozati összefüggéssel
2 <sup>+</sup>	Jól végrehajtott eset-kontrollált, vagy kohort vizsgálatok alacsony részrehajlási lehetőséggel és közepes valószínűségű okozati összefüggéssel
2 <sup>-</sup>	Eset-kontrollált, vagy kohort vizsgálatok magas rizikójú részrehajlási lehetőséggel és szignifikáns rizikóval arra nézve, hogy nincs okozati összefüggés
3	Nem összehasonlító tanulmányok (pl. esetbemutató)
4	Szakértői vélemény

1. táblázat

Evidenciaszintek ellenőrizhető irodalmi források számára  
Az evidenciáminőség meghatározása a 2. módszertani ellenőrző lista alapján történt: SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) RCT (randomizált, kontrollált vizsgálatok)

Ehhez a 2013-as felülvizsgált és frissített irányelvhez a GRADE egy módosított változatát alkalmaztuk. A kérdéseket a panel tagjai vetették fel és a jelentőségükre való tekintettel válogatták ki Delphi szavazással. Az alkalmazott kiválasztási és fogalmazási eljárást, csakúgy, mint az egyéb módszertani részleteket, melyet ezen irányelv felülvizsgálat és frissítés folyamatában állítottunk elő, egy kü-

lön jelentés ismerteti. Röviden összefoglalva, az ajánlások erősségét és a támogató evidenciák minőségét minden ajánlás esetében két, egymástól függetlenül dolgozó értékelő mérte fel. Figyelembe vették a negatív/rizikós dolgokat, pl. mellékhatások (súlyosság alapján osztályozva) és költségek; illetve az előnyöket, mint az urticariás tünetek csökkenése (pl.: UAS7 [UAS, Urticaria Activity Score: Urticaria Aktivitás Mértéke; UAS7: Urticaria Aktivitás Mértéke 7 napon át] az újabb tanulmányok esetében) és az életminőség (Quality of Life, QoL) javulása. Fontos, hogy a GRADE rendszer megenged olyan erős ajánlásokat, melyeket alacsony, vagy nagyon alacsony RCT-k vagy megfigyeléses klinikai vizsgálatok támasztanak alá. Másrészt, gyenge ajánlások alapjait is képezhetik magas minőségű bizonyítékok, ha más tényezők fontosak, pl. egy kezelési lehetőség ára.

Az „ajánlott” kifejezést erős ajánlásoknál, míg a „javasolt” kifejezést gyenge ajánlásoknál használtuk, annak érdekében, hogy ugyanazt a módszertant alkalmazzuk, mint a 2008-as ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) irányelv frissítésekor (10). Ugyanezt a terminológiát tartottuk meg az irányelv azon részeiben, ahol az evidenciák kiértékelése nem történt meg teljes egészében.

A konszenzus konferencia résztvevőinek bemutattuk a dokumentumtervezet ezen változatát és arra kértük őket, hogy vitassák és szavazzák meg, egyetértenek-e az ajánlásokkal és a szöveg egyéb kijelölt részeivel. Csak igen és nem szavazatokot fogadtunk el, ezzel biztosítva az átlátható többségi döntéseket. Olyan kijelentések esetén, melyek az első szavazás során nem kaptak 90% fölötti szavazatot, az ajánlás újra megvitatásra, átfogalmazásra és szavazásra került, majd akkor fogadták el azt, amennyiben a következő szavazásokon legalább 75%-os egyetértést sikerült elérni.

A csoport tagjait érintő érdekellentéteket már a konszenzus konferenciák előtt összegyűjtöttük. Ezeket az Irányító Bizottság értékelt. Minden érdekellentéttel kapcsolatos nyilatkozat megjelent az irányelv online segédanyagaiban, valamint részletezve a módszerekről szóló jelentésben.

## Definíció

Az urticaria olyan betegség melyet csalánkiütések, angioödéma, vagy mindkettő megjelenése jellemez. Az urticariát el kell különíteni minden olyan más klinikai állapottól, melynél csalánkiütés, angioödéma vagy mindkettő tünetként jelenik meg, például prick teszt, anafilaxia, auto-inflammatorikus kórképek, vagy hereditár angioödéma (bradikinin-mediált angioödéma).

## Klinikai megjelenés

Az urticariát csalánkiütések, angioödéma vagy mindkettő hirtelen megjelenése jellemzi.

A csalánkiütés három jellemző tulajdonsággal rendelkezik:

1. Egy változó méretű központi duzzanat (ödéma) jellemzi, melyet szinte minden esetben egy erythemás rész vesz körül (ún. reflex erythema).



2. Viszketéssel, esetenként égő érzéssel jár.
3. Gyors regresszió jellemzi a tüneteket, a bőr általában 1-24 óra alatt visszanyeri normál állapotát. Néha a csalánkiütések még ennél is gyorsabban megszűnnek.

Az angioödémát a következők jellemzik:

1. A dermis alsó részére, illetve a subcutisra lokalizálódó, hirtelen kialakuló, kifejezett erythemas vagy bőrszínű duzzanat, mely gyakran érinti a nyálkahártyák alatti részeket;
2. Esetenként inkább fájdalom, mint viszketés, és gyakori nyálkahártya alatti érintettség jellemzi. Ennek regressziója lassabb, mint a csalánkiütéseké, akár 72 órát is igénybe vehet.

#### Patofiziológiai vonatkozások

Az urticaria egy hízósejt-mediált betegség. Az aktivált hízósejtekből felszabaduló hisztamin valamint egyéb mediátorok, mint például a vérlemezke-aktiváló faktor (PAF) és citokinek, szenzoros idegaktivitást, értágulást és plazma-kiáramlást eredményeznek, valamint egyéb sejtek megjelenését a csalánkiütés területén. Urticaria esetén a hízósejteket aktiváló szignálok nem megfelelően definiáltak, valószínűleg heterogének és sokrétűek. Szövettanilag a csalánkiütéseket a felső vagy a középső dermisben megjelenő ödéma jellemzi, a felső dermális réteg posztkapilláris venuláinak és nyirokereinek dilatációjával. Angioödéma esetén hasonló elváltozások jelennek meg, elsősorban a dermis alsó részében és a subcutisban. A csalánkiütések által érintett bőrben gyakorlatilag mindig megjelennek az endotheliális sejtadhéziós molekulák és a neutrofilekből és/vagy eozinofilekből, valamint makrofágokból és T-sejtekből álló, változó intenzitású kevert gyulladáshoz vezető infiltráció, viszont az urticaria vasculitisre jellemző érfal nekrosis nem látható (12-14). Néhány szerző a hízósejtek számának enyhe-mérsékelt növekedéséről is beszámolt. Késői nyomási urticaria esetén az infiltráció általában a középső-alsó dermisre lokalizálódik. Az urticaria néhány altípusánál az adhéziós molekulák fokozott megjelenését (15) és a megváltozott citokin expressziót láthatjuk a bőr érintetlen részein is (16). Ezek az eredmények kiemelik az urticaria patogenezisének komplex természetét, mely a hisztamin dermális hízósejtekből való felszabadulásán túl számos egyéb jellemzővel rendelkezik (17, 18).

Ezeket az elváltozásokat a legkülönbözőbb gyulladáshoz vezető reakcióknál is láthatjuk, ezért nem specifikusak, és nincs diagnosztikus értékük. Az urticaria különböző altípusaiban használható specifikusabb szövettani biomarker azonosítása kívánatos volna.

#### Az urticariában szenvedő betegek kezelési kimenetelével kapcsolatos megfontolások

##### Életminőség

A betegek kezelési kimenetele fontos tényező az urticaria kezelése során. (19). A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy az urticaria mind az objektív, mind a szub-

jektív jólétre káros hatással van. Például, O'Donnell és mtsai. (20) arra mutattak rá, hogy a krónikus spontán urticariában (CSU) szenvedő betegek egészségügyi állapot mutatói a kozorúér betegségekben szenvedő betegekével vehetőek össze. Továbbá, a CSU-ban szenvedő betegeknél mind az egészségügyi állapot, mind a betegek szubjektív elégedettségi szintje alacsonyabb, mint az egészségeseknél, és a légúti allergiában szenvedőknél (21). Poon és mtsai. (22) egy tanulmányukban az urticaria különböző típusaiban tapasztalható rokkantság mértékét és természetét vizsgálták, melyek nagy eltéréseket mutattak az egészséggel kapcsolatos életminőségi értékekben (Health-Related Quality of Life, HR-QoL) az urticaria különböző alcsoportjaiban. A vizsgálatukban a HR-QoL értékelését általános eszközökkel végezték.

Specifikusan a CSU forma vizsgálatára is validáltak egy QoL kérdőívet, mely magában foglalta a kórképet jellemző fizikai, érzelmi, szociális és gyakorlati szempontokat (23). Ezt az új, Krónikus Urticaria Életminőség Kérdőív (CU-Q2oL) nevű nyomtatványt eredetileg olasz nyelven hozták létre és tesztelték, az előírt eljárásokat szabályosan követve. A CUQ2oL teszt jól megszerkesztett, belső következetességgel, megbízhatósággal és érzékenységgel bíró kérdőív, mely megfelel az érvényességi előírásoknak. A teszt pszichometriai jellemzői alkalmassá teszik azt a CSU egészségre gyakorolt terheinek felmérésére. Mára már német, spanyol, lengyel, török, görög, bolgár, brazil-portugál nyelvekre is lefordították és validálták, valamint jelenleg is folyamatban van további verziók hitelesítése (24-28). Továbbá az angioödémában szenvedő betegeknek egy másik kérdőívük is van (29). Az Angioödéma Életminőség Kérdőív (AE-QoL), mely egy tünet-specifikus QoL eszköz, német nyelven fejlesztették ki (29) és már több nyelvre is lefordították, többek között angolra (USA), spanyolra, franciára, azerire, svédre, magyarra, görögre és lengyelre.

#### Melyik eszköz alkalmazható az urticaria QoL felmérésére?

Mi a validált CU-Q2oL és AE-QoL kérdőíveket ajánljuk az életminőségre gyakorolt változások és a betegségaktivitás felmérésére (erős ajánlás/klinikai konszenzus).

#### Az urticaria osztályozása időtartama, gyakorisága és okai alapján

Az urticaria különböző altípusainak klinikai manifesztációi rendkívül eltérőek lehetnek. Továbbá, egy betegnél akár az urticaria két, vagy több altípusa is fennállhat egyszerre.

Az akut urticariát a csalánkiütések, az angioödéma, vagy mindkét tünet spontán megjelenése jellemzi, mely kevesebb, mint 6 hétig áll fenn. A 2. táblázat a krónikus urticaria altípusainak klinikai alkalmazásra vonatkozó osztályozását mutatja. Ez a felülvizsgált osztályozás a korábbi ellentmondásokat is feloldja, például a fizikai urticariák szintén lehetnek krónikus állapotok, azonban fizikai



kiváltó okaik sajátos természetére való tekintettel korábban külön csoportokba sorolták őket.

Krónikus urticaria altípusok	
<b>Krónikus spontán urticaria</b> Csalánkiütés, angioödéma, vagy mindkettő tüneteivel járó, >6 héten át fennálló, ismert, vagy ismeretlen okból kialakult urticaria	<b>Indukálható urticaria</b> Tünetes dermatographizmus (urticaria factitia) Hideg urticaria (hideg kontakt urticaria) Késői nyomási urticaria Solaris urticaria Meleg urticaria Vibrációs angioödéma Kolinerg urticaria Kontakt urticaria Aquagen urticaria

2. táblázat  
A krónikus urticaria altípusok osztályozása (csalánkiütés, angioödéma, vagy mindkét tünetegyüttes megjelenésével)

Az urticaria pigmentosa (cutan mastocytosis), urticaria vasculitis, auto-inflammatórikus szindrómák (pl. cryopyrin-asszociált periódikus szindrómák vagy Schnitzler-szindróma), valamint a nem-hízósejtes mediátorok által közvetített/indukált angioödéma (pl. bradykinin által közvetített angioödéma) nem tekinthetők az urticaria altípusainak, a jól megkülönböztethető patomechanizmusai miatt, de a 3. táblázat felsorolja ezeket. Csalánkiütések számos szindróma tüneteiként jelenhetnek meg (3. táblázat).

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maculopapuláris cutan mastocytosis (urticaria pigmentosa)</li> <li>- Urticaria vasculitis</li> <li>- Bradykinin-mediált angioödéma (pl. HAE)</li> <li>- Testmozgás-indukált anaphylaxia</li> <li>- Cryopyrin-asszociált periódikus szindróma (CAPS) (urticaria, visszatérő láz, arthralgia, vagy arthritis, szemgyulladás, gyengeség, és fejfájás), familiáris hideg autoinflammatórikus szindróma (FCAS), Muckle-Wells szindróma (MWS), vagy neonatalis multiszisztémás gyulladásoos szindróma (NOMID)</li> <li>- Schnitzler szindróma (visszatérő urticaria és monoklonális gammopathia, visszatérő láz, csont- és izomfájdalmak, arthralgia, vagy arthritis, és lymphadenopathia)</li> <li>- Gleich szindróma (epizódikus angioödéma eosinophiliával)</li> <li>- Wells szindróma (granulomatous dermatitis eosinophiliával)</li> </ul>
--

3. táblázat  
Az urticariákhoz történeti okokból kapcsolható kórképek és szindrómák, melyek csalánkiütés és/vagy angioödéma tüneteivel jelennek meg

### A betegség aktivitásának és hatásának értékelése

Spontán urticaria esetében a betegségaktivitást mind a mindennapi klinikai ellátás, mind a klinikai vizsgálatok során az UAS7 (4. táblázat) segítségével rögzíthetjük, mely egy egységes, egyszerű és validált pontozási rendszer és az irányelvek legújabb verziójában javasoltuk alkalmazását (30).

