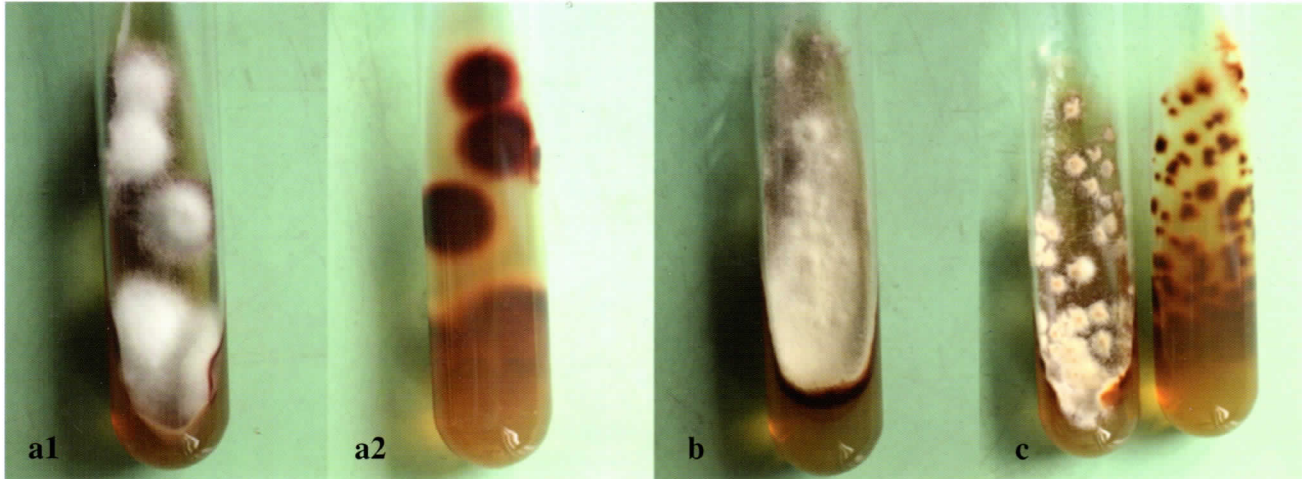


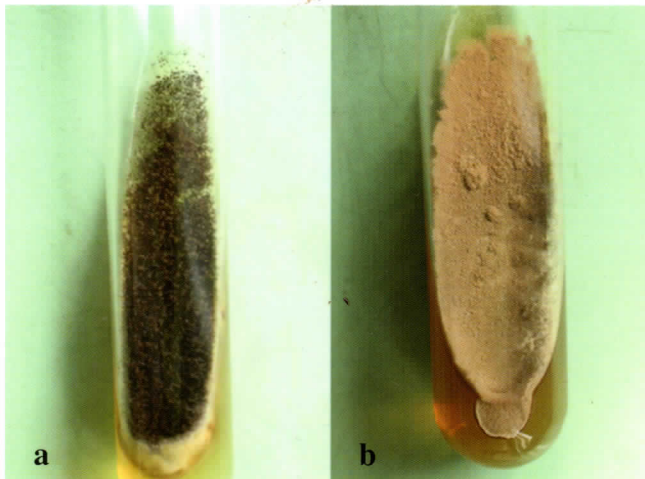
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

89. ÉVFOLYAM • 2013. • 4. SZÁM



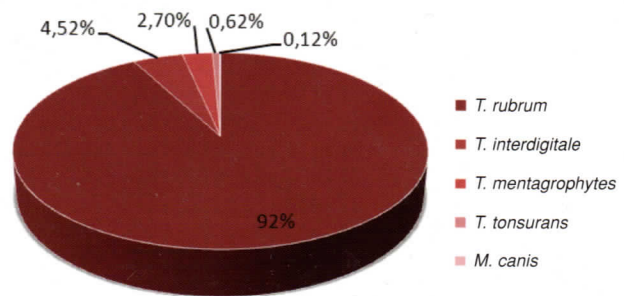
4. ábra

A körömkaparékokban előforduló dermatophyton gombák tenyészteti Sabouroud agaron
a1, a2: *T. rubrum*, b: *T. mentagrophytes*, c: *T. tonsurans*



5. ábra

A körömkaparékokban előforduló penészgombák tenyészteti Sabouroud agaron
a: *A. niger*, b: *S. brevicularis*



3. ábra

A dermatophyton gombák faj szerinti eloszlása a láb-
körömkaparékokban

Onychomycosis – A kórokozók fajspektruma és terápia

MIHALIK NOÉMI DR., NEMES-NIKODÉM ÉVA, MÁTHÉ MIKLÓS DR.,
ROZGONYI FERENC DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

2013 SZEPT 17.

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

SEMMELVESZŐ EGYESÜLET
Budapest, 1095 Üllői út 2C.
Központi Könyvtár
9

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 Lívia dr.
Wikonkál Norbert dr.	

TARTALOM

89. évf. 2013. 4. szám

Mihalik Noémi dr., Nemes-Nikodém Éva, Máthé Miklós dr., Rozgonyi Ferenc dr., Kárpáti Sarolta dr.:
Onychomycosis – A kórokozók fajspektruma és terápiája95

Gáspár Krisztián dr., Nagy Mária dr., Herédi Emese dr., Nagy Georgina dr., Segedi Andrea dr.:
A psoriasisos betegek kezelésében megfigyelhető változások az elmúlt évtizedben a Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinikáján és a járóbeteg szakrendeléseken99

KAZUISZTIKA

Majoros Tibor dr., Károlyi Zsuzsanna dr.:
Papillomatosis cutis carcinoides két esete105

Zubonyai Cecília dr., Battyáni Zita dr., Kollár Balázs dr., Egyed Miklós dr.:
Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg-type109

Könyvismertetés115

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közzési 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	E. Nagy MD
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. 89. N° 4. 2013.

Noémi Mihalik, Éva Nemes-Nikodém, Miklós Máthé, Ferenc Rozgonyi, Sarolta Kárpáti:
Onychomycosis – The spectrum of the pathogens and therapy.....95

Krisztián Gáspár, Mária Nagy, Emese Herédi, Georgina Nagy, Andrea Szegedi:
Changes in the treatment of psoriatic patients in the last decade at the Department of Dermatology,
University of Debrecen Medical and Health Science Center and at the outpatient clinics99

CASE REPORT

Tibor Majorosi, Zsuzsánna Károlyi:
Two cases of papillomatosis cutis carcinoides105

Cecília Zubonyai, Zita Battyáni, Balázs Kollár, Miklós Egyed:
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type.....109

Book review115

Onychomycosis – A kórokozók fajspektruma és terápia

Onychomycosis – The spectrum of the pathogens and therapy

MIHALIK NOÉMI DR., NEMES-NIKODÉM ÉVA, MÁTHÉ MIKLÓS DR.,
ROZGONYI FERENC DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

Az onychomycosis a népesség 5-20%-át érintő civilizációs betegség. A körmöt érintő elváltozások több mint 50%-áért gomba okozta fertőzések felelősek. A szerzők 2006. 07. 01.-2012. 12. 31. között a Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán onychomycosis miatt kezelt betegek adatait értékeli. 17682 körömintát vizsgáltak laboratóriumi, mikroszkópos illetve tenyésztési módszerekkel.

4040 esetben igazolták kórokozó gomba jelenlétét körömbetegségben. A kórokozók meghatározása alapján a kézköröm kaparékokban a sarjadzógombák, a lábkörmök kaparékokban a dermatofyton speciesek fordultak elő nagyobb arányban.

Kulcsszavak:
onychomycosis - *Trichophyton rubrum* -
sarjadzó gomba - penészgomba

SUMMARY

Onychomycosis is considered a „disease of civilization” affecting approximately 5-20% of the population. The aim of this study was to evaluate the percentage of cases of onychomycosis caused by each pathogenic group according to the microscopic examination and cultures in a study period of 1st, July 2006. - 31st, December 2012. at the Department of Dermatology, Venerology and Dermatocology, Semmelweis University, Budapest. Pathogenic role of fungi was detected in 4040/17682 samples. According to our results yeasts were the most common pathogens in fingernail samples, in contrast to toenails, where dermatophytes were more frequent.