Pont	Csalánkiütés	Viszketés
0	Nincs	nincs
1	enyhe (<20 csalánkiütés/24h)	enyhe (jelen van, de nem zavaró)
2	közepes (20-50 csalánkiütés/24h)	közepes (zavaró, de a napi aktivitást és az alvást nem befolyásolja)
3	intenzív (>50 csalánkiütés /24h, vagy nagy konfluáló területek)	kifejezett (súlyos viszketés, mely igen zavaró és a napi aktivitást és alvást is befolyásolja)
Összpontszám: 0-6 naponta, mely 1 hét alatt összesen max. 42 pont lehet		

4. táblázat  
UAS7 a betegségaktivitás felmérésére CSU-ban

A jeleket és tüneteket a beteg értékeli, mely különösen értékessé teszi ezt a pontozási rendszert. Az UAS használata megkönnyíti a különböző központok vizsgálati eredményeinek összehasonlítását. Az UAS alapja az urticaria kulcsfontosságú tüneteinek felmérése (csalánkiütés és pruritus). Az UAS alkalmas a betegség aktivitásának értékelésére mind az urticariában szenvedő betegek, mind a kezelőorvosai által. Továbbá ezt a pontozási rendszert széles körben alkalmazzák klinikai vizsgálatok során is, ezért szükséges használatban maradnia az eredmények összehasonlíthatósága érdekében. Mivel az urticaria tüneteinek intenzitása gyakran változik, a betegség általános aktivitása legjobban úgy mérhető, ha a betegeknek a 24-órás, önállóan elvégzett pontozásos módszert javasoljuk napi rendszerességgel néhány napon keresztül. Az UAS7 egy módosított változata is validált, mely során naponta kétszer méri a jeleket és tüneteket (31), de az irányelv szavazása a klasszikus UAS használata mellett döntött, mivel (i) a megelőző 24 órára vonatkozó napi egyszeri mérés torzítást mutathat azoknál a betegeknél, akik elsődlegesen csak éjszakai tüneteket érzékelnek és (ii) szélesebb körben került alkalmazásra, és fontos, hogy világszerte ugyanazt az eszközt használjuk a klinikai vizsgálatokban az eredmények összehasonlíthatósága miatt. Az UAS7-t, amely hét egymást követő nap összesített pontszáma, a rutin klinikai gyakorlatban is alkalmazni lehetne a betegség aktivitásának és kezelésre adott válaszána meghatározására CSU betegeken, valamint néhány olyan betegnél is, akiknél indukálható, vagy fizikai urticaria áll fenn. Az angioödémában szenvedő betegek számára egy új, aktivitást mérő pontozást fejlesztettek ki és validáltak, ez az Angioödéma Aktivitási Index (29). A betegségaktivitás mellett fontos az életminőségre (QoL) gyakorolt hatás is, mind a mindennapi gyakorlatban, mind a klinikai vizsgálatokban.

Fizikai és kolinerg urticariában a betegség súlyosságának meghatározásához a kiváltó faktorok küszöbértékét is meg kell határozni, például kritikus hőmérséklet és stimuláció idejének küszöbértéke hideg által kiváltott urticariában. Ezen küszöbök ismerete mind a beteg, mind a kezelőorvos számára segítséget nyújtanak a betegség aktivitásának és kezelésre adott válaszána meghatározásában.



### A jelenlegi klasszifikációt kell-e alkalmazni urticariában?

A 2013-i évi revideált változat klasszifikációjának alkalmazását ajánljuk (erős ajánlás/klinikai konszenzus).

### A jelenlegi aktivitási pontrendszert (UAS7) kell-e alkalmazni az urticaria súlyosságának meghatározásában?

Az UAS7 alkalmazását ajánljuk a súlyosság értékelésében (erős ajánlás/klinikai konszenzus).

### Az urticaria diagnózisa

Az utolsó két évtizedben sok előrelépés történt az urticaria különböző típusait és altípusait kiváltó okok azonosítását illetően, például CSU esetében (32–33). Többek között leírták az IgE-receptor ellen irányuló funkcionális autoantitestek által közvetített autoimmunitást is magába foglaló autoreaktivitást, az ételekre és gyógyszerekre vonatkozó pszeudoallergiát (nem-allergiás túlérzékenységi reakciók), valamint az akut vagy krónikus fertőzéseket (pl. *Helicobacter pylori* vagy *Anisakis simplex*) (34–44) (5. táblázat). A különböző tanulmányokban azonban jelentős eltérések vannak a kiváltó okok gyakoriságát illetően. A tanulmányok a világban észlelhető regionális különbségeket is tükrözik, például a különböző hagyományos étrendek, valamint a fertőzések prevalenciájának eltéréseit. Ezért fontos emlékezni arra, hogy nem szükséges minden egyes betegnél minden lehetséges kiváltó ok kivizsgálása, és a diagnózis első lépése a beteg kórtörténetének részletes felvétele, az alábbi kérdések figyelembevételével:

1. A betegség kezdete
2. A csalánkiütések gyakorisága/időtartama és a kiváltó tényezők
3. Diurnális variációk
4. Hétvégékkel, szünnapokkal és külföldi utazással kapcsolatos előfordulás
5. A csalánkiütések alakja, mérete és eloszlása
6. Társult angioödéma

7. Az elváltozások mellé társuló szubjektív tünetek, például viszketés, fájdalom
8. Az urticaria és atópia előfordulása a családi és egyéni kórtörténetben
9. Előző vagy fennálló allergiák, fertőzések, belgyógyászati megbetegedések vagy más lehetséges okok
10. Pszichoszomatikus és pszichiátriai megbetegedések
11. Sebészeti implantációk és műtétek során lezajlott események, például helyi érzéstelenítés
12. Gyomor/bélrendszeri problémák
13. Fizikai ingerek és testmozgás szerepe a tünetek kiváltásában
14. Gyógyszerhasználat (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), injekciók, oltások, hormonok, hashajtók, kúpok, fül- és szemcseppek, valamint alternatív gyógymódok)
15. Ételekkel való megfigyelt összefüggések
16. Menstruációs ciklussal való összefüggés
17. Dohányzási szokások (különös tekintettel az illatosított dohányokra és a cannabis használatára)
18. Munkavégzés típusa
19. Hobbik
20. Stressz (stressz és szorongás)
21. Urticariával kapcsolatos életminőségi és érzelmi hatások
22. Korábbi kezelések, és terápiás válaszok
23. Korábbi diagnosztikai eljárások/eredmények

A diagnózis második lépése a beteg fizikális vizsgálata. Ha a kórtörténet indikálja, akkor ennek tartalmaznia kell egy gyógyszerrel, étellel elvégzett diagnosztikus provokációs tesztet, illetve fizikai teszteket.

Minden további diagnosztikai lépés nagyban függ a beteg kórtörténetétől és az urticaria altípus természetétől, ahogy ezt az 1. ábra és az 5. táblázat is összefoglalja.

### Szükségesek-e rutin diagnosztikai mérések akut urticariában?

Nem ajánljuk rutin diagnosztikai vizsgálatok elvégzését akut urticariában (erős ajánlás/klinikai konszenzus).

### Szükségesek-e rutin diagnosztikai mérések krónikus spontán urticariában?

Csak igen korlátozott rutin diagnosztikai mérések elvégzését ajánljuk krónikus spontán urticariában (erős ajánlás/klinikai konszenzus).

Típus	Altípus	Ajánlott rutin diagnosztikai teszt	Kiterjesztett diagnosztika (kórtörténet alapján). Kiváltó okok meghatározása és diff. dg. kórképek kizárására
Spontán urticaria	Akut spontán urticaria	Nincs	Nincs
	Krónikus spontán urticaria	Vérkép, ESR vagy CRP, kiváltó gyógyszer leállítása	Tesztek: (i) infektív betegségek (pl. <i>H. pylori</i> ); (ii) 1-es típusú hiperszenzitivitás; (iii) auto-antitestek; (iv) pajzsmirigy hormonok és autoantitestek; (v) fizikális bőrtesztek; (vi) 3 hét pseudoallergén-mentes diéta; (vii) triptáz; (viii) autológ szérum bőr teszt; (ix) biopszia
Indukált urticaria	Hideg urticaria	Hideg provokáció és küszöb meghatározása (jégkocka, hideg víz, hideg levegő)	Vérkép, ESR vagy CRP, cryoproteinek, egyéb betegség különösen infekció kizárása
	Késői nyomási urticaria	Nyomási teszt és küszöb	Nincs
	Meleg urticaria	Meleg provokáció és küszöb	Nincs
	Solaris urticaria	UV és látható fény hullámhossz és küszöb	Fény okozta dermatosisok kizárása
	Factitia	Dermographizmus és küszöb teszt (dermografométer)	Vérkép, ESR vagy CRP
	Vibrációs angioödéma	Teszt (Vortex)	Nincs
	Aquagen urticaria	Testhőmérsékletű nedves kendő 20 percig a bőrre	Nincs
	Kolinerg urticaria	Kolinerg urticaria	Testmozgás és forró fürdő Nincs
	Kontakt urticaria	Bőrtesztek (pl. prick teszt)	Nincs

ESR: vörösvértest sülledés; CRP: C-reaktív protein

5. táblázat

Ajánlott diagnosztikai tesztek gyakori urticaria altípusokban



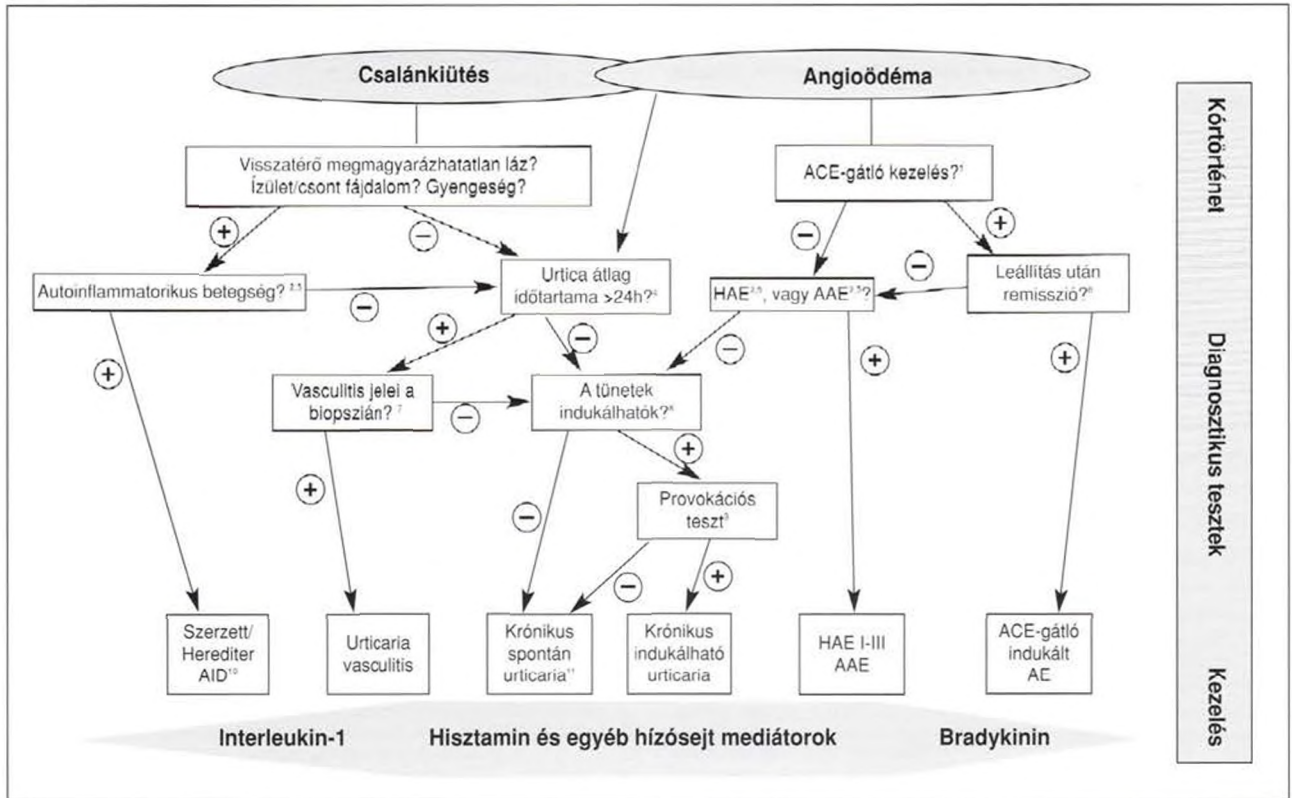
**Szükségesek-e kiterjesztett diagnosztikai mérések krónikus spontán urticariában?**

Csak igen korlátozott kiterjesztett diagnosztikai mérések elvégzését ajánljuk krónikus spontán urticariában (erős ajánlás/klinikai konszenzus).

**Szükségesek-e rutin diagnosztikai mérések indukálható, nem-spontán urticaria altípusokban?**

Csak igen korlátozott rutin diagnosztikai mérések elvégzését ajánljuk a kiváltó faktorok küszöbértékének meghatározására indukálható urticaria altípusokban (erős ajánlás/klinikai konszenzus).

Az intenzív és költséges általános szűrési programok végzése az urticaria okainak felderítésére erősen ellenjavallt. A következő tényezőket csakis a beteg kórtörténete alapján vizsgálhatjuk: A CSU hátterében csak ritkán állhat 1-es típusú allergia azon betegeknél, akiknél naponta, vagy majdnem mindennap jelentkeznek tünetek, de ugyanez intermittáló tünetekkel jelentkező CSU betegeknél megfontolandó. Ezzel ellentétben nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel, élelmiszerekkel, vagy élelmiszer-adalékanyagokkal szemben kialakult pszeudoallergiás (nem-allergiás túlérzékenységi) reakcióknak a szerepe valószínűbb a mindennapos tünetekkel jelentkező CSU betegeknél. A diagnózist egy könnyen követhető étrendi protokollra lehet alapozni (ld. több nyelven elérhető betegájékoztató oldal: <http://www.ecarf.org/>).



1. ábra

Ajánlott diagnosztikus algoritmus urticariában. Diagnosztikus algoritmus csalánkiütés, angioödéma vagy mindkét tünettel jelentkező betegeknél. AAE, szerzett angioödéma C1-inhibitor hiánya miatt; ACE-gátló, angiotenzin-konvertáz enzim gátló; AE, angioödéma; AH, antihisztamin; AID, autoinflammatorikus betegség; HAE, hereditár angioödéma; IL-1, interleukin-1. <sup>1</sup>Egyéb (új) gyógyszerek is indukálhatnak bradykinin-közvetített angioödémát. <sup>2</sup>A betegektől részletes családi anamnézis szükséges, és hogy mely életkorban kezdődött a betegség. <sup>3</sup>Emelkedett gyulladásos markerek (C-reaktív protein, vörösvértest süllyedés) keresése, felnőtteknél paraproteinemia vizsgálata, neutrofil-gazdag infiltráció bőrbioopszia során, génmutáció analízis örökletes periodikus láz szindrómák esetében (pl. cryopyrinhez kapcsolódó időszakos szindróma) javasolt, ha fennállásuk erősen gyanítható. <sup>4</sup>A betegektől meg kell kérdezni: „Mennyi ideig mutatkoznak a csalánkiütések önön?” <sup>5</sup>Komplement C4, C1-INH szintek és funkciók vizsgálata; ezen felül C1q és C1-INH antitestek vizsgálata, ha fennáll az AAE gyanúja; génmutációs analízist kell készíteni, ha a betegen korábban végzett vizsgálatok jelentéktelennek bizonyultak, de a kórtörténet az örökletes angioödéma fennállását sugallja. <sup>6</sup>Várjunk 6 hónapot a remisszióra; további C1-inhibitor hiányra irányuló diagnosztikai tesztek csak akkor kell elvégezni, ha a beteg családi kórtörténete örökletes angioödémát sejtet. <sup>7</sup>Mutatja-e az elváltozás területéről nyert bőrbioopszia a papillaris és retikuláris dermiszben kisebb erek sérülését és/vagy perivaszkuláris és intersticiális fibrinoid lerakódásokat, melyek urticaria vasculitisre utalhatnak? A beteget meg kell kérdezni: „Elő tudja idézni a csalánkiütéseket?” <sup>8</sup>Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténete indukálható urticariára utal, standardizált provokációs vizsgálat végzendő a nemzetközi konszenzus ajánlásai szerint (45). <sup>9</sup>A szerzett autoinflammatorikus szindrómák (AIDs) magukba foglalják a Schnitzler-szindrómát, a szisztémásan fellépő juvenilis idiopátiás arthritist (sJIA) és a felnőttkori Still-betegséget (AOSD). Az örökletes AID-k magukba foglalják a cryopyrin asszociált periodikus szindrómát (CAPS), a familiáris hideg autoinflammatorikus szindrómát (FCAS), a Muckle-Wells-szindrómát (MWS), valamint az újszülött korban fellépő multiszisztémás gyulladásos betegséget (NOMID), ritkábban a hyper-IgD-szindrómát (HIDS), és a tumor nekrosis faktor receptor-alfa-asszociált periodikus szindrómát (TRAPS). <sup>10</sup>Néhány ritka esetben a visszatérő angioödéma hátterében sem hízósejt-mediált, sem bradykinin-mediált folyamatok nem mutathatók ki, és a pathomechanizmus ismeretlen marad. Ezeket a ritka kórképeket néhányán „idiopátiás angioödémának” hívják.



A CSU hátterében a bakteriális, vírusos, parazita vagy gombás fertőzések, például *H. pylori*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Hepatitis vírus*, *Norovirus*, *Parvovirus B19*, *Anisakis simplex*, *Entamoeba spp.*, *Blastocystis spp.* is állhatnak. A fertőző betegségek gyakorisága és relevanciája eltérő a különböző betegcsoportok és különböző földrajzi régiók szerint. Például az *Anisakis simplex*, egy tengeri halakban előforduló nematóda, a világnak csak azon részein játszhat szerepet a recurráló akut spontán urticaria lehetséges okai között, ahol gyakran fogyasztanak nyers halat (46). A *H. pylori*, fogászati vagy fül-orr-gégészeti fertőzések jelentősége is változhat az egyes betegcsoportokban. Mindent összevetve további kutatás szükséges ahhoz, hogy határozott ajánlásokat tehessünk a fertőzések urticariában játszott szerepéről.

A rosszindulatú daganatok rutinszerű szűrése az urticaria okainak kiderítésére nem ajánlott, habár meg kell jegyezni, hogy Tajvanon kissé emelkedett prevalenciáról számoltak be (47), ám nincs elegendő bizonyíték az urticaria és a daganatos betegségek közötti ok-okozati kapcsolatra. A rosszindulatú elváltozások kizárása azonban indokolt azokban az esetekben, ahol a beteg kórtörténete erre enged következtetni (pl. hirtelen testsúlycsökkenés).

Jelenleg, az egyetlen általánosan elérhető vizsgálat az IgE, illetve FcεR1 (nagy affinitású receptor) ellenes autoantitestek szűrése egy nem-specifikus szűrővizsgálat, az autológ szérumból készített ASST), amely bármely típusú szérumból készített hisztamin-felszabadító faktor jelenlétét kimutatja, nemcsak az autoantitestekét. Néhány országban a basophil-kibocsátási vizsgálat is rendelkezésre áll és használható. Az általános tapasztalat az, beleértve a panelét is, hogy az egészséges kontrollok és CSU nélküli betegek nem mutatnak gyulladási hyperaemiás csalárgöb formájában megjelenő pozitív ASST választ (48–60). A legtöbb korábban publikált tanulmánnyal ellentétben, egyes vizsgálatok a pozitív ASST reaktivitás magas prevalenciáját mutatták az allergiás, vagy nem-allergiás légúti tüneteket mutató felnőttek 30–50%-ában, és a gyermek populáció 80%-ában (53–56, 61). Két ilyen tanulmányban az egészséges egyének 40–45%-a szintén pozitív ASST-t mutatott, bár a pozitív meghatározására használt kritériumokat azokból a kritériumokból vették át, melyeket csak CSU esetében validáltak. Ezeknek az eltéréseknek nem tisztázott a jelentőségük. Az ASST-t a lehető legnagyobb elővigyázatossággal kell elvégezni, mivel fertőzések terjedhetnek, amennyiben a beteget tévedésből egy másik beteg szérumával injektózzuk be. Egy kifinomultabb laboratóriumi vizsgálat a basophilekből történő *in vitro* hisztamin felszabadulást méri. A témát még mélyebben egy önálló EAACI/GA<sup>3</sup>LEN tanulmányban tárták fel (62).

További tesztek, például az antinukleáris antitest vizsgálata elvégezhető, ha a beteg kórtörténete ennek jelentőségére utal. Újabb bizonyítékok emelkedett D-dimer szintet mutattak néhány CSU betegben, akik antikoaguláns kezelésre reagáltak egy nem-kontrollált kísérleti kutatás során (63). Ez további információkkal szolgálhat régebbi

tanulmányokhoz, ahol az anikoaguláns alternatív terápia használatát írták le, de ennek a jelentősége továbbra sem tisztázott.

Fizikai urticaria esetén, a rutin diagnózis fő célja az altípus beazonosítása, valamint a kiváltó küszöbértékek meghatározása, mely a megfelelő fizikai stimulációs vizsgálatokkal történik. Ez utóbbi azért fontos, mert lehetővé teszi a betegség súlyosságának, valamint terápiára adott válaszára felmérését. A fizikai urticaria legtöbb típusára vonatkozóan nem léteznek validált provokációs vizsgálati eszközök. A kivételek közé tartozik a hideg urticaria, amelynél elérhető a Peltier provokációs műszer (Temp-Test<sup>®</sup>) (64, 65), valamint a szimptomás dermatografizmus (urticaria factitia), ahol dermatografométerek alkalmazhatók (66) és a késői nyomási urticaria (67). Más fizikai urticariák vagy kolinerg urticaria esetén, súlyozott provokációs vizsgálatok végezhetők (például kolinerg urticaria esetén ergométeres provokáció), melyek egyedi standardizálása az egyes rendelőkhöz szükséges ahhoz, hogy lehetővé tegye a betegség aktivitásának eltérő időpontokban történő mérését és összehasonlítását ugyanazon beteg esetében. Végül, a kontakt urticariát bőrpróbákkal kell alátámasztani, például prick teszttel (68).

Néhány aktív CSU-ban szenvedő betegben több kutatócsoport basopeniát talált, valamint, a basophilek anti-IgE-re csökkent IgE-receptor-mediált hisztamin felszabadulást mutattak. A bőrléziókban, valamint a nem-lézionális bőrben is kimutathatók a basophilek CSU-ban szenvedő betegekben. A CSU remissziója során a vér basophil-száma, valamint az IgE receptor által kiváltott hisztamin válasz emelkedik (69, 70). Ez a megállapítás azonban további kutatást igényel a jövőben, és jelenleg nem vezet diagnosztikai ajánlásokhoz. Meg kell jegyezni azonban, hogy a vércép alacsony basophil-száma esetén nem kell további diagnosztikai eljárásokat végezni.

### Diagnózis gyermekek esetén

Az urticaria bármely korcsoportban előfordulhat. Az akut spontán urticaria gyakori csecsemők és kisgyermekes esetekben, különösen atópiás betegségekben szenvedőknél. Például a 18 hónapos EPAAC tanulmány során, a placebo-kezelt gyermekek 42%-ánál tapasztalták. A kiváltó tényezők közt volt az akut vírusfertőzés (gyakrabban, mint idősebb gyermekek, vagy felnőttek esetében), vagy olyan élelmiszerek fogyasztása, mint a tej, tojás vagy mogyoró, melyekre a gyermekek szenzitizáltak voltak. Ezekben a fiatal betegekben az étel által indukált, generalizált akut urticaria gyakran az anaphylaxia előjele. Ezért kivizsgálásuk fontos a kórtörténetük alapján feltételezett élelmiszerekkel, annak érdekében, hogy megerősítsék a specifikus élelmiszert, mint trigger, és annak kerülésével megelőzhető legyen a későbbi epizódok kialakulása.

A CSU kiváltó okai nem különböznek gyermekek és felnőttek esetében. Általában kijelenthető, hogy gyermekek esetében további epidemiológiai vizsgálatok szükségesek. Azonban, egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy az urticaria kiváltó okai között lévő különbségek gyermekek és



felnőttek esetében kicsik, jelezve, hogy a diagnosztikai megközelítésnek ugyanannak kell lennie gyerekeknél is, mint felnőttek esetén (71-73), kivéve esetleg a csecsemőknél (74). Ugyanakkor úgy tűnik, hogy néhány kiváltó ok gyakoriságában különbségek mutatkoznak (75).

### Az urticaria kezelése

#### Alapvető szempontok

1. Az urticaria (kivéve az akut urticaria) egy krónikus állapot, melynek során részben ismeretlen ingerek hatására a hízósejtek kibocsátják mediátoraikat, és ennek eredményeként kisebb (csalánkiütés), vagy nagyobb és mélyebb (angioödéma) ödémák keletkeznek a bőrben. Míg a különféle altípusok besorolása fontos a különböző diagnosztikai megközelítések szempontjából, a terápiás megközelítés egyetemes, és ugyanazokon az elveken alapszik, mint az allergológia más hízósejt-függő betegségei esetén: (i) a kiváltó ok, vagy trigger/stimulus megszüntetése, vagy kerülése, (ii) tüneti gyógyszeres kezelés a hízósejt mediátorok felszabadulásának és/vagy ezen mediátorok célszervet érő hatásának csökkentésével és (iii) tolerancia indukálása.
2. Az allergia és immunológia területén jelenlévő hízósejt-függő betegségek (NB. az allergia és immunológia nem csak a közvetlen IgE-függő allergiás reakciókat fedli le) közös jellemzője, hogy az alapbetegség krónikus. A tünetek súlyossága, valamint a tüneteket provokáló, illetve állandósító stimulus vagy stimulusok természete és terjedelme betegről betegre változhat. Ily módon, egy fűpollen- vagy mogyoróallergiás beteg allergiája tünetmentes, míg nem lép kapcsolatba a stimulussal, valamint egy hideg allergiában szenvedő beteg is tünetmentes lehet meleg éghajlaton, azonban egyikük sem egészséges. Ezeket a variációkat is figyelembe kell venni a kezeléskor. Az urticaria kezelése esetén, csakúgy, mint más allergiás vagy immunológiai betegségekben, egy algoritmus szükséges ahhoz, hogy egyrészt a betegek többségénél jelentkező könnyen-kezelhető tüneteket ellássa, másrészt kezelje azokat, akik terápiarezisztenciát mutatnak. Azt is figyelembe kell venni, hogy az algoritmuson belül a kezelés szükségessége időről időre változhat (dózis emelése – dózis csökkentése). Ez összhangban van az allergia és immunológia más területeinek súlyossági szempontjaival (76, 77).
3. Az akut urticaria minden más típustól különbözik, mivel spontán gyógyulhat. A kezelés rendszerint a tünetek enyhítésére összpontosít.

#### **Szükséges-e az alkalmazott kezelésnek teljes tünetmentességet elérni urticariában?**

Teljes tünetmentesség elérését ajánljuk urticariában amennyire biztonságosan lehetséges (erős ajánlás/klinikai konszenzus a WHO konstitúcióját követve együtt az ENSZ kartájával).

#### *A stimulus azonosítása és megszüntetése/elkerülése.*

E terápiás megközelítés használatának alapvető előfeltétele egy pontos diagnózis. Az urticaria okának beazonosítása ugyanakkor a legtöbb esetben nem egyszerű; például, a fertőzés lehet ok, súlyosbító faktor, vagy különálló jelenség is.

Ha a gyanús ágens eliminációját követően remisszió következik be, akkor is csak a tünetek dupla-vak provokációs teszt során történő visszatérése nyújt döntő bizonyítékot annak kiváltó természetéről, ugyanis az urticaria spontán remissziója véletlenszerűen is megtörténhet a kiváltó ok, vagy inger megszűnésével párhuzamosan, de nem annak eredményeként.

#### *Gyógyszerek.*

Amikor ilyen ágenseket gyanítanak a diagnózis felállítása során, azokat teljes mértékben el kell hagyni, vagy amennyiben elengedhetetlenül fontosak, más osztályú gyógyszerekkel kell helyettesíteni. Nem allergiás túlérzékenységi reakciókat kiváltó gyógyszerek (a prototípusuk a NSAID) nem csak kiválthatják, de súlyosbíthatják is a már meglévő CSU-t (78), így az utóbbi esetben a megszüntetés csak a tünetek javulását okozza néhány páciens esetében.

#### *Fizikai stimulusok.*

Bár kívánatos a fizikai stimulusok kerülése a fizikai urticaria kezelésében, mégis nem mindig egyszerű. Az adott stimulus fizikai tulajdonságairól közölt részletes információ elegendő ismeretet kell, hogy biztosítson a beteg számára ahhoz, hogy felismerje és kontrollálja az őt érő expozíciót a mindennapi életben. Ezért fontos például késői nyomási urticaria/angioödéma és tüneti dermatografizmus/urticaria factitia esetén rámutatni arra, hogy a nyomást egy területre nehezedő erőként definiáljuk, így már az olyan egyszerű lépések, mint a nehéz táskák füleinek kiszélesítése nyomási urticaria esetén, vagy a súrlódás csökkentése tüneti dermatografizmus/urticaria factitia esetén, segíthetnek a tünetek megelőzésében. Hasonlóan kell gondolkozni hideg urticaria esetén, ahol a hideg szél hűtési faktorának hatását kell észben tartani. Solaris urticaria esetén, a kiváltó hullámhosszak pontos tartományának beazonosítása fontos lehet a napfényvédők, vagy UV-A szűrővel rendelkező mesterséges fényforrások kiválasztásakor. Azonban, sok betegnél a releváns fizikai küszöb alacsony és a tünetek teljes elkerülése gyakorlatilag lehetetlen. A súlyos urticaria factitiát néha összekeverik a CSU-val, mert még ott is látszólag spontán kiütések figyelhetők meg, ahol a lenge ruházat érinti a bőrt, vagy a beteg véletlenszerű vakarása is könnyen előidézhethet kiütéseket az adott területen.

#### *A fertőző ágensek felszámolása és a gyulladós folyamatok kezelése.*

A fizikai urticariával ellentétben, ahol együtt előforduló, a betegséget potenciálisan fenntartó faktorok csak alkalmanként találhatók meg hideg urticariában, vagy urticaria factitiában, a CSU gyakran társul különféle gyulla-



dásos vagy fertőző betegséggel. Ez néhány esetben szignifikánsnak tekinthető, de egyes tanulmányok ellentmondó eredményeket mutatnak, és módszertani hiányosságokkal bírnak. Ezek a fertőzések, melyeket megfelelően kell kezelni, magukban foglalják a gyomor-bél traktus fertőzéseit, például a *H. pylori*-t (még akkor is, ha az urticariával való társulás nem egyértelmű az egyes betegeknel, és egy metaanalízis összességében alacsony evidenciaszintet mutatott a terápia tekintetében (79); a *H. pylori* fertőzést eliminálni kell, mert gyomorrák megjelenésével is asszociáltak), vagy a nasopharynx bakteriális fertőzéseit (41, 80-83). Azokat a bélparazitákat is eliminálni kell, melyek a CSU ritka lehetséges okozói közé tartoznak a fejlett ipari országokban (84). A múltban a bélrendszeri candidiasis-t a CSU egyik rendkívül fontos kiváltó okának tekintették (85), azonban az újabb eredmények nem támasztják alá szignifikáns oki szerepét. Eltekintve a fertőző betegségek-től, a közelmúltban egyéb diverz betegségek krónikus gyulladási folyamatait azonosították a CSU potenciális okaként. Ez különösen vonatkozik a gastritis, reflux oesophagitis, vagy az epehólyag/epevezeték gyulladására (37, 86). Azonban, hasonlóan a fertőzésekhez, nem könnyű felismerni, hogy vajon ezek bármelyike releváns oki tényezőnek tekinthető-e CSU-ban.