Key words:
onychomycosis - *Trichophyton rubrum* -
yeast, mould

Az onychomycosis (*Tinea unguium*) gyakoriságának köszönhetően a bőrgyógyászat egyik kiemelt fontosságú területe. Egyes felmérések szerint a körömtérések több mint feléért gombafertőzések felelősek (1). Az onychomycosis nem csupán kozmetikai probléma, diszkomfort érzés mellett súlyos esetben bakteriális felülfertőződés (erysipelas, cellulitis, phlegmone) rizikóját is fokozza (2). Onychomycosis kialakulására hajlamosít az idősebb életkor, gyakori nedves környezet (úszás, házimunka), elégtelen lábhygiéne, mikózis pedis és interdigitális mikózis, psoriasis, diabetes mellitus, immunfunkció romlással járó állapotok és genetikai tényezők szerepét is igazolták a háttérben. Egyes szerzők szerint a mikózis pedis kezelésével az onychomycosis kialakulása megelőzhető, míg mások a mikózis pedis és onychomycosis külön etiológiájára hívják fel a figyelmet (3-5). Klinikai kép alapján megkülönböztetünk distalis-lateralis subungualis onychomycosist (DLSO), proximalis subungualis onychomycosist (PSO), fehér superficialis onychomycosist (FSO) és totális dystrophiás onychomycosist (TDO). Egyszerre

több lábkörmök vagy kézköröm is érintett lehet. Jellemző a körömlemez sárgás-barna elszíneződése, megvastagodása, letöredezése, a köröm alatt morzsálékony massa jelenléte. A lábkörmökön dermatofytonok, a kézkörömökön sarjadzó gombák fordulnak elő gyakrabban. A DLSO és PSO formákban a *Trichophyton rubrum*, a FSO formában a *T. mentagrophytes* fajok a legvalószínűbb kórokozók (6, 7). A diagnózist a klinikai kép mellett a kórokozó gomba azonosítása (mikroszkópos vizsgálat, tenyésztés) jelenti.

A szerzők retrospektív módon elemzik és foglalják össze a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán onychomycosis miatt vizsgált és kezelt betegek körömkaparék mintáiból igazolt gombafertőzések kórokozóinak eloszlási gyakoriságát 2006. július 1. és 2012. december 31. közötti időperiódusban.

Módszerek

Mintavétel: Anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat és a kezeletlen beteg köröm alkoholos tisztítása után körömkaparék illetve törmelék nyérése történt steril tárgylemezre.

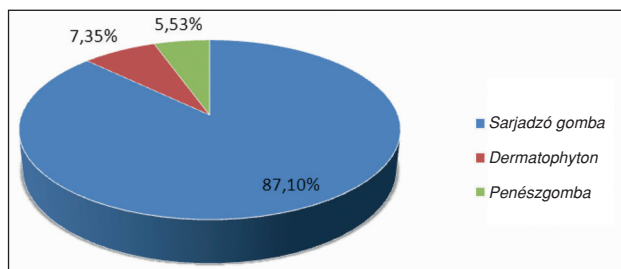
Laboratóriumi diagnózis: A mintákban a gombaelemeket a körömkaparekok 20%-os KOH oldatos előkezelése után fénymikroszkópban 400-600-szoros nagyításban értékeltük. A tenyésztés Sabouraud chloramphenicolal és Sabouraud cycloheximiddel kiegészített agarokon történt szobahőmérsékleten 2 héten keresztül. Identifikálás: A gomba faj meghatározása elsősorban a tenyésztet makroszkópos vizsgálata alapján történt a telepek színe, formája, felszíni morfológiája, pigmentje alapján. A mikroszkópos vizsgálathoz a tenyésztet felszínéről laktofenolgyapotkék celluluxlenyomatot készítettünk és fénymikroszkópban 400-600-szoros nagyításban vizsgáltuk. A gombaspecieket határozása a dermatophytonok elsődleges határozójegyei (makro és mikrokonídiumok, chlamydosporák) és járulékos bélyegei alapján (spirál, karácsonyfa, csomósszerv, rakett hifa), egyéb fonalas gombák esetében konídiumtartók, fialidok, konídiumok elrendeződése, mérete alapján történt.

Eredmények

2006. 07. 01.-2012. 12. 31. között a beérkezett 17682 mintából 4040 minta esetén igazoltuk kórokozó gomba jelenlétét (22,84%). A minták 54,15%-a nőbetegtől, 45,85%-a férfi betegtől származott. A vizsgálatra érkezett betegek átlagéletkora nők esetén 47,9 év, férfiak esetén 54,5 év volt. 1264/4040 esetben kézkörömből, 2776/4040 esetben lábkörömből történt a mintavétel. A mikroszkópos vizsgálat és/vagy tenyésztések során dermatophytonok, sarjadzógombák és penészgombák kórokozó szerepe is igazolásra került. 52,5%-ban sarjadzógomba, 41,66%-ban dermatophyton species, 5,84%-ban penészgomba tenyésztett ki a vizsgálati anyagokból.

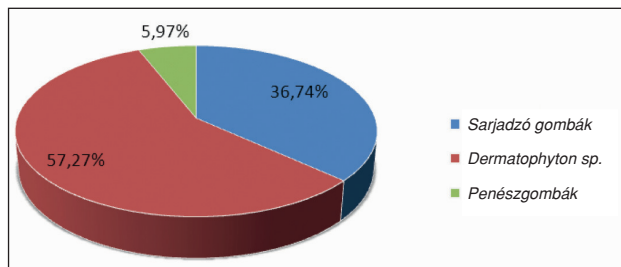
A kézköröm kaparekókból sarjadzó gomba tenyésztett legnagyobb arányban (87,1%) (1. ábra), dermatophyton gomba 7,36%-ban volt kimutatható. A dermatophytonok közül 97,8%-ban *T. rubrum*, 1,1-1,1% -ban *T. interdigitale* és *M. gypseum* tenyésztett. *M. gypseum* csak a kézen volt kimutatható. Penészgombák közül csaknem kizárólag *Aspergillus niger* (97,4%), valamint 2,86%-ban *Scopulariopsis brevicularis* tenyésztett.

A lábköröm kaparekókból a dermatophyton speciek fordultak elő legnagyobb arányban (57,17%) (2., 3. ábra). A dermatophytonok közül a *T. rubrum* volt a leggyakoribb (92%), de *T. interdigitale* (4,52%), *T. mentagrophytes* (2,7%), *T. tonsurans* (0,62%), *Microsporum canis*



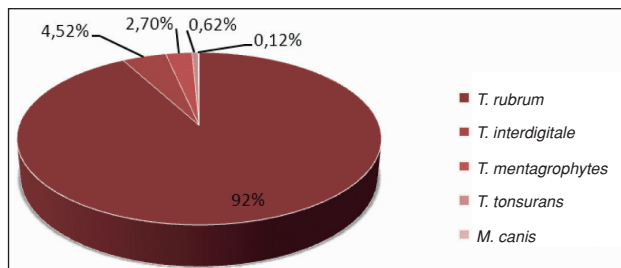
1. ábra

Kórokozó gombák előfordulási gyakorisága kézköröm kaparekókból



2. ábra

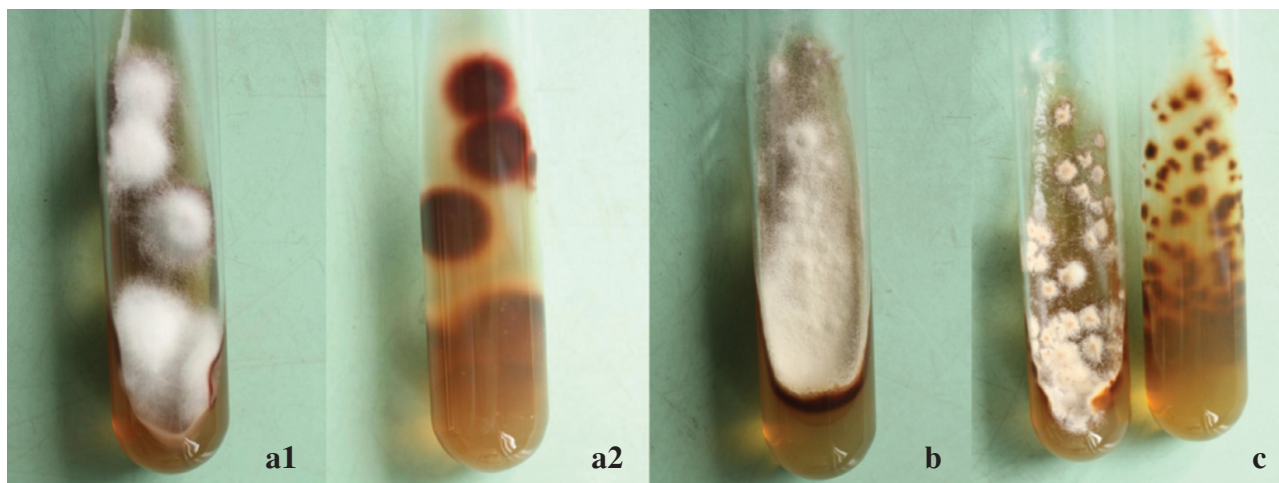
Kórokozó gombák előfordulási gyakorisága lábköröm kaparekókból