#### *Funkcionális autoantitestek csökkentése.*

Még mindig kevés tapasztalat áll rendelkezésre a CSU-ban lévő funkcionális antitesteket direkt módon csökkentő plazmaferézis kezeléséről, melyről kimutatták, hogy ideiglenes javulást idézett elő egyedi, súlyosan érintett betegek esetében (87). A magas költségek miatt ez a terápia olyan autoantitest-pozitív CSU betegek számára javasolt, akik a többi kezelési forma egyikére sem reagálnak.

#### *Diétás kezelés.*

IgE-mediált ételallergia ritkán válik a CSU kiváltó okává (36, 37). Ha azonosítják, a meghatározott ételallergéneket amennyire csak lehetséges, el kell hagyni. A CSU betegek egy alcsoportjában pseudoallergiás reakciókat (nem-IgE-mediált túlérzékenységi reakciókat) figyeltek meg a természetben előforduló étel-összetevőkre, valamint néhány esetben élelmiszer-adalékanyagokra (36, 37, 88-90). Az irányelv utolsó változata óta a javasolt pseudoallergén-mentes étrendet sikeresen tesztelték különböző országokban (91).

A gyógyszerekhez hasonlóan a pseudoallergének egyszerre válthatják ki és súlyosbíthatják a CSU-t (92). Ezekben az esetekben olyan étrendet kell összeállítani és hosszan fenntartani (legalább 3-6 hónap), amely csak kis mennyiségben tartalmaz természetes- és mesterséges ételpseudoallergént. Hangsúlyozni kell, hogy az I-típusú allergének kerülésének hatására 24-48 órán belül megszűnnek az urticaria tünetei, amennyiben a releváns allergéneket gyorsan eliminálták, míg pseudoallergia esetében, az étrendet gyakran minimum 3 hétig kell fenntartani, mielőtt jótékony hatások figyelhetők meg. A hivatkozások között megtalálhatóak az étrend kontrollálásával kapcsolatos részletes információk. Ugyanakkor meg kell jegyezni,

hogy a siker aránya jelentősen eltérhet az ételekben és a táplálkozási szokásokban mutatkozó regionális különbségek miatt. További kutatásokra van szükség az élelmiszerek urticariát okozó hatását illetően, különösen azokon a területeken, ahol a mindennapi étrend jelentősen eltér a Nyugat-Európában megszokottól.

#### **Szükséges-e a betegeknek bizonyított allergén szenzitizáció esetén (pozitív specifikus IgE/bőr prick teszt) az adott ételek kerülése?**

Azt ajánljuk, hogyha a betegeknek specifikus IgE eredményen alapuló szenzitizációja ismert egy ételre, csak akkor szükséges azt az ételt kerülnie, ha megfelelő bizonyíték (pl. kettős-vak orális provokációs teszt, vagy egyértelműen pozitív kórtörténet) áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a szenzitizáció releváns az urticaria kialakulásában (erős ajánlás/magas evidenciaszint).

#### **Hasznos-e a pseudoallergén-mentes diéta a krónikus spontán urticaria kiterjesztett diagnosztikus eszközeiben?**

A pseudoallergén-mentes diétát (nem-allergiás hiperszenzitív reakciók) a krónikus spontán urticaria kiterjesztett diagnosztikus eszközeiben csak azoknak a betegeknek ajánljuk, akiknek minden nap, vagy csaknem naponta vannak tüneteik (erős ajánlás/erős-minőségű evidencia).

#### *Tolerancia indukálása*

Tolerancia indukálása hasznos lehet az urticaria egyes altípusainál. Ilyenek például a hideg urticaria, kolinerg urticaria és a solaris urticaria, ahol még a 3 napon belüli UV-A gyors-terápia is hatékonyan bizonyult (93). Azonban, a tolerancia indukció csak néhány napig tart; ezért állandó, küszöbértéken tartott napi expozíció szükséges a stimulusból, mely például, hideg fürdők esetén, gyakran nem elfogadható a betegek körében.

#### *Tüneti gyógyszeres kezelés*

A fő terápiás lehetőség azonban, megcélözva a tünetek enyhítését, a hiszósajt mediátorok (például a hisztamin, PAF és egyéb mediátorok) hatásának csökkentése a célszerveken. Az urticaria sok tünetét elsősorban a hisztamin endotél sejteken (csalánkiütés), valamint szenzoros idegeken (neurogén flare, pruritus) található H1-receptorokon keresztül való működése közvetíti. Így a H1-antihisztaminokkal való folyamatos kezelés elsődleges fontosságú az urticaria terápiajában (biztonságossági adatok a többéves, folyamatos használatra vonatkozóan rendelkezésre állnak). A H1-antihisztaminok folyamatos használatát krónikus urticaria esetén nemcsak a klinikai vizsgálatok eredményei támasztják alá (94, 95), hanem a gyógyszerek hatásmechanizmusa is. Ezek a gyógyszerek inverz agonisták, melyek nagy affinitással kötődnek az inaktív állapotban lévő hisztamin H1-receptorhoz és ebben a konformációban stabilizálják azt, eltolva az egyensúlyt az inaktív állapot felé.



Azonban bizonyos esetekben, különösen CSU-ban, egyéb hízósejt mediátorok (PAF, leukotriének, citokinek) is szerepet játszanak, és egy markáns sejtbeszűrődés figyelhető meg, beleértve a basophileket, limfocitákat és eozinofileket (96). Ezek jól reagálhatnak egy rövid kortikoszteroid kezelésre, azonban viszonylag refrakterek lehetnek az antihisztamin terápiára.

Az antihisztaminok az 1950-es évek óta elérhetőek az urticaria kezelésében. Azonban a régebbi, első generációs antihisztaminok akár 12 óránál is tovább tartó antikolinerg és szedatív hatást fejtenek ki a központi idegrendszerre (CNS), míg az antipruritus hatások csak 4-6 óráig tartanak. Következésképpen számos, pl. alkohollal és központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel (például a fájdalomcsillapítók, altatók, nyugtatók, és hangulatjavító gyógyszerek) történő kölcsönhatását írták le ezen szedatív antihisztaminoknak. Továbbá, az első generációs antihisztaminok zavarhatják a gyors szemmozgású (REM) alvást, valamint hatással lehetnek a tanulásra és a teljesítményre is. A legutóbbi GA<sup>2</sup>LEN tanulmány (97) erősen ellenjavallja az első generációs antihisztaminok használatát allergia esetén felnőtteknek és különösképpen gyerekeknek. Ezt a nézetet osztja az Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) WHO irányelv is (98). Ezért a jelen irányelvben is ellenjavalljuk a szedatív antihisztaminok első vonalbeli szerekként való használatát a krónikus urticaria kezelésében, kivéve a világ azon ritka helyeit, ahol a modern, második generációs antihisztaminok nem elérhetőek. Ez az ajánlás erős evidenciákon alapul a régi szedatív antihisztaminok potenciálisan súlyos mellékhatásait illetően (halálos túladagolásokról számoltak be), valamint a modern, második generációs antihisztaminok világszerte alacsony áron való elérhetőségét illetően, mely szerek nemcsak híján vannak e mellékhatásoknak, de hatékonyságuk és hatástartamuk egyaránt magasabb. Az első generációs H1-antihisztaminok mellékhatásai a prometazin, a difenhidramin, a ketotifen és a klórfeniramin esetében a legjellegzetesebbek, és jól ismertek. Áthatolnak a vér-agy gáton, kötődnek a H1-receptorokhoz a központi idegrendszerben, és interferálnak a hisztamin neurotranszmitter hatásaival. Pozitron emissziós tomográfia tanulmányok dokumentálták az emberi agyba való bejutásukat, és új standardot hoztak létre, amelyben a CNS H1-receptor kihasználtsága közvetlenül összefüggésbe hozható a központi idegrendszer funkciójára gyakorolt hatásukkal (99). A mellékhatás különösen összetett munkavégzés (multitasking) és komplex szenzomotoros feladatok ellátása esetén jelentős, mint pl. a vezetés.

A régi első generációs H1-antihisztaminok különös aggodalomra adnak okot az időseknél, akiknél megnövelik a kognitív károsodás, a figyelmetlenség, a zavaros beszéd, a módosult tudat és az elesések rizikóját. Az urticaria kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a difenhidramin, a hidroxizin és a doxepin, dózisaik masszívnak számítanak az insomnia kezelésére hatékonyan alkalmazott adagoláshoz képest (szedáció előidézése), például a 3 mg-os doxepin.

A modern második generációs antihisztaminok kifejlesztése olyan gyógyszerekhez vezetett, melyek csak minimálisan vagy egyáltalán nem szedatívok, és az antikolinerg hatásoktól mentesek. Azonban a modern második generációs gyógyszerek 2 korai formájának, a sztemizolnak és a terfenadinnak, melyek alapvetően pro-gyógyszerek és májon keresztüli metabolizáció során váltak teljesen aktívvá, kardiotoxikus hatásai voltak, amikor a metabolizmusukat gátolta az együttesen adott ketokonazol vagy eritromicin. Ez a két gyógyszer a legtöbb országban már nem elérhető és használatukat nem ajánljuk.

Az újabb modern második generációs antihisztaminok kifejlesztésével, mint a cetirizin (hidroxizin metabolitja), loratadin, és fexofenadin, melyek közül néhány főleg a korábbi szedatív antihisztaminok nem szedatív metabolitja, további, a gyógyszerbiztonságot is figyelembe vevő fejlődést értek el. Nemrégiben az akrivasztin, az azelastin, a bepotastine, a bilastine, a dezloratadin, a loratadin aktív metabolitja, az ebasztin, az epinasztin, a levocetirizine, mely a cetirizin aktív enantiomerje, a mequitazine, a mizolasztin, az olopatadin és a rupatadine (99) is felkerült a modern második generációs antihisztaminok listájára. Ezen antihisztaminok közül sokat még nem tanulmányoztak urticariában, és jelentős klinikai különbségek vannak közöttük. Csupán hetet (cetirizin, dezloratadin, fexofenadin, levocetirizine, loratadin, rupatadine és bilastine) vizsgáltak meg részletesen urticariában. Mindent összevetve, a modern második generációs antihisztaminokat kell az urticaria elsővonalbeli tüneti kezelésénél figyelembe venni, jó biztonságossági profiljuk miatt. Azonban nagyrészt hiányoznak a korszerű, jól megtervezett klinikai vizsgálatok, melyek a modern, második generációs H1-antihisztaminok hatékonyságát és biztonságosságát hasonlítják össze krónikus spontán urticariában.

#### **Előnyt élveznek-e a modern második generációs H1-antihisztaminok az első generációs H1-antihisztaminokhoz képest az urticaria kezelésében?**

Azt ajánljuk, hogy a modern második generációs H1-antihisztaminok élvezzenek előnyt az első generációs H1-antihisztaminokhoz képest az urticaria kezelésében (erős ajánlás/magas evidenciaszint).

#### **A modern második generációs H1-antihisztaminok-e az elsődlegesen választandó szerek urticaria kezelésében és előnyt élveznek-e bármely törzskönyvezett gyógyszerhez viszonyítva?**

Azt ajánljuk, hogy a modern második generációs H1-antihisztaminok legyenek az urticaria kezelésében az elsődlegesen választandó szerek (erős ajánlás/magas evidenciaszint).

Számos tanulmány beszámol a nagyobb dózisban adagolt antihisztaminok individuálisan tapasztalt előnyeiről (100-102), alátámasztva korábbi tanulmányokat, melyek ugyanerre a következtetésre jutottak első generációs antihisztaminok alkalmazásával (103, 104). Olyan vizsgálá-



tokban igazolták ezt, ahol legfeljebb az ajánlott dózis négyszeresét használták bilastine, cetirizin, dezloratadin, levocetirizin, fexofenadin és rupatadin esetében (100, 101, 105–107).

Továbbá, egy új tanulmány a betegek többségénél megmutatta a dezloratadin és a levocetirizin alkalmazásának előnyeit az ajánlott dózis négyszeresét használva (105).

Összefoglalva, ezek a tanulmányok azt sugallják, hogy a legtöbb, urticariában szenvedő, az egyszeri dózissal nem reagáló beteg profitálhat az antihisztaminok dózisának növeléséből. A modern második generációs antihisztaminok az előírt adagolásban alkalmazva az urticaria elsővonalbeli kezelésére szolgálnak, és ezen adagok növelése második vonalbeli kezelésnek számít (2. ábra).

**Alkalmazható-e a modern második generációs H1-antihisztaminok dózisának 4-szeres emelése a második vonalban és előnyt élveznek-e más kezelésekhez képest az urticaria kezelésében?**

Ajánljuk a modern második generációs H1-antihisztaminok 4-szeres dózisának kipróbálását, mint második vonalbeli szert a kezelés algoritmusában.

**Folyamatosan kell-e szedni a modern második generációs H1-antihisztaminokat, vagy csak akkor, ha szükséges?**

Azt ajánljuk, hogy a modern második generációs H1-antihisztaminokat inkább folyamatosan alkalmazzák a legalacsonyabb szükséges dózisban, mint csak szükség esetén (erős ajánlás/magas evidenciaszint).

**Lehet-e a különböző H1-antihisztaminokat egy időben alkalmazni?**

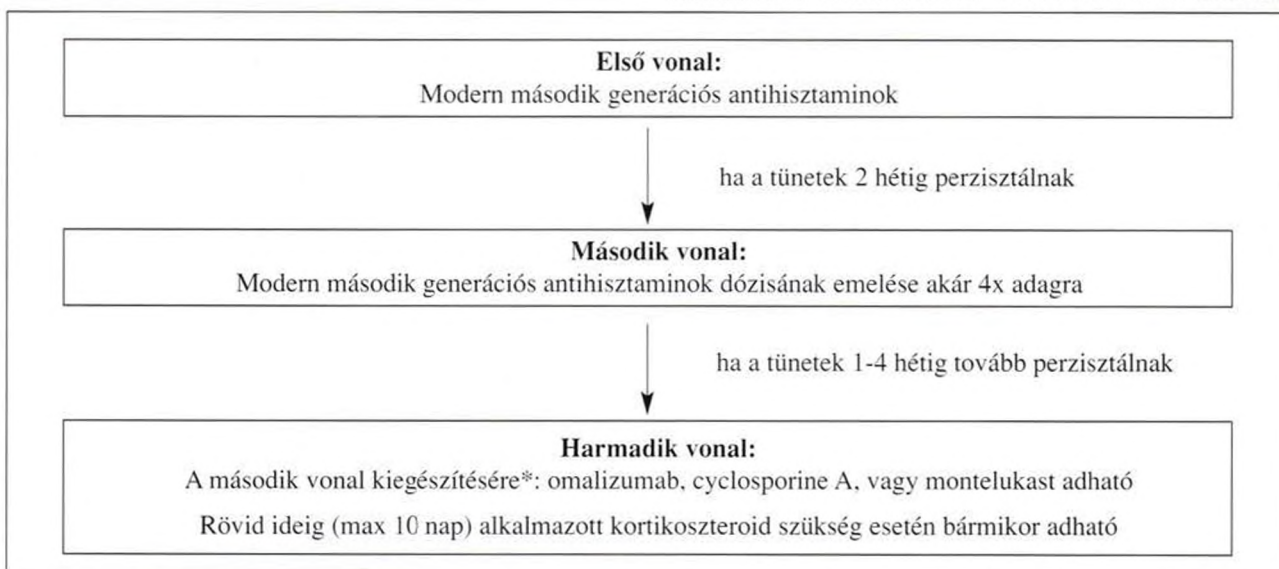
Azt ajánljuk, hogy előnyösebb a modern második generációs nem-szedatív orális H1-antihisztaminok dózisának 4-szeres emelése (erős ajánlás/magas evidenciaszint), mint különböző H1-antihisztaminokat kombinálni egy időben (erős ajánlás/alacsony minőségű evidencia).

**Amennyiben nincs javulás, lehet-e a H1-antihisztaminok dózisát 4-szeres felé emelni?**

Azt ajánljuk, hogy előnyösebb a modern második generációs nem-szedatív H1-antihisztaminok dózisának 4-szeres emelése (erős ajánlás/magas evidenciaszint), de a további dózisévelés nem.

**További terápiás lehetőségek antihisztaminokra nem reagáló betegek esetében**

Az omalizumab (anti-IgE) nagyon hatékonynak mutatkozott CSU kezelésében, úgy eset-ismertetésekben, mint eset-sorozatokban, vagy kettős-vak placebo kontrollált vizsgálatokban a kiválasztott antihisztaminra nem reagáló betegeknek (108–118). Az omalizumab szintén hatékonyan bizonyult (esetleírások és kisebb sorozatok szerint) kolínerg urticaria (119), hideg urticaria (120), solaris urticaria (121), meleg urticaria (122), tüneti dermografizmus/urticaria factitia (123), valamint késői nyomási urticaria (124) eseteiben. Az indukálható urticariában való alkalmazás tekintetében ld. Metz és mtsai. tanulmá-



2. ábra

Ajánlott kezelési algoritmus urticariában. \*A harmadik vonalbeli kezelések sorrendje nem mutat preferenciát. *Első vonal = Kiváló minőségű bizonyíték:* Alacsony ár és világszerte elérhető (pl.: modern második generációs antihisztaminok a fejlődő országokban is léteznek, legtöbbször a régi szedatív antihisztaminoknál olcsóbb áron), napi adagonként a felezési ideje sokkal hosszabb, biztonságossági profilja jó, igen hatékony. *Második vonal = kiváló minőségű bizonyíték:* Alacsony ár, jó biztonságossági profil, jó hatékonyság. *Harmadik vonal az antihisztamin mellé. Cyclosporin A = Kiváló minőségű bizonyíték:* Közepes-magas ár, közepes biztonságossági profil, jó hatékonyság. *Omalizumab = Kiváló minőségű bizonyíték:* magas ár, nagyon jó biztonságossági profil, nagyon jó hatékonyság. *Montelukaszt = Gyenge minőségű bizonyíték:* Alacsony ár, jó biztonságosság, csekély hatékonyság. *Rövidtávú kortikoszteroid kezelés = Gyenge minőségű bizonyíték:* Alacsony ár, világszerte elérhető, jó biztonságossági profil (csak rövid időre alkalmazva), nagy hatékonyság a bevitel ideje alatt, de tartós hatékonysága nagyon alacsony.



nyát (125). Az omalizumab már 150-300 mg/hó adagolásban is effektív, gyakran függetlenül a szérum totál IgE szinttől (126).

#### **Használható-e az omalizumab emelt dózisu H1-antihisztaminokra nem reagáló betegek terápiajában, mint harmadik vonal kezelése?**

Ajánljuk az omalizumab kipróbálását, mint kiegészítő terápia a modern második generációs H1-antihisztaminok mellé, mint harmadik vonalbeli szer az urticaria kezelési algoritmusában. (erős ajánlás/magas evidenciaszint).

A ciklosporin A szintén mérsékelt, közvetlen hatással bír a hízósejtekből történő mediátorok felszabadulására (127, 128). A ciklosporin A effektívnek bizonyult kettős-vak placebo kontrollált vizsgálatokban, és ez az egyetlen olyan anyag, ami gátolja a basophil sejtekből a hisztamin felszabadulását. A ciklosporin A és a modern második generációs H1-antihisztaminok kombinációját is tanulmányozták placebo kontrollált klinikai vizsgálatokban (129, 130) és nyílt kontrollált vizsgálatokban (131), azonban ez a gyógyszer nem ajánlható standard kezelésként, mivel magas a nem kívánatos események incidenciája (130). Csak a betegség súlyos formájában szenvedő betegeknek ajánlott, akik antihisztaminok bármely dózisára refrakterek, ugyanakkor a ciklosporin A kockázat/előny aránya sokkal jobb, mint a hosszútávú kortikoszteroid kezelésnek.

#### **Használható-e a ciklosporin A mint kiegészítő kezelés emelt dózisu H1-antihisztaminokra nem reagáló betegek terápiajában, mint harmadik vonal kezelése?**

Ajánljuk a ciklosporin A kipróbálását, mint kiegészítő terápia a modern második generációs H1-antihisztaminok mellé, mint harmadik vonalbeli szer az urticaria kezelési algoritmusában (erős ajánlás/magas evidenciaszint).

Néhány régebbi RCT felmérte az antileukotriének használatát. A tanulmányok összehasonlítása nehézkes a vizsgált populációk különbözősége miatt, például, a csak aszpirinre és élelmiszer-adalékanyagokra intoleráns betegek beválasztása, vagy az ASST pozitív betegek kizárása. Általánosságban véve, a leukotrién receptor antagonisták urticariában való hatékonyságát alátámasztó evidenciaszintek alacsonyok, de ezek között a montelukasttal vannak a legjobb eredmények.

#### **Használható-e a leukotrién antagonisták az urticaria kezelésében harmadik vonalbeli terápiként?**

Javasoljuk a montelukast kipróbálását, mint kiegészítő terápia a modern második generációs H1-antihisztaminok mellé, mint harmadik vonalbeli szer az urticaria kezelésében (gyenge ajánlás/alacsony evidenciaszint).

Jelenleg számos allergiás megbetegedésben gyakran és sikerrel alkalmazzák a lokális kortikoszteroidokat, urticaria esetében azonban a lokális szteroidok nem bizonyulnak hasznosnak (lehetséges kivétel a talpon jelentkező nyomási urticaria, melyben alacsony evidenciával bíró alternatív terápiként szóba jön). Ha szisztémás kortikoszteroidokat használunk, 20-50 mg/nap adagolási dózis szükséges, mely hosszútávú alkalmazásánál elkerülhetetlenek a mellékhatások. Erősen ellenjavallt a kortikoszteroidok speciális klinikákon kívüli hosszú távú használata, ha elkerülhető. Az egyes országoktól függően fontos megjegyezni, hogy a szteroidok szintén nem engedélyezettek az urticaria kezelésére (pl. Németországban a prednisolon egyedül akut urticariában engedélyezett). Akut urticariában és a CSU akut fellángolásaiban azonban hasznos lehet egy rövid ideig, azaz maximum 10 napig tartó orális kortikoszteroid kezelés, hogy csökkentse a betegség időtartamát/aktivitását (132, 133). Ennek ellenére, a jól megtervezett, randomizált klinikai vizsgálatok hiányoznak.

#### **Használható-e az orális kortikoszteroidok az urticaria kezelésében?**

Nem javasoljuk a szisztémás kortikoszteroidok hosszútávú alkalmazását urticariában (erős ajánlás/magas evidenciaszint).

és

Javasoljuk a rövidtávú szisztémás kortikoszteroid kipróbálását urticariában, mint harmadik vonalbeli szer, vagy az akut exacerbációk esetén (gyenge ajánlás/alacsony evidenciaszint).

Míg az általános gyakorlat szerint az antihisztaminok gyártó által ajánlott dózisainak négyszeres adagja a tüneteket kontroll alatt tartja az urticariában szenvedő betegek többségénél, a fennmaradó, terápiás választ nem mutató betegeknek alternatív kezelésekre van szükség. Mielőtt alternatív terápia váltanak, ajánlott 1-4 hetet várni, hogy a gyógyszer teljes hatása kialakulhasson.

Mivel az urticaria súlyossága fluktuálhat és akár spontán remisszió is kialakulhat bármikor, ajánlott 3-6 havonta újraértékelni a folytatás vagy az alternatív gyógyszeres kezelés szükségességét.

Az omalizumab és a ciklosporin A kivételével, melyek magas árak miatt korlátozottan elérhetőek, sok alternatív terápiás módszer alkalmazása, például a modern második generációs H1-antihisztamin antileukotriénekkal való kombinálása, alacsony evidenciaszintű klinikai vizsgálatokra alapul (5. táblázat). Az evidenciaszintet alapul véve az ajánlott harmadik vonalbeli kezelési lehetőségek korlátozottak (ld. 2. ábra algoritmusát).

A H2-antagonisták és a dapson esetében, melyeket az irányelv előző verziója ajánlott, az evidenciaszint túl alacsony ahhoz, hogy ajánlott terápiként tartsák meg az algoritmusban, de releváns kezelések maradhatnak egyes szegényebb egészségügyi rendszerekben a kedvező árúknak köszönhetően. A szulfasalazin, metotrexát, interferon, plazmaferézis, fototerápia és intravénás immunoglobulinok (IVIG) tekintetében csak alacsony minő-



segű klinikai vizsgálatokat vagy esetsorozatokat publikáltak (2) (5. táblázat).

A tumor nekrozis faktor alfa antagonisták (TNF-alfa) (134) és az IVIG (135–138) használata, melyeket egyes esetriportokban sikeresen alkalmaztak, jelenleg csak speciális centrumokban ajánlott, végső lehetőségként (azaz anti-TNF-alfa késői nyomási urticariában és IVIG CSU-ban).

A fototerápiát sikeresen alkalmazták masztocitózisban, és segíthet az ebben az állapotban szenvedő terápia-rezisztens betegeknek is (139). A CSU és a tüneti dermografizmus kezelésére, UV-A, PUVA, és UV-B (nb-UVB) kezelés 1-3 hónapig az antihisztamin kezelés kiegészítésére adható (140–142).

Másrészt, néhány korábban javasolt kezelési alternatíva hatástalannak bizonyult kettős-vak placebo kontrollált vizsgálatokban és már nem használható az átlag betegekben (bár az ajánlás fokozata alacsony). Ebbe beletartozik a tranexámsav és a nátrium-kromoglikát CSU-ban (143, 144), a nifedipine urticaria factitiában (145), a colchicin és az indometacin a késői nyomási urticariában (146, 147). Azonban több kutatásra lehet szükség a betegek alcsoportjait illetően, ugyanis egy friss (63) pilot vizsgálat szerint emelkedett D-dimer szintű betegekben a tranexámsav kezelés hatékony lehet. Ezt már más az urticaria anti-coaguláns kezelését vizsgáló szerzők is alátámasztották.

### Speciális betegcsoportok kezelése

#### Gyermekek

Sok kezelőorvos az első generációs, szedatív H1-antihisztaminokat használja az allergiás gyermekek kezelésére, mivel azt feltételezik, hogy e gyógyszerek biztonsági profilja ismertebb, mint a modern második generációs H1-antihisztaminoké a gyógyszerpiacon való hosszabb jelenlétük miatt. Továbbá, a modern második generációs H1-antihisztaminok használata nem engedélyezett 6 hónapos kor alatt, míg az első generációs H1-antihisztaminokra vonatkozó ajánlás esetenként kevésbé egyértelmű, mivel ezeket a gyógyszereket abban az időben engedélyezték, mikor a 78-as kódú helyes klinikai gyakorlat szabályzata még kevesebb szigorral lépett fel a gyógyszeriparban. Ennek következtében sok orvos az első generációs antihisztaminokat választja, melyek, ahogy erre is rámutattunk, alacsonyabb biztonságossági profillal rendelkeznek a második generációs H1-antihisztaminokhoz képest. A panel erős ajánlást tett az első generációs antihisztaminok csecsemőkön és gyermekeken való használatának visszaszorítására. Ezért, a gyermekek esetében ugyanaz az első vonalbeli kezelés és (testsúlyhoz igazított) adagolás ajánlott, mint a felnőtteknél. A gyermek populációban csak a bizonyítottan hatékony és biztonságos gyógyszerek használhatók. A cetirizint, dezloratadint, fexofenadint, levocetirizint, és a loratadint már tanulmányozták gyermekekben, és a hosszútávú biztonságosságuk már jól megalapozott ebben a populációban. Mindezek mellett a modern második generációs H1-antihisztaminok kiválasztása a gyermekek számára függ az életkortól és a gyógy-

szerek elérhetőségétől, mivel nem mindegyik elérhető gyermekek számára alkalmas szirup, vagy gyorsan oldódó tablettá formájában, illetve a gyermekeknek engedélyezhető legalacsonyabb életkor országunként eltérő. Minden további lépést egyedileg kell megfontolni.

### A gyermekek esetében is ugyanazt a kezelési algoritmust alkalmazzuk?

Javasoljuk ugyanazt a kezelési algoritmust alkalmazni gyermekeknek is krónikus urticariában (gyenge ajánlás/klinikai konszenzus).

#### Terhes és szoptató nők

Ugyanezek az elvi megfontolások vonatkoznak a terhes és szoptató nőkre is. Egyrészt a terhes nőknél minden szisztémás kezelés kerülendő, különösen az első trimeszterben. Másrészt viszont, a terhes nőknek joguk van a lehetőség szerinti legjobb kezelésben részesülni. Ugyan urticariában terhes nőkben nem történtek még szisztematikus biztonságossági vizsgálatok, ki kell emelni, hogy az urticaria miatt megemelkedett hisztamin szint terhesség alatti lehetséges negatív hatásait sem tanulmányozták még. Ami a kezelést illeti, eddig nem jelentettek születési rendellenességeket azoknál a nőknél, akik modern, második generációs antihisztaminokat használtak terhességük alatt. Azonban csak kis mintaméretű vizsgálatok állnak rendelkezésre a cetirizint (148), valamint egy nagy metaanalízis a loratadint illetően (149). Továbbá, mivel számos modern második generációs antihisztamin jelenleg vény nélkül kapható és széles körben alkalmazott mind allergiás rhinitis, mind urticaria esetében, azt kell feltételeznünk, hogy sok nő használta már ezeket a gyógyszereket, különösen a terhesség elején, legalábbis mielőtt a terhesség tényét megerősítették volna. Mindazonáltal, mivel terhesség esetén a legmagasabb biztonság betartása kötelező, a modern második generációs antihisztaminok használatára vonatkozó javaslat szerint a loratadin a preferált készítmény a lehetséges extrapóliációval a desloratadin és a cetirizint, majd a levocetizirin felé. Alacsony koncentrációban minden H1-antihisztamin kiválasztódik az anyatejbe. A második generációs antihisztaminok használata ajánlott, mivel a szoptatott csecsemőknél szedáció is előfordulhat az anyatejbe átjutott régi, első generációs H1-antihisztaminoktól.