3. ábra

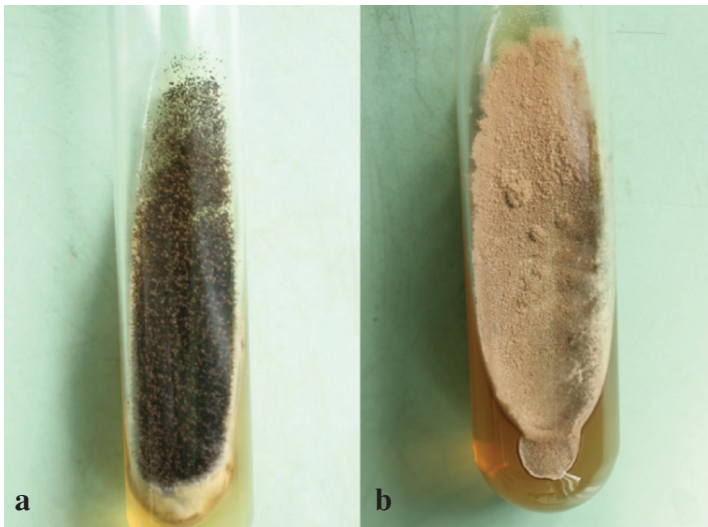
A dermatophyton gombák faj szerinti eloszlása a lábköröm kaparekókból

(0,12%) is előfordultak. *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* és *M. canis* csak a lábáról vett mintákban volt kimutatható. A pozitív lábköröm kaparekók 36,74%-a sarjadzógomba



4. ábra

A körömkaparekókból előforduló dermatophyton gombák tenyésztetei Sabouroud agaron
a1, a2: *T. rubrum*, b: *T. mentagrophytes*, c: *T. tonsurans*



5. ábra

A körömkaparékokban előforduló penészgombák tenyészteti Sabouroud agaron a: *A. niger*, b: *S. brevicularis*

kóroki szerepét mutatta (4. ábra). A lábköröm kaparékok 5,97%-ából penészgomba tenyésztett: 54,8%-ban *Aspergillus niger*, 45,2%-ban *Scopularopsis brevicularis* fertőzés igazolódott (5. ábra).

Megbeszélés

Az onychomycosis diagnózisát a klinikai kép és a mikrobiológiai eredmény alapján lehet felállítani. Tenyésztés mellett a mikroszkópos vizsgálat is része a laboratóriumi vizsgálatnak, mert a számos esetben negatív tenyésztési eredmény mellett a mikroszkópos vizsgálat pozitivitása vezet diagnózishoz. (8) A hagyományos diagnosztikai módszerek mellett rendkívül hasznos vizsgálat a PCR technika is, amely magas szenzitivitásával segíti a diagnózist, valamint magas negatív prediktív értéke is van (9).

Egy mikroorganizmus jelenlétének kimutatása a mintából ugyanakkor nem jelenti minden esetben kórokozó szerep betöltését az onychomycosis hátterében. Legtöbb esetben az onychomycosis diagnózisa kimondható, ha dermatophyton tenyészik ki a mintából. Sarjadzó- vagy penészgomba pozitívítás esetén a klinikai kép a meghatározó.

Problémát jelent az onychomycosis kórokozójának meghatározásában, ha a beteg a mintavétel előtt valamilyen szisztémás vagy helyi antimykotikum (lakk) kezelést alkalmazott, ami számos fals-negatív eredményhez vezethet. Ilyen esetben javasolt a mintavétel megismétlése.

A köröm növekedésének üteme a patogenezis egyik fontos tényezője. A kézkörömök növekedése 3-4 mm/hónap, a lábkörömöké 1-2 mm/hónap. Az onychomycosis a lábkörömöket 5-6-szor gyakrabban érinti (vizsgálatunkban a pozitív minták 68,71%-a), ami a lassabb növekedésnek, az interdigitális régió nedvesebb voltának valamint a talpat érő mechanikai hatásnak köszönhető.

A körömöt érintő elváltozások gyakoribbak a felnőtt, idősödő populációban. Az életkor előrehaladásával a körömlemez vastagodik, keményebbé válik és a növekedési ütem lassul, a patogén gombákkal való expozíció időtarta-

ma növekszik. A vizsgálati időszak alatt a körömkaparékok 22,84%-ában igazoltuk kórokozó gomba jelenlétét, melyből több mint 54% nőbetegtől származott. Alvarez és mtsai. már leírták, hogy a betegség sokkal gyakoribb nőkben, ami feltételezhetően a nők gyakoribb orvoshoz fordulásának köszönhető (10).

A dermatophyton törzsek onychomycosisban betöltött kórokozó szerepe nem kétséges, Magyarországon a lábkörömökön kialakuló kórkép etiológiáját figyelembe véve a leggyakoribb (57,27%) (11-13). Az onychomycosis hátterében világszerte vezető helyen áll a *Trichophyton rubrum*, amely igaz a vizsgálati csoportunkra is (92%). Számos irodalmi adat utal az *Epidermophyton floccosum* kórokozó szerepére is, de ez a kórokozó a vizsgálatunk időtartama alatt nem került kimutatásra (14).

A penészgombák előfordulása az onychomycosisban kevésbé gyakori. Számos szaprofita penészgomba a transiens flóra tagja. A mintában kimutatott penész ezen kívül laboratóriumi kontaminációnak is tekinthető. A penészgombák kórokozó szerepét igazolja azonban, hogy egyes fajok keratináz és proteáz enzimeket termelnek súlyos szerkezeti defektust okozva a körömökön (15). A penészgombák közül egy német és egy iráni tanulmánnyal ellentétben a vizsgált magyar betegpopulációban az *Aspergillus niger* (97,14% kézkörömben, 54,8% lábkörömben) volt a leggyakoribb kórokozó (16, 17).

A körömök kevert fertőzése is gyakran leírt jelenség, főleg a kézkörömök érintettsége esetén jellemző. A dermatophytonok *Candida albicans*-sal való társfertőzése ritka, sokkal gyakoribb a *T. rubrum* és *C. parapsilosis* együttes előfordulása (18).

A betegséget gyakran alulértékelik, bár progresszióra való hajlama és fertőző volta miatt kezelést igényel. A forgalomban levő szisztémás antimykotikumok az ergosterol képzést gátolják. A leggyakoribbnak tekintett dermatophyton fertőzés esetén a terbinafin választandó 250 mg/nap dózisban (19-22). Lábköröm érintettsége esetén 3-4 hétig, kézköröm érintettség esetén 2 hónapig javasolt a kezelés folytatása. A terbinafin, amelynek fungicid hatása van a dermatophyton gombákra és a *C. parapsilosis*-ra, további előnye az azol készítményekkel szemben, hogy kevesebb a mellékhatása és a ritkábbak az alkalmazásakor megfigyelt gyógyszerinterakciók (23, 24). A terbinafin folyamatos kezelés mellett jó terápiás eredménnyel bír az itraconazol lökéskezelés is: 400 mg/nap/1hét itraconazol, majd 3 hét szünet. Lábkörömök fertőzöttsége esetén 3, kézkörömök fertőzöttsége esetén 2 lökés ajánlott. Az onychomycosis kezeléséhez a fluconazole terápia (150-300 mg/hét) is hozzátartozik, amit a teljes gyógyulás eléréséig, azaz a körömök lenövéséig kell alkalmazni, de eredményessége nem közelíti meg a terbinafine-ét (25, 26).

S. brevicularis vagy *A. niger* okozta patogén penész esetén a terbinafin nem eredményes, ilyenkor az itraconazoltól várható siker.

A sarjadzó gombák identifikálása a vizsgálat során nem történt meg, tekintettel arra, hogy a leggyakrabban

kitenyésző *C. albicans* és *C. parapsilosis* fajok által okozott fertőzés kezelése megegyezik (per os itraconazol adandó 200 mg/nap dózisban), valamint a fluconazol rezisztens fajok (*C. glabrata* és *C. krusei*) előfordulása ritka a köröm fertőzésekben. Kézköröm érintettség esetén 6, láböröm érintettség esetén 12 héten át kell folytatni a kezelést.

A szisztémás kezelést több körmöt érintő és/vagy egész körömlemezt destruáló fertőzéseknél ki kell egészíteni helyi kezeléssel. Ugyanakkor lokális kezelés (antimikotikus ecsetelők, krémek) önmagában általában nem vezet teljes gyógyuláshoz. A terápia kudarca emellett diagnosztikus tévedésnek, a beteg nem megfelelő együttműködésének, antimikotikum-rezisztenciának és a társbetegségek miatt szedett egyéb gyógyszer – antimikotikum interakciójának köszönhető.