Terhesség alatt a modern második generációs antihisztaminok emelt dózisú adagolása csak elővigyázatossággal javasolt, mert biztonságossági vizsgálatokat még nem végeztek, és a loratadin esetében emlékezni kell arra is, hogy a gyógyszer a májban metabolizálódik. Az első generációs gyógyszerek elővigyázatossággal alkalmazandók, amennyiben a tünetek úgy diktálják, és nem reagálnak a betegek a modern második generációs antihisztaminokra. A H1-antihisztaminok közvetlenül a szülés előtt történő használata légzésdepressziót, valamint további nemkívánatos eseményt válthat ki az újszülöttnél (a legjobb biztonságossági eredménnyel rendelkező, terhesség alatt használt első generációs H1-antihisztaminok a klórfeniramin és a difenhidramin). Minden további lépést



egyedi szempontokra kell alapozni terhes nőknél és újszülötteknél, olyan gyógyszerek előnyben részesítése mellett, melyek kielégítő kockázat-haszon aránnyal rendelkeznek, tekintettel a teratogenitásra és az embrió toxicitásra. Például a ciklosporin, bár nem teratogén, embriotoxikusnak mutatkozik állatkísérletekben, valamint embereknél koraszüléssel és alacsony születési súllyal is összefüggésbe hozható a hatásuk (terhesség medián időtartama ciklosporin szedő anyáknál 35,7 hét, csecsemők átlagos születési súlya pedig 2,2 kg). Az, hogy a krónikus urticariánál alkalmazott ciklosporin előnyei megéri-e a kockázatot terhes nők esetében eseti formában kell elbírálni. Azonban minden döntést felül kell vizsgálni a mindenkori, szabályozó hatóságok által közzétett ajánlások fényében.

#### **A terhes illetve szoptató nők esetében is ugyanazt a kezelési algoritmust alkalmazzuk?**

Javasoljuk ugyanazt a kezelési algoritmust alkalmazni terhes, illetve szoptató nőknél is krónikus urticariában (gyenge ajánlás/klinikai konszenzus).

#### **További kutatás szükségessége**

A panel és a résztvevők több olyan területet is azonosítottak, amelyeknél további kutatás szükséges. Ezeket a szempontokat a 6. táblázat foglalja össze.

Általános epidemiológia, felnőttekben és gyermekekben
Szocioökonomiai következmények
Hízósejt/basophil aktiváló faktorok identifikálása
Új szövettani markerek identifikálása
Urticaria aktivitás és hízósejt aktiváció mérésére alkalmas biomarker identifikálása
A minimálisan fontos különbségek meghatározása a betegségaktivitás vagy a releváns terápiás válasz mérésére szolgáló kérdőívekben (pl. UAS, CU-Q2oL)
A véralvadás és az alvadási faktorok szerepének tisztázása CSU-ban
Kereskedelmi forgalomban elérhető, anti-IgE vagy anti-Fc $\epsilon$ RI elleni szérum autoantitestek kimutatásában alkalmazott <i>in vitro</i> tesztek kifejlesztése
Kapcsolódó pszichiátriai/pszichoszomatikus betegségek hatásainak tisztázása
Antihisztamin rezisztens urticaria/angioödéma pathomechanizmusa
Kettős-vak kontrollált vizsgálatok különböző magasabb dózisu modern, második generációs H1-antihisztaminok összehasonlítására CSU-ban és egyéb urticaria altípusokban
Anti-H1 antihisztaminok folyamatos, vagy szükség szerinti használata az urticaria időtartama/súlyossága alatt
Multicentrikus vizsgálatok az anticoagulánsok (orális és heparin derivátumok) lehetséges hatásáról CSU-ban
Kontrollált, multicentrikus vizsgálatok a kiegészítő anti-H2, montelukaszt, szulfon, methotrexat, azathioprine terápia lehetséges hatásáról CSU-ban

6. táblázat

További kutatási területek urticariában

#### **1. melléklet**

Az urticaria irányelvek összeállításában résztvevő társaságok listája:

AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (see Acknowledgments); AEDV, Spanish Academy of Dermatology and Venereology; ASBAI, Brazilian Association of Allergy and Immunopathology; CDA, Chinese Dermatologist Association; CSACI, Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology; DDG, German Society of Dermatology; DGAKI, German Society of Allergology and Clinical Immunology; EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EDF, European Dermatology Forum; ESCD, European Society of Contact Dermatitis; GA<sup>3</sup>LEN, Global Allergy and Asthma European Network; IAACI, Israel Association of Allergy and Clinical Immunology; IADVL, Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists; JDA, Japanese Dermatological Association; ÖGDV, Austrian Society for Dermatology; SDF, French Society of Dermatology; SGD, Swiss Society for Dermatology and Venereology; SPDV, Portuguese Society of Dermatology and Venereology; MSAI, Malaysian Society of Allergy and Immunology; UNEV, Urticaria Network; WAO, World Allergy Organization.

#### **2. melléklet**

Módszertani jelentés az urticaria meghatározásáról, osztályozásáról, diagnosztizálásáról és kezeléséről szóló 2013-as felülvizsgálat és frissítés EAACI/GA<sup>3</sup>LEN/EDF/WAO Irányelv kialakulásáról.

Az urticariáról szóló frissített nemzetközi irányelv kialakulásáról szóló módszertani jelentés részletes tájékoztatást nyújt e nemzetközi irányelv 2013-as revíziójának fejlődési folyamatáról. Az irányelv frissítése és felülvizsgálata 3 korábbi irányelv-verzió alapult, melyek a 2000-es, 2004-es, és 2008-as urticaria irányelvi konszenzus konferenciák eredményei (1-6). Az irányelvet a minőségi kritériumokat tartalmazó Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE), a Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), valamint a német Association of Scientific Medical Societies (AWMF) munkáival egyetértésben alakították ki.

A társaságok megfelelő számú szakértőt jelöltek ki, akik a különböző társaságokat, a földrajzi régiókat, és az urticaria kezelésében résztvevő szakorvosokat (bőrgyógyászokat, allergológusokat, gyermekorvosokat, farmakológusokat) képviselték, valamint a betegszervezetek képviselőit. A folyamatot A. Nast felügyelte, egy irányelv-előkészítésben jártas módszertanász, aki bőrgyógyászati háttérrel is rendelkezik. A konszenzus találkozó előtt a szakértői panel irányító bizottsága egy kérdéslistát dolgozott ki felülvizsgálat és osztályozás céljából. A kulcsfontosságú kérdésekhez válaszok is készültek a szakértői panel rendelkezésére álló bizonyítékok alapján.



Az elvégzett irodalmi kutatás a következőket foglalta magában:

Az irányelv előző verziói (1-6). Az irányelv előző verzióihoz szisztematikus keresést végeztek az ahhoz kapcsolódó publikációkban leírtak szerint, valamint minden 2008 végéig publikált randomizált vizsgálatot kiértékeltek, és GRADE táblázatokban dokumentáltak.

Új szakirodalom-kutatás minden publikációra 2008-tól kezdve. Ez az irodalomkutatás a Medline, Embase, Cochrane Library és a Medline in Process rendszerekben való szisztematikus kutatáson alapult. Az ismétlődések ellenőrzése után minden absztraktot két független kutató vizsgált át; 188 teljes cikkhez jutottak hozzá, és végül 67-et használtak fel az irodalomjegyzékben. A felhasznált irodalom az „evidencia piramis”-ban elfoglalt hierarchiáját figyelembe véve került kiválasztásra, azaz, ha egy jó, naprakész, szisztematikus felülvizsgálat elérhető volt, nem analizáltak tovább randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT) vagy kohorsz vizsgálatokat. Létező magas minőségű RCT-k esetében is hasonlóan döntöttek, és nem került sor esetsorozatok, vagy esetjelentések további szisztematikus elemzésére.

Az útmutató előző verziójában a tanulmányokat a GRADE megközelítés segítségével értékeltük. Ezen megközelítés legfontosabb elve az átláthatóság mellett a világos és egyértelmű kritériumok biztosítása a bizonyítékok minőségének felmérésére és az ajánlások erősségének (9) kockázat-előny szerinti osztályozására. Az ajánlás erőssége és a támogató bizonyítékok felmérése minden ajánlás esetében külön történik, figyelembe véve a negatív és pozitív hatásokat, mint például a nemkívánatos hatások, urticariás tünetek csökkentése, gyakorlatiasság, kivitelezhetőség, megvalósíthatóság és költségek. Fontos, hogy a GRADE rendszer megenged erős ajánlásokat, melyeket alacsony, nagyon ritkán pedig akár nagyon alacsony leminősített RCT-k vagy megfigyelési vizsgálatok támasztanak alá. Másrészt viszont, gyenge ajánlások is alapulhatnak jó minőségű bizonyítékokra, amennyiben más tényezők is fontosak, pl. az ár vagy a kezelési lehetőség.

Az „ajánljuk” kifejezést erős ajánlásokra, a „javasoljuk” kifejezést pedig a gyenge ajánlásokra alkalmaztuk, az ARIA irányelv 2008-as frissítésénél (10) használt módszertan megtartásának érdekében (10).

A konszenzus ülést Berlinben tartották 2012. november 28-29-én. Az előkészített kérdések valamint az irányelv előző verziója alapján a konszenzus ülésre, melyen világszerte 39 ország több mint 200 szakembere vett részt, egy tervezetet készítettek. Minden résztvevőnek rendelkezésére bocsájtották az előkészített dokumentumok nyomtatott változatát. Az irányelv ajánlásainak bizonyíték-alapú és gyakorlati biztosítására mindegyiket megvitaták és szavazással fogadták el a konszenzus ülés során.

Ha egy ajánlás nem ért el 90%-os egyetértést az első szavazás során, az adott ajánlást újratárgyalták és, amennyiben szükséges volt újrafogalmazták. Ahhoz, hogy az ajánlás átjusson a szavazás második fordulóján, minimum 75%-os egyetértést kellett elérnie. A dokumentum befejeztével az újrafogalmazott irányelveket kiküldték minden résztvevő társaságnak egy átfogó külső felülvizs-

gálatra. Ezt a lépést kimondottan annak biztosítása érdekében tették, hogy az irányelv tartalma a lehetséges nemzeti jogszabályoknak ne mondjon ellent.

Az egyik, az előkészítésben résztvevő társaság ebben a szakaszban azt a döntést hozta, hogy nem fogadja be az irányelvet, mert úgy érezték, túl sok eltérést mutat az országukban már meglévő ajánlásoktól.

A módszertani jelentés, mely kiterjedt részletességgel jelenít meg minden, az ülés során megvitatott különböző megfogalmazást, elérhető lesz az interneten (150). Az irányelv négy évig marad érvényben (2017). Mivel e dátum előtt új beavatkozások is engedélyezhetők, illetve új információk is elérhetővé válhatnak (pl. nemkívánatos események), az Irányító Bizottság szabályos időközönként értékelni fogja a teljes irányelv, vagy az egyes kérdések előrehozott frissítésének szükségességét.

Összességében, az urticaria irányelv felülvizsgálatának folyamata nemcsak jó példa a bizonyítékokra alapuló orvoslásban alkalmazott korszerű módszertan bevezetésére, de különböző véleményeket is magába foglal, nemcsak a terület azon szakembereitől, akik többnyire akadémiai intézményeknél dolgoznak, hanem olyan szakemberektől is, akik a kezelés e területét napi rutinként gyakorolják.

#### HIVATKOZÁSOK

1. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M. K., Gimenez-Arnau A et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/ WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* (2009) 64, 1417–1426.
2. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Canonica W. G., Church M. K., Gimenez-Arnau AM et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/ WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* (2009) 64, 1427–1443.
3. Zuberbier T., Greaves M. W., Juhlin L., Kobza-Black A., Maurer D., Stingl G et al.: Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* (2001) 6, 123–127.
4. Zuberbier T., Greaves M. W., Juhlin L., Merk H., Stingl G., Henz B. M.: Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* (2001) 6, 128–131.
5. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica G. W., Grattan C. E., Greaves M. W., Henz B. M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* (2006) 61, 321–331.
6. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., Grattan C. E., Greaves M. W., Henz B. M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* (2006) 61, 316–320.
7. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G. E., Liberati A et al.: Going from evidence to recommendations. *BMJ* (2008) 336, 1049–1051.
8. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R., Vist G. E., Falck-Ytter Y., Schunemann H. J.: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* (2008) 336, 995–998.
9. Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P. et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* (2008) 336, 924–926.
10. Brozek J. L., Baena-Cagnani C. E., Bonini S., Canonica G. W., Rasi G., van Wijk R. G. et al.: Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline (2008 update). *Allergy* (2008) 63, 38–46.
11. Schunemann H. J., Jaeschke R., Cook D. J., Bria W. F., El-Solh A. A., Ernst A. et al.: An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* (2006) 174, 605–614.