Következtetés

Az onychomycosis népbetegség, súlyos egészségügyi probléma szerte a világon (27). Diagnózisához elengedhetetlen a klinikai kép helyes értelmezése, direkt mikroszkopos vizsgálat és tenyésztés elvégzése. Mivel a kórokozó gombák spektruma folyamatosan változik, fontosak az epidemiológiai felmérések. Az egyre bővülő rezisztencia viszonyoknak köszönhetően a helyes kezelés megválasztásához nélkülözhetetlen a kórokozó gomba azonosítása. A Semmelweis Egyetem Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán kezelt onychomycosisok összefoglalása későbbi kutatások szempontjából referencia adatbázisnak tekinthető, a kórokozó gombák fajspektrumának ismerete szükséges a preventív és oktató célú munkához.

IRODALOM

1. Faergemann J., Baran R.: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* (2003) *Sep*, 149 *Suppl* 65, 1-4.
2. Roujeau J. C., Sigurgeirsson B., Korting H. C., Kerl H., Paul C.: Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology.* (2004) *209*(4), 301-7.
3. Takehara K., Oe M., Tsunemi Y., Nagase T., Ohashi Y., Iizaka S., Ueki K., Tsukamoto K., Kadowaki T., Sanada H.: Factors associated with presence and severity of toenail onychomycosis in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* (2011) *Sep*;48(9), 1101-8.
4. Faergemann J., Correia O., Nowicki R., Ro B. I.: Genetic predisposition—understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2005) *Sep*;19 *Suppl* 1, 17-9.
5. Sigurgeirsson B., Steingrímsson O.: Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2004) *Jan*;18(1), 48-51.
6. Foster K. W., Ghannoum M. A., Elewski B. E.: Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* (2004) *May*;50(5), 748-52.
7. Ploysangam T., Lucky A. W.: Childhood white superficial onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* (1997) *Jan*;36(1), 29-32.
8. Yadav S., Saxena A. K., Capoor M. R., Ramesh V.: Comparison of direct microscopic methods using potassium hydroxide, periodic acid Schiff, and calcofluor white with culture in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2013) *Mar*;79(2), 242-3.
9. Chandran N. S., Pan J. Y., Pramono Z. A., Tan H. H., Seow C. S.: Complementary role of a polymerase chain reaction test in the diagnosis of onychomycosis. *Australas J Dermatol.* (2013) Feb 21.
10. Alvarez M. I., González L. A., Castro L. A.: Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia.* (2004) *Aug*;158(2), 181-6.
11. Halmy K., Juhász Á., Bálint Á.: A nem dermatofyton penészgombák előfordulása onychomycosisban / Occurrence of non-dermatophytic moulds in onychomycosis *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2010) *86*(1), 18–21.
12. Dhib L., Fathallah A., Yaacoub A., Zemmi R., Gaha R., Said M. B.: Clinical and mycological features of onychomycosis years retrospective study (1986-2007). in central Tunisia: a 22 years retrospective study (1986-2007) *Mycoses.* 2012 Oct 25. doi: 10.1111/myc.12016.
13. Ghannoum M. A., Hajjeh R. A., Scher R., Konnikov N., Gupta A. K., Summerbell R., Sullivan S., Daniel R., Krusinski P., Fleckman P., Rich P., Odom R., Aly R., Pariser D., Zaiac M., Rebell G., Leshner J., Gerlach B., Ponce-De-Leon G. F., Ghannoum A., Warner J., Isham N., Elewski B.: A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* (2000) *Oct*;43(4), 641-8.
14. Tchernev G., Penev P. K., Nenoff P., Zisova L. G., Cardoso J. C., Taneva T., Ginter-Hanselmayer G., Ananiev J., Gulubova M., Hristova R., Nocheva D., Guarneri C., Martino G., Kanazawa N.: Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wien Med Wochenschr.* (2013) *Jan*;163(1-2), 1-12.
15. Yin L. J., Hsu T. H., Jiang S. T.: Characterization of acidic protease from *Aspergillus niger* BCRC 32720. *J Agric Food Chem.* (2013) *Jan*;61(3), 662-6. doi: 10.1021/jf3041726.
16. Mügge C., Hausteiner U. F., Nenoff P.: Causative agents of onychomycosis—a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2006) *Mar*;4(3), 218-28.
17. Aghamirian M. R., Ghiasian S. A.: Onychomycosis in Iran: epidemiology, causative agents and clinical features. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* (2010) *51*(1), 23-9.
18. Järv H., Naaber P., Kaur S., Eisen M., Silm H.: Toenail onychomycosis in Estonia. *Mycoses.* (2004) *Feb*;47(1-2), 57-61.
19. Shemer A.: Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther.* (2012) *Nov-Dec*;25(6), 582-93.
20. Singal A., Khanna D.: Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2011) *Nov-Dec*;77(6), 659-72.
21. Yin Z., Xu J., Luo D.: A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatolog Treat.* (2012) *Dec*;23(6), 449-52.
22. Török I., Simon G., Dobozy A., Farkas B., Mészáros C., Nebenführer L., Szepes E., Tóth E.: Long-term post-treatment follow-up of onychomycosis treated with terbinafine: a multicentre trial. *Mycoses.* (1998) *Jan-Feb*;41(1-2), 63-5.
23. Bakos N.: Az onychomycosis előfordulási gyakorisága és kezelésének speciális szempontjai idős korban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2005) *81*:5, 209-213.
24. Soós Gy.: Az empirikus és célzott antimycotikus kezelés farmakokinetikája In: *Az orvosi mikológia gyakorlati kérdései.* Golden Book Kiadó 2000.
25. Havu V., Heikkilä H., Kuokkanen K., Nuutinen M., Rantanen T., Saari S., Stubb S., Suhonen R., Turjanmaa K.: A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (Diflucan) in the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* (2000) *Jan*;142(1), 97-102.
26. Salo H., Pekurinen M.: Cost effectiveness of oral terbinafine (Lamisil) compared with oral fluconazole (Diflucan) in the treatment of patients with toenail onychomycosis. *Pharmacoeconomics.* (2002) *20*(5), 319-24.
27. Roseeuw D.: Achilles foot screening project. Preliminary results of patients screened by dermatologists. *J EADV* (1999), *12S1*, 6-9.

Érkezett: 2013. 03. 25.

Közlésre elfogadva: 2013. 05. 25.

A psoriasisos betegek kezelésében megfigyelhető változások az elmúlt évtizedben a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinikáján és a területi járóbeteg szakrendeléseken

Changes in the treatment of psoriatic patients in the last decade at the Department of Dermatology, University of Debrecen Medical and Health Science Center and at the outpatient clinics

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR., NAGY MÁRIA DR., HERÉDI EMESE DR., NAGY GEORGINA, SZEGEDI ANDREA DR.

Debreceni Egyetem OEC, Bőrgyógyászati Klinika, Bőrgyógyászati Allergológia Tanszék, Debrecen, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis vulgaris szisztémás gyulladással járó, krónikus immun-mediált betegség, mely elsősorban a bőrt érinti. A bőrgyógyász terápiás palettáján a lokális készítmények mellett szisztémás gyógyszeres kezelés, fényterápia és biológiai terápia érhető el. Jelen keresztmetszeti vizsgálatban a szerzők bemutatják, és elemzik a psoriasis terápiák alkalmazásának változásait a mindennapi gyakorlatban a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinikán, valamint hazai szakrendelőkben. A pathomechanizmus jobb megismerésével, és a betegség megítélésében bekövetkezett paradigmaváltással átalakultak a terápiás protokollok, valamint új terápiás beavatkozások is megjelentek, melyek eredményei a hazai kezelésben is fordulatot eredményeztek.

Kulcsszavak:
psoriasis - kezelések változása

SUMMARY

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease with chronic inflammation, which affects mainly the skin. For the dermatologist in the treatment of psoriasis local agents, systemic conventional treatment, phototherapy, and biologics are available. In the present study authors report and analyze the changes in the use of psoriasis treatment in practice at the Department of Dermatology University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, and in specialized ambulances. The therapeutic protocols have been improved and new therapeutic options are introduced due to the changes in the approach of the disease that have promoted modifications in the treatment in our country as well.

Key words:
psoriasis - treatment changes

Az intenzív patogenetikai kutatásoknak köszönhetően bizonyított, hogy a psoriasis vulgaris elsősorban a bőrt érintő krónikus, nem fertőző, immun-mediált betegség, mely szisztémás gyulladással jár.

A betegség az iparilag fejlett országokban a népesség 1,5-2%-át érinti, multifaktoriális, poligénes öröklődést mutat (1). A psoriasis manifesztálódásában a genetikai tényezők mellett környezeti faktorok játszanak szerepet (2). A betegség bármely életkorban kialakulhat, de a tünetek kezdete alapján két csoportot lehet megkülönböztetni. Az 1-es típusra a humán leukocytá antigén (HLA) - Cw6 és HLA-DR7 génekkal való kapcsolat, családi hal-

mozódás és viszonylag korai kezdet (40 éves kor előtt) jellemző, míg a 2-es típust a 40 év feletti kezdet jellemzi és a HLA génekkal való kapcsolat, továbbá családi halmozódás ritkábban mutatható ki (2-5). A betegséget a klinikai tünetek és az életminőségre gyakorolt hatása alapján enyhe, és közepesúlyos-súlyos formákra oszthatjuk, és kezelésében a lokális terápia mellett hagyományos (fényterápia, konvencionális szisztémás terápia), és biológiai terápia alkalmazható (1). Az alkalmazott kezelés formáját elsősorban a bőrtünetek súlyossága, az ízületi és körömérntettség jelenléte határozza meg és kiválasztásánál fontos szempont még a korábbi kezelések ha-

tásossága, a komorbiditások jelenléte, egyéb gyógyszerek szedése, valamint a beteg életmódja.

Célkitűzések

Tanulmányunk során azt vizsgáltuk, hogy a psoriasisról alkotott klinikai definíció megváltozása valamint a betegség hátterének pontosabb megismerése vajon okozott-e változást a terápiás algoritmusok alkalmazásában a bőrgyógyászati gyakorlatban.

A kérdés megválaszolásához elsődleges célkitűzésünk volt a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) Bőrgyógyászati Klinikáján 2005. 09. 01.-2005. 11. 30. és 2010. 09. 01.-2010. 11. 30. időszakok alatt psoriasis miatt kezelt betegek adatainak összegyűjtése és feldolgozása, valamint az adatok segítségével a kezelések jellemzőinek, változásainak bemutatása és analízise.

Másodlagos célkitűzés volt a kapott eredmények összevetése a hazai bőrgyógyászati járóbeteg szakrendelések legfrissebb (2010) hasonló paramétereiket vizsgáló adataival, melyet a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika által szervezett, psoriasisos betegeken végzett adatgyűjtés során nyertünk.

Adatok és módszerek

Az adatgyűjtés a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán, a számítógépes orvosi adatbázisból történt. A 2005. 09. 01. - 2005. 11. 30., valamint 2010. 09. 01. - 2010. 11. 30. közötti időszakokban a Psoriasis Szakrendelésen járóbetegként jelentkezett, valamint fekvőbeteg ellátásban részesült, L4000-L4090 Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) kódú diagnózissal rendelkező betegek minden bőrgyógyászati vonatkozású dokumentációját áttekintettük. Az első időperiódusban 224, a második időszakban 403 beteg adatait dolgoztuk fel. A felhasznált információk a betegek nemére, életkorára, betegség fennállási idejére és az alkalmazott gyógyszerkezelésre vonatkoztak. A terápiás lehetőségeket 4 alcsoportba sorolva tanulmányoztuk: lokális terápia, szisztémás terápia (ezen belül acitretin, cyclosporin A, methotrexát), fényterápia, biológiai terápia. A psoriasis súlyosságát és kiterjedését leíró Psoriasis Area and Severity Index (PASI) alkalmazása jelen vizsgálatban nem jött szóba, mert a feldolgozott betegek már kezelt állapotban voltak, ezért a betegek csoportosítása aszerint történt, hogy a vizsgálat időpontjában aktuálisan milyen kezelésben részesültek. Akik csak lokális kezelésben részesültek a vizsgált időszakban, azok az enyhe esetek csoportját alkották, míg a középsúlyos-súlyos kategóriába azok a betegek kerültek, akik a vizsgált időszakban, a lokális terápia mellett szisztémás gyógyszeres kezelésben, fénykezelésben, vagy biológiai terápiaiban részesültek.

A magyarországi bőrgyógyászati járóbeteg szakrendelőkben 2010-ben alkalmazott terápiaik ismertetéséhez szükséges adatokhoz a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika által szervezett és irányított, széleskörű, kérdőívvel végzett felmérés eredményeinek áttekintése révén jutottunk. A felmérésben 32 bőrgyógyász 383 psoriasisban szenvedő betege vett részt. Az egyes Bőr- és Nemibeteg Gondozó Intézetek első 10-12, random érkező psoriasisos betegével kitöltött kérdőívek révén szerzett információk 2010. szeptember 1. - 2010. november 30. időszakban születtek. Az információk kezelése anonim módon történt. A felhasznált adatok a betegek nemére, életkorára, betegség fennállási idejére és az alkalmazott gyógyszerkezelésre vonatkoztak.

Az adatok feldolgozása, statisztikai kiértékelése és összehasonlítása Fischer-féle egzakt-próba révén történt, 5%-os szignifikancia szinttel dolgozva.

Eredmények

Betegadatok

A kutatás során nyert részletes betegadatokat az 1. táblázat ismerteti. A Bőrgyógyászati Klinika eredményeit a vidéki szakrendelők adataival összehasonlítva több, mint 1000 beteg adatait vizsgáltuk. A betegek átlagéletkora, a betegség fennállásának átlagos ideje és a nemek aránya közel azonos volt a 3 vizsgálatban, nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést ezen paraméterekben az egyes vizsgálati időpontokban. Fontos különbség volt azonban, hogy míg a területi szakrendelőkben elsősorban enyhe psoriasisos tünetekkel jelentkező betegeket kezeltek (a középsúlyos-súlyos betegek aránya a szakrendelőkben 46%), addig a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán szignifikánsan magasabb arányban láttunk el középsúlyos-súlyos tünetekben szenvedő betegeket (2005-ben 56% * $p < 0.05$; 2010-ben 63% ** $p < 0.01$). Továbbá a klinikán a két vizsgálati periódust összehasonlítva a betegszám, és a közép-

	DEOEC 2005	DEOEC 2010	Szakrendelők 2010
Betegszám (db)	224	403	383
Átlagéletkor (év)	49,6	48,1	49,4
Psoriasis fennállása (év)	13,7	14,3	16,5
Nemek aránya (férfi:nő)	54:46	53:47	53:47
Középsúlyos-súlyos betegek (%)	56	63	46

1. táblázat

A vizsgálati célparaméterek változása a psoriasisos betegpopulációban a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán 2005-ben, 2010-ben, és a bőrgyógyászati szakrendeléseken 2010-ben

súlyos-súlyos betegek arányának erőteljes, de nem szignifikáns növekedése volt megfigyelhető. E tekintetben 2005 vizsgált időszakában 224 beteg 56%-a, míg 5 évvel később már 403 beteg csaknem 2/3-a (63%) szenvedett a betegség középsúlyos-súlyos formájában.

Alkalmazott kezelések változása és ezek összehasonlítása az egyes vizsgálóhelyeken

A psoriasis általános kezelésére jellemző, hogy a betegek egyszerre több terápiában is részesülhettek (kombinált terápia), ilyen esetben az alkalmazott terápiára vonatkozó adatokat minden egyes terápiánál külön feltüntetettük.

1. Változások összehasonlítása a DEOEC szakrendelésén 2005. és 2010. vizsgált periódusaiban

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán 2005 vizsgált időszakában a páciensek 4/5-e (80%) részesült lokális kezelésben (1A. ábra). Ugyanitt 2010-ben már csak a betegek 68%-a részesült helyi kezelésben (1B. ábra). Eszerint mind 2005-ben, mind 2010-ben a pikkelysömörös betegek kezelésében fontos szerepet kaptak a helyi kezelések, de azok használatának aránya szignifikánsan csökkent 2010-re (2. táblázat).

Míg 2005-ben a Bőrgyógyászati Klinikán a középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő betegek esetében a fényterápia volt a leggyakrabban választott kezelési módszer (32%) (1A. ábra), addig ez az arány szignifikánsan kevesebb mint felére csökkent (14%) 2010-re (1B. ábra), alkalmazása jelentősen háttérbe szorult (2. táblázat).