12. Haas N., Schadendorf D., Henz B. M.: Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late healing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* (1998) *115*, 210–214.
13. Peteiro C., Toribio J.: Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* (1989) *11*, 528–533.
14. Ito Y., Satoh T., Takayama K., Miyagishi C., Walls A. F., Yokozeki H.: Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* (2011) *66*, 1107–1113.
15. Zuberbier T., Schadendorf D., Haas N., Hartmann K., Henz B. M.: Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographitic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* (1997) *114*, 86–89.
16. Hermes B., Prochazka A. K., Haas N., Jurgovsky K., Sticherling M., Henz B. M.: Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (1999) *103*(2 Pt 1), 307–314.
17. Greaves M. W.: Chronic urticaria. *N Engl J Med* (1995) *332*, 1767–1772.
18. Kaplan A. P.: Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* (2002) *346*, 175–179.
19. Baiardini I., Braidò F., Bindslev-Jensen C., Bousquet P. J., Brzoza Z., Canonica G. W. et al.: Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA2LEN taskforce position paper. *Allergy* (2011) *66*, 840–844.
20. O'Donnell B. F., Lawlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves M. W.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* (1997) *136*, 197–201.
21. Baiardini I., Giardini A., Pasquali M., Dignetti P., Guerra L., Specchia C. et al.: Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* (2003) *58*, 621–623.
22. Poon E., Seed P. T., Greaves M. W., Kobza-Black A.: The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* (1999) *140*, 667–671.
23. Baiardini I., Pasquali M., Braidò F., Fumagalli F., Guerra L., Compalati E. et al.: A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* (2005) *60*, 1073–1078.
24. Dias G. A., Pires G. V., Valle S. O., Franca A. T., Papi J. A., Dortas S. D. Jr. et al.: Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire – CU-Q2oL. *Allergy* (2011) *66*, 1487–1493.
25. Mlynek A., Magerl M., Hanna M., Lhachimi S., Baiardini I., Canonica G. W. et al.: The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* (2009) *64*, 927–936.
26. Valero A., Herdman M., Bartra J., Ferrer M., Jauregui I., Davila I. et al.: Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* (2008) *18*, 426–432.
27. Kocaturk E., Weller K., Martus P., Aktas S., Kavala M., Sarigul S. et al.: Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* (2012) *92*, 419–425.
28. Brzoza Z., Badura-Brzoza K., Mlynek A., Magerl M., Baiardini I., Canonica G. W. et al.: Adaptation and initial results of the Polish version of the GA2LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q(2)oL). *J Dermatol Sci* (2011) *62*, 36–41.
29. Weller K., Groffik A., Magerl M., Tohme N., Martus P., Krause K. et al.: Development, validation, and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* (2013) *68*, 1185–1192.
30. Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M.: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* (2008) *63*, 777–780.
31. Mathias S. D., Crosby R. D., Zazzali J. L., Maurer M., Saini S. S.: Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2012) *108*, 20–24.
32. Zuberbier T., Maurer M.: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* (2007) *87*, 196–205.
33. Magerl M. A., Altrichter S., Boodstein N., Güntzelbey O., Keßler B., Krause K. et al.: Urticaria – classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol* (2008) *3*, 2–18.
34. Ventura M. T., Napolitano S., Menga R., Cecere R., Asero R.: Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* (2013) *160*, 297–300.
35. Daschner A., Pascual C. Y.: Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2005) *5*, 281–285.
36. Juhlin L.: Recurrent urticaria – clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* (1981) *104*, 369–381.
37. Zuberbier T., Chantraine-Hess S., Hartmann K., Czarnetzki B. M.: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* (1995) *75*, 484–487.
38. Hide M., Francis D. M., Grattan C. E., Hakimi J., Kochan J. P., Greaves M. W.: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine-release in chronic urticaria. *N Engl J Med* (1993) *328*, 1599–1604.
39. Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D.: Anti-FcεpsilonRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* (1998) *101*, 243–251.
40. Buhner S., Reese I., Kuehl F., Lochs H., Zuberbier T.: Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* (2004) *59*, 1118–1123.
41. Wedi B., Raap U., Kapp A.: Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2004) *4*, 387–396.
42. Wedi B., Wagner S., Werfel T., Manns M. P., Kapp A.: Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* (1998) *116*, 288–294.
43. Wedi B., Kapp A.: Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* (2002) *3*, 273–282.
44. Altrichter S., Peter H. J., Pisarevskaja D., Metz M., Martus P., Maurer M.: IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE* (2011) *6*, e14794.
45. Magerl M., Borzova E., Gimenez-Arnau A., Grattan C. E., Lawlor F., Mathelier-Fusade P. et al.: The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAA-CI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* (2009) *64*, 1715–1721.
46. Foti C., Nettis E., Cassano N., Di Mundo I., Vena G. A.: Acute allergic reactions to Anisakis simplex after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* (2002) *82*, 121–123.
47. Chen Y. J., Wu C. Y., Shen J. L., Chen T. T., Chang Y. T.: Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* (2012) *148*, 103–108.
48. Sabroe R. A., Grattan C. E., Francis D. M., Barr R. M., Kobza-Black A., Greaves M. W.: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* (1999) *140*, 446–452.
49. Asero R., Tedeschi A., Lorini M., Salimbeni R., Zanoletti T., Miadonna A.: Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* (2001) *31*, 1105–1110.
50. Asero R., Tedeschi A., Lorini M.: Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2002) *88*, 468–472.
51. Confino-Cohen R., Aharoni D., Goldberg A., Gurevitch I., Buchs A., Weiss M. et al.: Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (2002) *109*, 349–356.
52. Metz M., Gimenez-Arnau A., Borzova E., Grattan C. E., Magerl M., Maurer M.: Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (2009) *123*, 705–706.



53. Gutman-Yassky E., Bergman R., Maor C., Mamorsky M., Pollack S., Shahar E.: The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2007) 21, 35–39.
54. Jang A. S., Park J. S., Lee J. H., Park S. W., Kim D. J., Park C. S.: Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respiration* (2007) 74, 293–296.
55. Comi A. L., Tedeschi A., Lorini M., Miadonna A.: Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respir Med* (2007) 101, 2526–2533.
56. Tedeschi A., Comi A. L., Lorini M., Tosini C., Miadonna A.: Autologous serum skin test reactivity in patients with non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* (2005) 35, 849–853.
57. Grattan C. E., Wallington T. B., Warin R. P., Kennedy C. T., Bradfield J. W.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* (1986) 114, 583–590.
58. Niimi N., Francis D. M., Kermani F., O'Donnell B. F., Hide M., Kobza-Black A. et al.: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* (1996) 106, 1001–1006.
59. Fagiolo U., Cancian M., Bertollo L., Peserico A., Amadori A.: Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (1999) 103, 1143–1147.
60. Asero R., Tedeschi A., Lorini M., Caldironi G., Barocci F.: Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* (2003) 131, 195–200.
61. Mari A.: Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* (2004) 133, 29–39.
62. Konstantinou G. N., Asero R., Maurer M., Sabroe R. A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C. E.: EAACI/GA2LEN Position Paper: the autologous serum skin test in urticaria: literature review and consensus panel recommendations. *Allergy* (2009) 64, 1256–1268.
63. Asero R., Tedeschi A., Cugno M.: Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* (2010) 152, 384–389.
64. Siebenhaar F., Staubach P., Metz M., Magerl M., Jung J., Maurer M.: Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (2004) 114, 1224–1225.
65. Mlynek A., Magerl M., Siebenhaar F., Weller K., Vieira Dos Santos R., Zuberbier T. et al.: Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* (2010) 162, 198–200.
66. Mlynek A., Vieira dos Santos R., Ardelean E., Weller K., Magerl M., Church M. K. et al.: A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* (2013) 38, 360–366.
67. Lawlor F., Black A. K.: Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* (2004) 24, 247–258, vi–vii.
68. Gimenez-Arnau A., Maurer M., De La Cuadra J., Maibach H.: Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis – “A Never Ending Story”. *Eur J Dermatol* (2010) 20, 552–562.
69. Grattan C. E., Dawn G., Gibbs S., Francis D. M.: Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* (2003) 33, 337–341.
70. Eckman J. A., Hamilton R. G., Gober L. M., Sterba P. M., Saini S. S.: Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* (2008) 128, 1956–1963.
71. Bailey E., Shaker M.: An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* (2008) 20, 425–430.
72. Novembre E., Cianferoni A., Mori F., Barni S., Calogero C., Bernardini R. et al.: Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* (2008) 40, 5–13.
73. Ehlers I., Niggemann B., Binder C., Zuberbier T.: Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* (1998) 53, 1074–1077.
74. Legrain V., Taieb A., Sage T., Maleville J.: Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* (1990) 7, 101–107.
75. Greaves M. W.: Chronic urticaria in childhood. *Allergy* (2000) 55, 309–320.
76. Bousquet J., Bachert C., Canonica G. W., Casale T. B., Cruz A. A., Lockey R. J. et al.: Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* (2009) 124, 428–433.
77. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A. A., Ait-Khaled N., Baeza-Cagnani C. E., Bleecker E. R. et al.: Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2010) 126, 926–938.
78. Mathelier-Fusade P.: Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* (2006) 30, 19–23.
79. Shakouri A., Compalati E., Lang D. M., Khan D. A.: Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2010) 10, 362–369.
80. Wedi B., Raap U., Wiecek D., Kapp A.: Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2009) 5, 10.
81. Liutu M., Kalimo K., Uksila J., Kalimo H.: Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* (1998) 37, 515–519.
82. Di Campi C., Gasbarrini A., Nucera E., Franceschi F., Ojetti V., Sanz Torre E. et al.: Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* (1998) 43, 1226–1229.
83. Baskan E. B., Turker T., Gulen M., Tunali S.: Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* (2005) 44, 993–995.
84. Henz B. M., Zuberbier T.: Causes of urticaria. In: Henz B. M., Zuberbier T., Grabbe J., Monroe E., editors. *Urticaria – clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer Verlag, (1998) 19–38.
85. Champion R. H., Roberts S. O., Carpenter R. G., Roger J. H.: Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* (1969) 81, 588–597.
86. Bruno G., Andreozzi P., Graf U.: Exercise-induced urticaria—angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: Vena GA., Puddu P., editors. *Proceedings of the International Symposium on Urticaria*. Bari: Publ Scientif (1998) 85–89.
87. Grattan C. E., Francis D. M., Slater N. G., Barlow R. J., Greaves M. W.: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* (1992) 339, 1078–1080.
88. Pfrommer C., Bastl R., Vieths S., Ehlers I., Henz B. M., Zuberbier T.: Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (1996) 97, 367.
89. Pigatto P. D., Valsecchi R. H.: Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* (2000) 55, 306–308.
90. Bunselmeyer B., Laubach H. J., Schiller M., Stanke M., Luger T. A., Brehler R.: Incremental build-up food challenge—a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* (2009) 39, 116–126.
91. Akoglu G., Atakan N., Cakir B., Kalayci O., Hayran M.: Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* (2012) 304, 257–262.
92. Nettis E., Colanardi M. C., Ferrannini A., Tursi A.: Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* (2004) 151, 898–902.



93. *Beissert S., Stander H., Schwarz T.*: UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* (2000) *42*, 1030–1032.
94. *Grob J. J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J. P.*: How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* (2009) *64*, 605–612.
95. *Weller K., Ardelean E., Scholz E., Martus P., Zuberbier T., Maurer M.*: Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study *Acta Derm Venereol* (2013) *93*, 168–174.
96. *Vonakis B. M., Saini S. S.*: New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* (2008) *20*, 709–716.
97. *Church M. K., Maurer M., Simons F. E., Bindslev-Jensen C., van Cauwenberge P., Bousquet J. et al.*: Risk of first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* (2010) *65*, 459–466.
98. *Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., Denburg J., Fokkens W. J., Togias A. et al.*: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* (2008) *63*(Suppl86), 8–160.
99. *Kubo N., Senda M., Ohsumi Y., Sakamoto S., Matsumoto K., Tashiro M. et al.*: Brain histamine H<sub>1</sub> receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H<sub>1</sub> receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* (2011) *26*, 133–139.
100. *Kontou-Fili K., Paleologos G., Herakleous M.*: Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* (1989) *36*, 617–619.
101. *Zuberbier T., Munzberger C., Hausteil U., Trippas E., Burtin B., Mariz S. D. et al.*: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* (1996) *193*, 324–327.
102. *Kontou-Fili K., Maniatakou G., Demaka P., Paleologos G.*: Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* (1989) *3*, 23–25.
103. *Wanderer A. A., Ellis E. F.*: Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* (1971) *48*, 366–371.
104. *Kaplan A. P., Gray L., Shaff R. E., Horakova Z., Beaven M. A.*: In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (1975) *55*, 394–402.
105. *Stavenska M., Popov T. A., Kralimarkova T., Lazarova C., Kraeva S., Popova D. et al.*: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (2010) *125*, 676–682.
106. *Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., Martus P., Maurer M.*: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* (2009) *123*, 672–679.
107. *Gimenez-Arnau A., Izquierdo I., Maurer M.*: The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) *23*, 1088–1091.
108. *Spector S. L., Tan R. A.*: Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2007) *99*, 190–193.
109. *Kaplan A. P.*: Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* (2012) *4*, 326–331.
110. *Metz M., Maurer M.*: Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2012) *12*, 406–411.
111. *Ivyanskiy I., Sand C., Francis S. T.*: Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* (2012) *4*, 19–26.
112. *Buyukozturk S., Gelincik A., Demirturk M., Kocaturk E., Colakoglu B., Dal M.*: Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* (2012) *39*, 439–442.
113. *Godse K. V.*: Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol* (2011) *56*, 444.
114. *Magerl M., Staubach P., Altrichter S., Ardelean E., Krause K., Metz M. et al.*: Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* (2010) *126*, 665–666.
115. *Gober L. M., Sterba P. M., Eckman J. A., Saini S. S.*: Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* (2008) *121*, S147.
116. *Saini S., Rosen K. E., Hsieh H. J., Wong D. A., Conner E., Kaplan A. et al.*: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H<sub>1</sub>-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (2011) *128*, 567–573.
117. *Maurer M., Altrichter S., Bieber T., Biedermann T., Brautigam M., Seyfried S. et al.*: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* (2011) *128*, 202–209.
118. *Groffik A., Mittel-Kaoukhov H., Magerl M., Maurer M., Staubach P.*: Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* (2011) *66*, 303–305.
119. *Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M.*: Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* (2008) *63*, 247–249.
120. *Boyce J. A.*: Successful treatment of cold induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* (2006) *117*, 1415–1418.
121. *Guzelbey O., Ardelean E., Magerl M., Zuberbier T., Maurer M., Metz M.*: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* (2008) *63*, 1563–1565.
122. *Bullerkotte U., Wieczorek D., Kapp A., Wedi B.*: Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* (2010) *65*, 931–932.
123. *Krause K., Ardelean E., Kessler B., Magerl M., Metz M., Siebenhaar F. et al.*: Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* (2010) *65*, 1494–1495.
124. *Bindslev-Jensen C., Skov P. S.*: Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* (2010) *65*, 138–139.
125. *Metz M., Altrichter S., Ardelean E., Kessler B., Krause K., Magerl M. et al.*: Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* (2011) *154*, 177–180.
126. *Saini S., Rosen K. E., Hsieh H. J., Wong D. A., Conner E., Kaplan A. et al.*: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H<sub>1</sub>-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* (2011) *128*, 567–573.
127. *Stellato C., de Paulis A., Ciccarelli A., Cirillo R., Patella V., Casolaro V. et al.*: Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* (1992) *98*, 800–804.
128. *Harrison C. A., Bastan R., Peirce M. J., Munday M. R., Peachell P. T.*: Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* (2007) *150*, 509–518.
129. *Grattan C. E., O'Donnell B. F., Francis D. M., Niimi N., Barlow R. J., Seed P. T. et al.*: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* (2000) *143*, 365–372.
130. *Vena G. A., Cassano N., Colombo D., Peruzzi E., Pigatto P.*: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* (2006) *55*, 705–709.
131. *Doshi D. R., Weinberger M. M.*: Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* (2009) *26*, 409–413.
132. *Zuberbier T., Ifflander J., Semmler C., Henz B. M.*: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* (1996) *76*, 295–297.



133. Asero R., Tedeschi A.: Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamineresistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* (2010) 20, 386–390.
134. Magerl M., Philipp S., Manasterski M., Friedrich M., Maurer M.: Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* (2007) 119, 752–754.
135. O'Donnell B. F., Barr R. M., Black A. K., Francis D. M., Kermani F., Niimi N. et al.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* (1998) 138, 101–106.
136. Dawn G., Urcelay M., Ah-Weng A., O'Neill S. M., Douglas W. S.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* (2003) 149, 836–840.
137. Pereira C., Tavares B., Carrapatoso I., Loureiro G., Faria E., Machado D. et al.: Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* (2007) 39, 237–242.
138. Mitzel-Kaoukhov H., Staubach P., Müller-Brenne T.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2010) 104, 253–258.
139. Brazzelli V., Grasso V., Manna G., Barbaccia V., Merante S., Boveri E. et al.: Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26, 465–469.
140. Hannuksela M., Kokkonen E. L.: Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* (1985) 65, 449–450.
141. Borzova E., Rutherford A., Konstantinou G. N., Leslie K. S., Grattan C. E.: Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* (2008) 59, 752–757.
142. Engin B., Ozdemir M., Balevi A., Mevlitoglu I.: Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* (2008) 88, 247–251.
143. Thormann J., Laurberg G., Zachariae H.: Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* (1980) 35, 139–141.
144. Laurberg G.: Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* (1977) 57, 369–370.
145. Lawlor F., Ormerod A. D., Greaves M. W.: Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* (1988) 177, 287–291.
146. Lawlor F., Black A. K., Ward A. M., Morris R., Greaves M. W.: Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* (1989) 120, 403–408.
147. Dover J. S., Black A. K., Ward A. M., Greaves M. W.: Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* (1988) 18, 1289–1298.
148. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C.: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* (2008) 26, 19–23.
149. Schwarz E. B., Moretti M. E., Nayak S., Koren G.: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* (2008) 31, 775–788.
150. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G. W. et al.: Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/ GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014, doi:10.1111/all.12370.

*A nemzetközi irányelv megjelenését a Novartis Hungária Kft. (1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Tel: 06-1-457-6500, Fax: 06-1-457-6600) tette lehetővé. A közlemény szöveghű fordítása az angol eredeti publikációnak, így az a szerzők önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekintendő a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A megemlíttett termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*

*Lezárás dátuma: 2014. 09.19.  
NOVD02/14SEP*



## Dr. Tamási Piroska (1946–2014)



1970-ben végzett a debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Ezt követően 1979-ig a Bőrgyógyászati Klinikán dolgozott, követve édesapja, dr. Tamási András hivatását, aki szintén ott szerzett szakképesítést az 1940-es években. Kezdő orvosként, már az első évben bekapcsolódott a fotodermatológiai klinikai és tudományos kutatómunkába. Társszerzője volt több magyar és angol nyelven megjelent közleménynek és résztvevője nemzetközi kongresszusoknak. Szakvizsgát 1973-ban tett bőr- és nemigyógyászatból, valamint orvosi kozmetológiából.

1979-től a BIOGAL Gyógyszergyár Orvostudományi Főosztályán dolgozott, ahol a gyógyszer-törzskönyvezési osztály, illetve a klinikai vizsgálati csoport vezetésére kapott kinevezést. Bőrgyógyászati klinikai gyakorlata is hozzájárult sikeres munkájához. Közreműködött a Venoruton, Doxium bevezetésében is. Gyerekei születését követően rövid ideig háziorként Hajdúböszörményben dolgozott. Ezt követően szakorvosként a debreceni Bőr-és Nemibeteg Gondozóban helyezkedett el, ahol többek kö-

zött évekig végezte az *ulcus cruris* gondozását nagy szakértelemmel és kitartással. Mindezek mellett éveken át tagja volt a Bőrgyógyászati Klinika Szodoray Alapítványa kuratóriumának.

Az Atommagkutató Intézetben dolgozó fizikus férje révén a család több alkalommal, hosszabb ideig élt külföldön, elsősorban Londonban. A kint töltött idő alatt bekapcsolódott az ottani bőrgyógyászati szakrendelés munkájába is. Tapasztalatait, új ismereteit itthon szívesen megosztotta kollégáival. Segítőképz, nyugodt személyisége, határozott kiállása miatt betegei, kollégái tisztelték, szerették. Széles látókörű kolléganő volt, aki a szakmai munkán kívül gyakran mesélt utazásairól, élményeiről, amit mindig örömmel hallgattunk.

2012 tavaszán hirtelen jött betegségét követően hónapokig tervezte a visszatérését a rendelésre, de meggyengült egészségi állapota miatt erre már nem került sor.

Halála fájó veszteség mindannyiunk számára.

*Bálint Ágnes dr.*



## Beszámoló

### 2nd Annual European Health Economics Course for Dermatologists, 2014.04.09-11., Amszterdam, Hollandia

2014 áprilisában, Hollandia fővárosában immár második alkalommal került megrendezésre a bőrgyógyászoknak szóló egészségügyi gazdasági kurzus.

A három napos intenzív képzés keretében betekintést nyerhettünk a bőrgyógyászat területén az aktuális egészségügyi gazdasági helyzetre, illetve az egészségügyi technológiák gazdasági értékelésével kapcsolatos lehetőségekkel és kihívásokkal is szembesülhettünk. A kurzus a European Dermatology Forum (EDF) pártfogásában, a Pfizer támogatásával szerveződött, az EDF és az Erasmus University közös kezdeményezésének eredményeképpen.

A képzést orvosi részről Lars French professzor Zürichből, míg az egészségügyi vezetés és management részről Hans Severens professzor Rotterdamból nyitották meg. Megtudhattuk, hogy a kurzus életre hívásának fő oka a gazdasági szempontok Európa szerte történő előtérbe kerülése, amely egyre hangsúlyosabbá válik a költségvetési források allokációja során. Ebből kifolyólag a bőrgyógyászoknak a limitált források elosztásánál nem csak szakmai felkészültséggel, hanem egészség-gazdaságtani szemlélettel is rendelkezniük kell. Ezt követte a 27 résztvevő 12 európai országról szóló rövid beszámolója a psoriasis kezelése kapcsán a hazájában érvényes klinikai irányelvekről, költséghatékonysági szemléletről, majd Olle Larkö professzor és Matthias Augustin professzor a gazdasági értékelés használatáról és követelményeiről beszélt.

Második nap a gazdasági értékelés alapvető módszereivel és kezdőpontjaival ismerkedhettünk meg, a direkt, az indirekt költségeken túl a betegség-specifikus és általános eredmény mutatók, illetve a költséghatékonyság rövid bemutatását hallhattuk. Éles vita alakult ki arról, hogy egy új gyógyszert az epidemiológusok által pártfogolt placebohoz, vagy az egészségügyi közgazdászok által preferált – már használatban lévő –, gyógyszerhez érdemes-e hasonlítani. Ezután kis csoportokban végzett feladat keretében értékeltünk egy gazdasági vonatkozású publikált cikket. Későbbiekben a Quality of Life (QALY), a Health-Related Quality of Life (HRQoL), illetve ezek méréséről tudhattunk meg hasznos információkat, majd ismételt kis csoportos feladatok keretében életminőségi kérdőívekkel foglalkoztunk. A nap végén a betegregiszterek mellett a psoriasis súlyosságának a Psoriasis Area Severity Index (PASI), a Body Surface Area (BSA), a Salford Psoriasis index (SPI) alapján történő megítélése volt a középpontban, utóbbi a PASI, egy pszichoszociális vonatkozású vizuális analóg skála (VAS), és a korábbi intervenciókat tartalmazó score együttes kombinációját tartalmazza.

A képzés zárónapján a költség analízis, a költséghatékonysági modellező módszerek (pl.: döntésfa, Markov-modell), kis csoportos feladatok, illetve a jelenleg használt költséghatékonysági mutatók eredményei és az állami döntéshozatal közötti összefüggés került előtérbe a piaci engedélyezés és az új terápiás szerek finanszírozása terén. Mint ismeretes, a minőség, a hatékonyság, és a biztonságosság mellett a költséghatékonyság is a gyógyszergyártás alapvető kritériumai közé tartozik.

Ezúton is szeretném megköszönni Kárpáti Sarolta professzor asszonynak a továbbképzési lehetőséget. Az Amszterdamban töltött kurzus során rendkívül szerteágazó egészség-gazdasági ismeretanyagot hallhattunk, mely remélhetőleg egész Európában segíti majd a bőrgyógyászat magas szakmai ellátásának megfelelő finansziális támogatását.

*Dr. Poór Adrienn Katalin*



## KÖNYVISMERTETÉS

### SIDE EFFECTS IN DERMATOLOGY. ADRI-ADVERSE DRUG REACTIONS INSIGHT

The database for adverse reactions of medicines  
Guide to Adverse Drug Reactions  
10th Edition -2014

IMP-International Medical Publishers B.B.-Huizen, Netherlands  
ISBN 978-90-5884-000-4

A gyógyszerek bőrtünetek formájában megjelenő mellékhatásait összefoglaló kiadvány az 1973-as első megjelenéstől tizedik alkalommal kiadott szakmai kézikönyv. A gyógyszer mellékhatások folyamatosan bővülő információi elsősorban a provokált bőrtünetekre fókuszálnak. Ennek megfelelően az első fejezetek az acne, a bullosus kórképek, gyógyszer provokálta hypersensitiv szindróma tüneteit kiváltó gyógyszereket tartalmazzák. Az erythema és dermatitis kórcsoportban önálló fejezetet kapnak az exanthematosus erupciók, az exfoliatív dermatitis és az AGEP. Továbbiakban a fix gyógyszer erupciók leggyakoribb szenzibilizáló gyógyszereit valamint a tünetek kiváltásának pathomechanizmusát részletezik. A szerzők gyógyszer exanthema tünetcsoportban a granulomatosus reakciók provokáló gyógyszereire is kitérnek. Egyéb bőrtünetek közül a haj növekedést, -váltást befolyásoló gyógyszerek, a lichenoid gyógyszerreakciók, a lymphoproliferatív

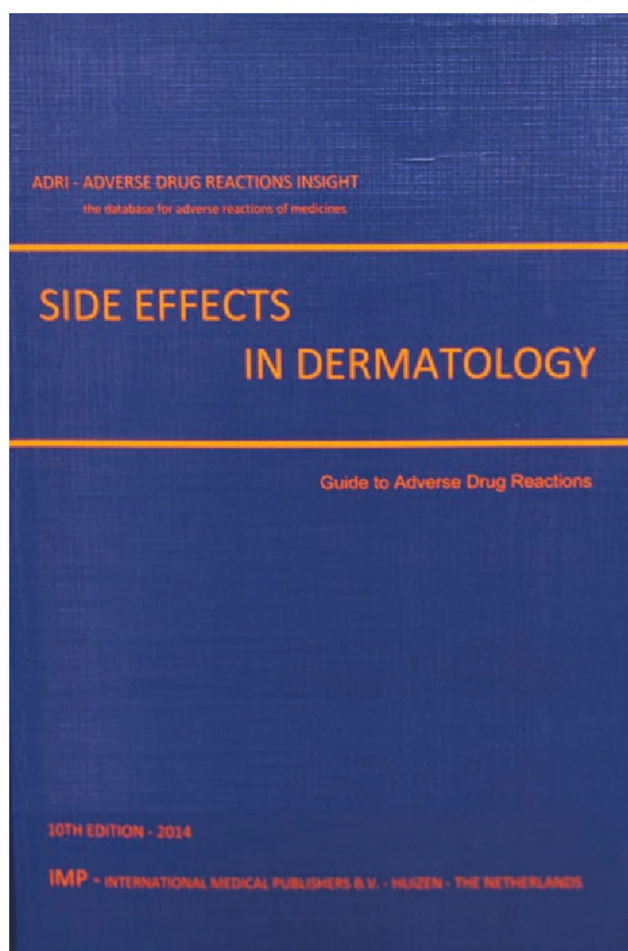
kórképek, a körömelváltozások, szájnyalkahártya tünetek kiváltásáért felelős gyógyszercsoportok ismerhetők meg. Photosensitiv hatású gyógyszerek mellett a pigmentáció elváltozásait, psoriasis, purpura tüneteit, scleroderma provokáló – e kiadványban bővített – gyógyszerlisták is olvashatók.

Stevens–Johnson syndrome, toxicus epidermalis necrolysis, erythema multiforme tüneteit kiváltó gyógyszerek egy fejezetbe csoportosítottak. A gyógyszerek provokálta kórképek sorát az urticaria és a vascularis reakciók gyógyszerei zárják. A gyógyszerek provokálta kórképek patomechanizmusára minden kórtünet esetében mai ismereteknek megfelelő adatokat találunk. Az egyes fejezeteket hivatkozási irodalmi adatok egészítik ki.

Önálló fejezetben követhető a mellékhatást kiváltó gyógyszerek hatóanyag szerinti felsorolása, a provokált mellékhatásokból kiemelve az urticaria és exanthema tüneteit, de irodalmi hivatkozással kitérve az egyéb gyógyszer mellékhatásokra is. A kiadványhoz kapcsolódó 2133 irodalmi adat, teljes körű tájékoztatást ad a bőrtüneteket okozó gyógyszerek után kutató kollégáknak.

A kiadvány gyakorlati felhasználhatósága, haszna nem vitatható, különös tekintettel arra, hogy az orvosi köztudatban gyógyszer provokációval ritkán gyanúsított kórtünetekre is rávilágít.

*Temesvári Erzsébet dr.*





## Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermo-venerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismeretinek bővítése és 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 cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinki deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review 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 nevük alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím,

Például: Szerző Neve<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország<sup>1</sup>;

[levelezoszerzo.neve@email.hu](mailto:levelezoszerzo.neve@email.hu)

- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttamozza,
- 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 íródjanak és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. 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 petít 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 ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

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

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

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

Szerkesztőség címe:  
1085 Budapest, Mária u. 41.



## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2014

### **MDT tudományos ülés: Acne-rosacea**

Rendezvény időpontja: 2014.09.26-27.  
Helyszín: Sárvár  
Információ: <http://magister-konferencia.hu/rendezveny/MDTTAT/155>

### **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/>

### **23<sup>rd</sup> EADV Congress**

Rendezvény időpontja: 2014.10.08-10.  
Helyszín: Amsterdam  
Információ: <http://www.eadv.org>

### **Hair & Scalp**

Rendezvény kezdete: 2014.11.07-09.  
Helyszín: Italy, Bologna  
A rendezvény weboldala: <http://www.eadv.org>

### **Magyar STI Társaság XIX. Nagygyűlése és VIII. Venerológiai Továbbképző Tanfolyama**

Rendezvény időpontja: 2014.11.13-15.  
Helyszín: Budapest  
Információ: <http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/STI2014>

### **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>

### **WAO International Scientific Conference 2014 (WISC) 2014 and the XLI Annual Congress of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)**

Rendezvény időpontja: 2014.12.06-09.  
Helyszín: Janeiro, Brazil  
Információ: <http://www.worldallergy.org/wisc2014/>

### **4th World Congress of Dermoscopy**

Rendezvény időpontja: 2015.04.16-18.  
Helyszín: Ausztria, Bécs  
Információ: <http://www.dermoscopy-congress2015.com/>

### **„V. Gyakorlati Allergológia” tanfolyam**

Rendezvény időpontja: 2015.04.17-18.  
Helyszín: Budapest  
Szervező: Prof. Dr. Temesvári Erzsébet  
SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
Információ: Convention Budapest Kft.  
Papp Zsombor, [zspapp@convention.hu](mailto:zspapp@convention.hu)

### **30. Internationaler Várady-Workshop für Phlebologie Lymphologie und Angiologie**

Rendezvény kezdete: 2015.04.17-18.  
Helyszín: Németország, Frankfurt  
Információ: <http://www.phlebo-varady.de>

### **23rd World Congress of Dermatology in 2015.**

Rendezvény időpontja: 2015.06.08-13.  
Helyszín: Canada, Vancouver  
Információ: <http://www.derm2015.org>

### **EADV Fostering Kurzusok**

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

### **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