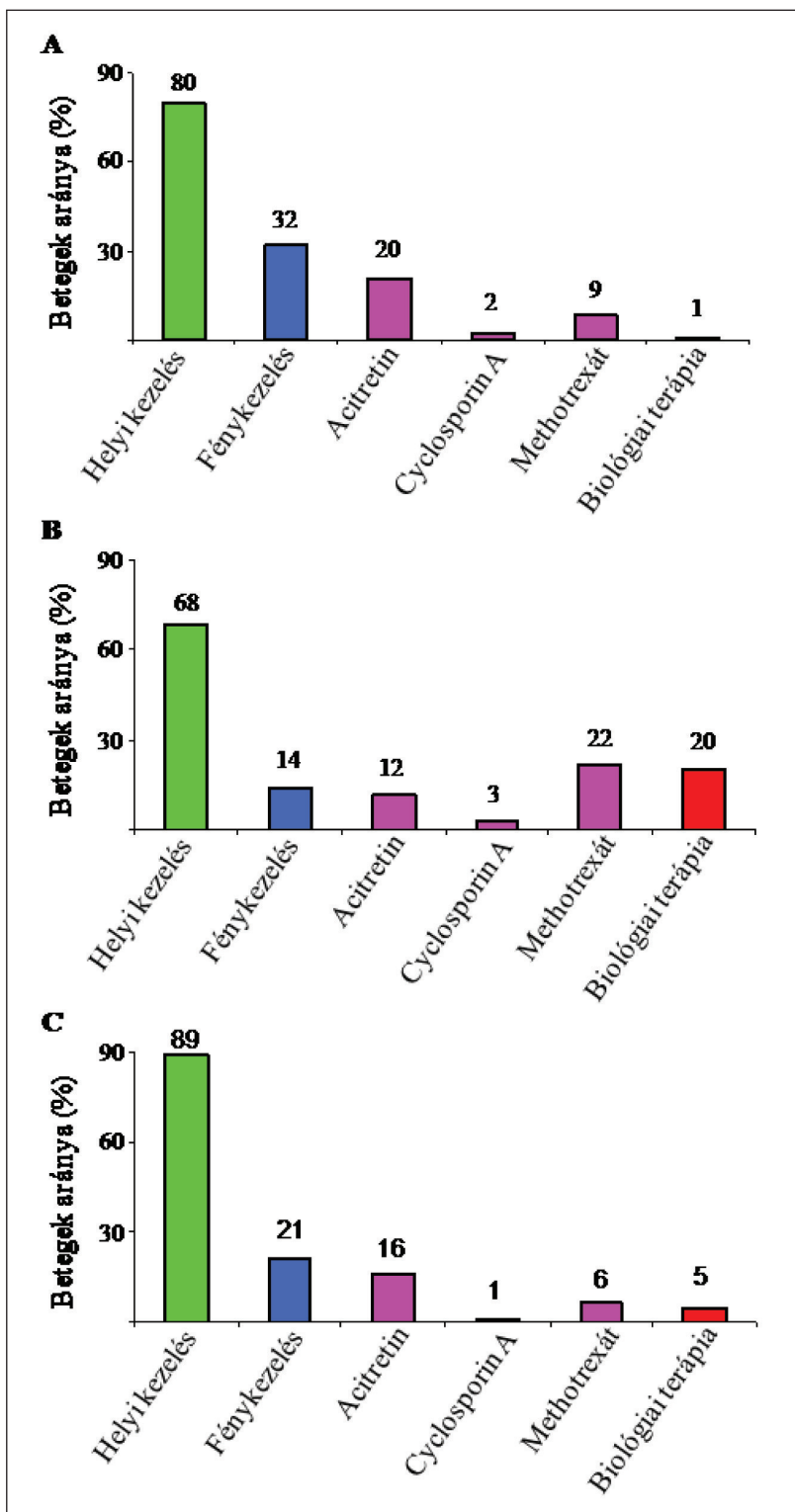
A 2005-ös klinikai adatokat vizsgálva szembejuttatjuk, hogy a fényterápia mellett hasonlóan kiemelt szerep jutott a középsúlyos-súlyos betegek kezelésében a hagyományos szisztémás gyógyszeres terápiának (31%) (1A. ábra). Ezek közt vezető szerep jutott az acitretinnek (20%), míg a methotrexát és a cyclosporin A csak kisebb százalékban (9%, illetve 2%) képviseltette magát. Ugyanez az arány 2010-re 38%-ra nőtt, azaz a primer terápiás megoldást jelentette a középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek kezelésében (1B. ábra). Az egyes hagyományos szisztémás gyógyszeres terápiák alkalmazásának aránya, azonban jelentősen megváltozott 2010-re. Az acitretin háttérbe szorult, és szignifikánsan nagyobb arányban kaptak a betegek methotrexátot (22%), míg a cyclosporin A alkalmazási gyakorisága nem mutatott szignifikáns eltérést a két időpontban (2. táblázat).

A biológiai terápia használatát tekintve is szignifikáns növekedés volt megfigyelhető a klinikai adatokban 2010-re. Míg 2005-ben biológiai terápiában csak a betegek 1%-a részesült (1A. ábra), addig 2010-re a hagyományos gyógyszeres terápia vezető szerepe mellett új, széles körben elérhető terápiás lehetőségként jelent meg a biológiai terápia (20%) (1B. ábra) (2. táblázat).

2. Terápiás különbségek a DEOEC szakrendelésén és a területi szakrendelőkben 2010-ben

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán 2010-ben a betegek 68%-a részesült helyi kezelésben (1B. ábra), a vidéki szakrendelőkben ugyanakkor a helyi kezelés aránya (89%), a betegek klinikai súlyosságának megfelelően, szignifikánsan magasabb volt (2. táblázat), és jelentősen meghaladta az egyéb terápiás lehetőségek alkalmazását (1C. ábra).

Míg 2010-ben a Bőrgyógyászati Klinikán a középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő betegek esetében a fényterápia alkalmazása jelentősen háttérbe szorult (1B. ábra), addig a vidéki szakrendelőkben szignifikánsan ma-



1. ábra

Az egyes terápiás beavatkozásban részesülő psoriasisos betegek aránya a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán 2005-ben (A), 2010-ben (B), és a bőrgyógyászati szakrendeléseken 2010-ben (C)

gasabb arányban (2. táblázat) a fényterápia volt a vezető szisztémás terápia (21%) (1C. ábra).

Az egyes hagyományos szisztémás gyógyszeres terápiák alkalmazásának arányát a DEOEC 2010-es adataiban (1B. ábra) és a vidéki szakrendelőkben (1C. ábra) vizs-

	DEOEC) 2005 (%)	DEOEC 2010 (%)	Szakrendelők 2010 (%)	Szignifikancia DEOEC 2005 és 2010 adatai között	Szignifikancia DEOEC és szakrendelők 2010 adatai között
Helyi kezelés	80	68	89	***p<0.005	***p<0.005
Fénykezelés	32	14	21	***p<0.005	**p<0.01
Acitretin	20	12	16	***p<0.005	n.sz.
Cyclosporin A	2	3	1	n.sz.	n.sz.
Methotrexát	9	22	6	***p<0.005	***p<0.005
Biológiai terápia	1	20	5	***p<0.005	***p<0.005

2. táblázat

A psoriasis terápiai betegeinek százalékos eloszlása és az eredmények összehasonlítása a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán 2005-ben, 2010-ben, és a bőrgyógyászati szakrendeléseken 2010-ben (n.sz.: nem szignifikáns)

gálva megfigyelhető, hogy a methotrexátot szignifikánsan gyakrabban használták a klinikán, mint a szakrendelőkben, ugyanakkor az acitretin és cyclosporin A használatában nem volt szignifikáns különbség a 2 vizsgálati hely között (2. táblázat).

A biológiai terápia használatát tekintve természetesen szignifikánsan magasabb volt a kezelt betegek aránya 2010-ben a biológiai centrumban, a klinikán (1B. ábra), mint a szakrendelőkben (1C. ábra) (2. táblázat).

Megbeszélés

Az elmúlt évtizedben az intenzív patogenetikai alapoktatások eredményeként, az egyik leggyakoribb krónikus bőrbetegség definíciója megváltozott, pontosabbá vált. A pikkelysömör tehát szisztémás gyulladással járó, nem fertőző, immunmediált betegség, melyre fokozott keratinocyta-proliferáció, parakeratózis, érelváltozások és immunológiai eltérések jellemzőek (4).

A patogenezis hátterében álló immunfolyamatok leírása a betegség kezelésének gyakorlatában is szemléletváltáshoz vezetett. Az új ismeretek az innovatív gyógyszergyártókat is új terápiás alkalmazások kifejlesztésére serkentették. Ezek eredményeként új gyógyszerek, a biológiai válaszmódosító szerek jelentek meg a piacon, és helyet követeltek maguknak a terápiás arsenálban. A biológiai szerekkel végzett klinikai vizsgálatok hasznos információval szolgáltak a hagyományos szisztémás gyógyszeres kezelés résztvevőiről is. Az új ismeretek révén hazánkban is változás következett be a terápiás protokollokat tekintve (6).

Jelen vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, vajon a psoriasis pathomechanizmusának pontosabb megismerése milyen változásokat hozott a terápiás szokásokban.

Kutatásunk során három, időben, vagy térben eltérő betegcsoport adatait elemezve érdekes megfigyelésként kijelenthető, hogy a vizsgálati helytől, időtől függetlenül, a betegek átlagéletkora, betegségük fennállásának ideje és a betegek nemi arányai csaknem azonosak voltak. A Magyarországon gondozott, rendszeresen szakorvos által kezelt psoriasisos populációról elmondható, hogy átlagéletkoruk 48-49 év, illetve, hogy enyhe férfi

dominancia figyelhető meg, mely eredmény korrelál más vizsgálatok adataival (7).

Fontos különbség, hogy a szakrendelők betegei között magasabb volt az enyhe psoriasisban szenvedők aránya, ellentétben a centrum betegeivel, akik inkább középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedtek, sőt ez az arány csak fokozódott 2010-re a 2005-höz viszonyítva a centrumban (1. táblázat). Ez a súlyossági adat azonban csak az alkalmazott terápiák alapján lett megállapítva, hiszen a kezelés alatti PASI az aktuális státuszt mutatja, és meghatározásának kezelt betegeknél nincs információértéke a betegség kiindulási állapotára nézve. Ez az adat ugyanakkor bizonyos értelemben a terápiás szokásokra is utal, mely alapján kijelenthető, hogy egyrészt a klinikai centrumban és a szakrendelőkben más a beteganyag, másrészt a centrumokban kisebb a lokális kezelések aránya, feltehetően a hatékony szisztémás kezelések sikere miatt, és a szélesebb elérhető terápiás repertoár miatt. A nemzetközi adatok azt mutatják, hogy külföldön nincsenek ekkora különbségek az egyes járóbeteg-ellátó helyek terápiás beavatkozásai között, hisz például az Egyesült Államokban hasonló terápiás beavatkozási lehetőségekkel rendelkeznek az egyes bőrgyógyászati egységek, nincsenek a hazai ellátási értelemben vett centrumok (7). Hazánkban azonban a betegellátó rendszer progresszivitásából adódik, hogy egy centrumban valóban a lényegesen súlyosabb beteget látják el.

Mindezek következménye, hogy sokkal nagyobb mértékű a lokális kezelés aránya a periférián, mint a centrumban, hisz az enyhébb súlyosságú betegeket gyakran elegendő helyi kezeléssel gyógyítani. Ha a másik irányból nézzük a folyamatot, akkor láthatjuk, hogy a helyi kezelés alkalmazása szignifikánsan csökkent a centrumban 2010-re (2. táblázat). Ennek oka lehet, hogy magasabb arányban jelentek meg ebben a periódusban a centrumban a közepes-súlyos klinikai tünetekkel rendelkező betegek, akiknél elsősorban a szisztémás kezelések jelentették az elsővonalbeli terápiát (a lokális kezelés csak kiegészítő terápia volt), és ezek hatékonysága mellett nem minden esetben van szükség helyi kezelésekre (8).

A fényterápia alkalmazásának arányát vizsgálva érdekes eredményt mutat a vizsgálat, miszerint vezető szerep jutott a szisztémás terápiák között a fénykezelésnek a

centrumban 2005-ben, és a szakrendelőkben 2010-ben. A DEOEC 2010-es adatait vizsgálva szignifikánsan háttérbe szorult a fénykezelés alkalmazása (2. táblázat). Ennek az oka lehet, hogy a betegek igénye megváltozott a kezelésekre, és az időigényes, logisztikailag gyakran megterhelő (pl. munkából való rendszeres kiesés) fényterápia helyett a gyógyszeres terápiát részesítették előnyben (8). Ugyanakkor a centrumokon kívül megjelentek egyéb fényterápiás egységek is, és ezek szintén csökkenthették a centrumok fényterápiára járó betegeknek számát, mivel esti órákban is a betegek rendelkezésére állnak.

A gyógyszeres terápiát vizsgálva is megfigyelhető a hasonló alkalmazási tendencia a szakrendelők 2010-es és a centrum 2005-ös adatainak tekintetében. Mindkét esetben vezető szerep jutott az acitretinnek, ezt követte a methotrexát, és elhanyagolható volt a cyclosporin A terápiában részesülők aránya. Ennek magyarázata lehet, hogy az acitretin könnyen, hosszú ideig alkalmazható, mellékhatás profilja kedvező, illetve használata kombinálható a fénykezeléssel, és így hatékonysága növelhető, ugyanakkor monoterápiában való kismértékű hatékonysága miatt az elmúlt években az európai ajánlások nem szerepeltek az elsőként alkalmazhatóak között (6, 8). A centrum 2010-es adatait tudjuk szembeállítani az előzőekben felsoroltakkal. A már említett okok miatt jelentősen nőtt a közepes- és súlyos psoriasisosok aránya erre az időszakra, ezért csökkent a lokális terápia alkalmazásának aránya, és az új trendeknek megfelelően a gyógyszeres terápia került előtérbe. Azon belül is a methotrexát alkalmazása szignifikánsan nőtt ebben az időszakban, jelentősen megelőzve az acitretin, és a fénykezelés alkalmazásának arányát is. Hasonló tendencia látható egy 1990-2001 évek között végzett amerikai felmérésben, ahol a szisztémás terápiában a bőrgyógyászok által leggyakrabban használt lehetőség a methotrexát volt (36%), majd ezt követte a fotokemoterápia (22%), és végül az acitretin (7%) (9). A legújabb európai ajánlás is a methotrexát elsővonalbeli szerként való alkalmazását javasolja (6).

A szisztémás terápiák alkalmazásának lassú növekedése, és a helyi kezelések lassú csökkenése figyelhető meg az 1996-2005 periódusban egy széleskörű amerikai vizsgálatban is (7). Itt 20 év (1985-2005) adataiban több mint 23 millió betegvizit eseményét dolgozták fel. Megállapították, hogy bár sokféle terápiás lehetőség volt elérhető az Egyesült Államokban, mégis a betegek nagy része elégedetlen volt a kezelésével. Mindez a kezelőorvosok részéről egy olyan változást hozott, hogy azok gyakrabban írtak fel szisztémás szereket a betegeknek a vizsgálat utolsó éveiben, mint annak kezdetén.

További érdekes változás a biológiai terápiák megjelenése. 2005-ben csak egyedi méltányosság alapján rendelhették a centrumban súlyos állapotú, terápiareszisztens betegeknek a biológiai szereket, ezért csak a betegek 1%-a részesült ebben a kezelésben. Ezen gyógyszerek felírása és kiadása, továbbra is csak biológiai terápiás centrumokban lehetséges (a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika egyike

a magyarországi 8 centrumnak). 2010-re szignifikánsan nőtt a biológiai szerek alkalmazásának aránya, sőt közvetlenül a methotrexát mögött, az acitretint, és a fénykezelést is megelőzve fontos szerepet töltek be centrumunk kezelési stratégiájában is. Bár „fiatal”, de nagyon hatásos készítmények, ezért hamar megtalálták helyüket a terápiás algoritmusban (10).

A nemzetközi irodalmat tovább vizsgálva, egy igen érdekes tanulmány számol be a psoriasis kezelési mintázatairól az Egyesült Államok bőrgyógyászati rendelőiben (11). A felmérés módszerei különböztek az általunk végzett módszerektől. Az orvosi adatszolgáltatás mellett a betegek is töltöttek ki kérdőívet. Csaknem 900 beteg adatait dolgozták fel. A betegek átlagéletkora (46 év), és a nemek aránya (enyhe férfi dominancia) hasonló képet mutatott, mint magyarországi saját adataink. Az enyhe, illetve közepes- és súlyos betegek arányáról nem szolgáltatott adatokat, de a vizsgált populációt nézve magas arányban fordult elő a lokális terápia alkalmazása, és a szisztémás terápiában a biológiai szereket részesítették előnyben, majd ezt követte a hagyományos gyógyszeres terápia, és végül a fénykezelés. Bár a lényeges különbségek háttere természetesen az eltérő egészségügyi támogatási rendszerben is keresendő, mégis a centrum 2010-es adataihoz igen hasonló mintázat olvasható le az amerikai adatokból is (11).

Összefoglalva elmondható, hogy a hipotézisünk igazolódott, és a psoriasis klinikai definíciójának megváltozása és a pathogenezisének részletesebb megismerése valóban jelentős, szignifikáns változásokat hozott a betegség kezelési algoritmusában. Az alap kutatások tehát már nem a távoli jövő gyógyszereinek alkalmazási lehetőségeit vetik fel, hanem olyan adatokat szolgáltatnak, melyek alapján a ma gyógyszereit biztosítják ebben a súlyos, krónikus, szisztémás betegségben szenvedő betegeknek.

A vizsgálat elvégzéséhez az OTKA 81381 és a TÁMOP 4.2.2.A-11/1/ KONV-2012-0023 „VÉD-ELEM” pályázat (Új Magyarország Fejlesztési Terv és European Social Fund and European Regional Development Fund) nyújtott segítséget.

IRODALOM

1. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* (2011) 303, 1-10.
2. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M et al.: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* (2007) 80, 273-90.
3. Reich K., Mossner R., König I. R. et al.: Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* (2002) 118, 155-63.
4. Koo J., Lee E., Lee C. S. et al.: Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* (2004) 50, 613-22.
5. Gyulai R., Kemény L.: A pikkelysömör immunológiája: Az alap kutatástól a betegágyig. *Orv Hetil.* (2006) 147, 2213-20.
6. Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. et al.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) 23 Suppl 2, 1-70.

7. *Stowd L. C., Yentzer B. A., Fleischer A. B., Jr. et al.*: Increasing use of more potent treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* (2009) 60, 478-81.
8. *Szegedi A.*: A pikkelysömör kezelési lehetőségei (kivéve biológiai terápiák). *Háziorv Továbbképző Szemle* (2009) 14, 31-6.
9. *Pearce D. J., Stealey K. H., Balkrishnan R. et al.*: Psoriasis treatment in the United States at the end of the 20th century. *Int J Dermatol* (2006) 45, 370-4.
10. *Gáspár K.*: A psoriasis biológiai terápiája *Háziorv Továbbképző Szemle* (2011) 16, 470-3.
11. *Patel V., Horn E. J., Lobosco S. J. et al.*: Psoriasis treatment patterns: results of a cross-sectional survey of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* (2008) 58, 964-9.

Érkezett: 2013. 05. 10.

Közlésre elfogadva: 2013. 05. 17.

„Fekete Zoltán” tudományos kutatási pályázat, 2013

Az Alapítvány ez évi kutatási pályázatára 2013. október 11-én éjfélig postára adott, vagy október 15-én 15.00 óráig egyéb módon (pl. személyesen, küldőncel) eljuttatott, a 2012-2013. évek folyamán már megjelent, vagy igazoltan publikálásra elfogadott dolgozatokkal (egy, vagy több művel) lehet pályázni. A pályázat a bőr- és nemi gyógyászat, kozmetológia, továbbá e szakmák határterületeinek (pl. dermatoallergológia, STD kórképek, andrológia, phlebológia, onkológia, mikológia, bőrsébeszet, sebgyógyulás stb.) témáiban, lektorált szaklapokban megjelenő angol, német, francia, vagy magyar nyelvű publikációk 5 példányban történő benyújtásával történik. Könyvet, monográfiát nem fogadunk el. (cím: ÁEK Bőrgyógyászati Osztály 1062 Budapest, *Podmaniczky u. 109-111*; *Tel.: 1-475-2628*). A faxon, diszken, e-mailen érkezett anyagokkal nem áll módunkban foglalkozni. A több szerzős dolgozatok esetében a társszerzők nyilatkozata szükséges, amelyben egyetértenek a pályázati szándékkal, támogatva a pályázatot benyújtó személyt.

A pályadíjat, melynek összege 680,- Euro, a Bíráló Bizottság által titkos szavazással a legjobbnak ítélt pályamű fogja elnyerni.

A Bizottság (mely a klinikai tanszékvezetők, és a Kuratórium elnökéből áll) döntését november elején a Kuratórium elé terjeszti, amely a pályázat eredményét a MDT 2012. évi Nagygyűlésen hirdeti ki.

A győztes e Fórumon eredményeiről előadás formájában számol majd be, melynek időpontját a programban előre kijelöli a tudományos bizottság.

Prof. Dr. Baló-Banga J. Mátyás
főorvos, a Kuratórium elnöke
MH Honvédkórház
Budapest

Papillomatosis cutis carcinoides két esete

Two cases of papillomatosis cutis carcinoides

MAJOROS TIBOR DR., KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A papillomatosis cutis carcinoides egy ritkán előforduló, a verrucosus carcinomák csoportjába tartozó entitás, mely leginkább időskorú betegek körében jelentkezik. Az elváltozás jellemzően az alszárakra lokalizálódik, lefolyását tekintve krónikus, exstirpációját követően recidívá készsége nagy. A verrucosus felszínű, akár tenyérynyi nagyságot is elérő szövetzaporulat mind a gyakorló bőrgyógyász, mind a szövettani mintát véleményező patológus számára komoly differenciáldiagnosztikai problémát okozhat. A szerzők két esetet mutatnak be. Mindkét beteg évek óta fennálló, terápia rezisztens ulcus cruris miatt állt gondozás alatt. Kezelésük során a fekélyben karfiolszerű szövetzaporulat alakult ki, mely felvetette malignus folyamat lehetőségét, az ismételt elvégzett próbaexcísiók histológiai feldolgozása során azonban benignus elváltozást vélelmeztek.

Kulcsszavak:

**papillomatosis cutis carcinoides -
verrucosus carcinoma - szövettan -
differenciáldiagnosztika**

SUMMARY

Papillomatosis cutis carcinoides is a rare disorder from the group of verrucous carcinomas, which occurs mostly in the elderly. The lesion is typically localized in the lower leg, and has chronic course; after removal recurrence is frequent. The tumor has verrucous surface, and can reach the size of one palm, which could cause differential diagnostic problem for both dermatologists and pathologists. Hereby, the authors present two cases: both patients were resistant to therapy, and a cauliflower-like tissue mass formed after years of persistence in the ulcers. This papillomatosis tumor raised the possibility of malignancy, but histological examinations carried out in different time points considered benign dignity.

Key words:

**papillomatosis cutis carcinoides -
verrucosus carcinoma - histology -
differential diagnostics**

A papillomatosis cutis carcinoidest elsőként Gottron írta le 1932-ben. Ezen entitás a verrucosus carcinomák csoportjába tartozik a florid oralis papillomatosis, az epithelioma cuniculatum és a Buschke-Löwenstein tumor mellett (1. táblázat) (1, 2, 3). A bőrre és nyálkahártyára lokalizálódó verrucosus carcinomák ritkán előforduló, alacsony grádusú, magasan differenciált laphámrákok, melyekre klinikailag a lassú, exofitikus növekedés jellemző. Csak kivételes esetekben metasztatizálnak a regionális nyirokcsomókba; elsősorban többszöri recidíva, vagy megelőző sugárkezelés kapcsán fellépő anaplasztikus transzformáció következtében; távoli áttétet csak néhány esetben észleltek (4, 5). Histológiai-
lag lokális invazivitást és minimális dysplasiát mutatnak (1, 3, 5).

Verrucosus carcinomák
<i>Cutan</i>
– epithelioma cuniculatum
– papillomatosis cutis carcinoides
<i>Oropharyngealis</i>
– florid oralis papillomatosis
<i>Genitoanalis</i>
– Buschke-Löwenstein tumor

1. táblázat

A verrucosus carcinomák felosztása

Esetismertetés

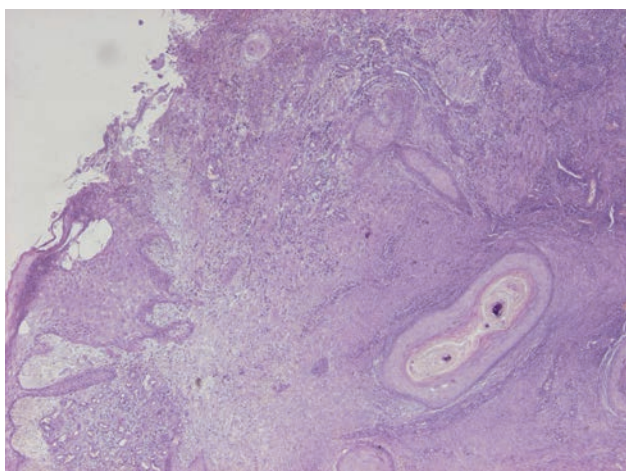
I. eset

A 88 éves nőbeteg anamnézisében cholecystectomy, hysterectomy, diabetes mellitus és hypertonia szerepel. 2004. februárjában a tíz éve háziorvosa által kezelt ulcus cruris progressziója miatt került felvételre osztályunkra. Felvételekor a bal lábszár laterális oldalán több tenyérszerű, sárgás lepedékkel fedett, nagyrészt túlsarjadt, helyenként exofitikus növedéket mutató ulcus volt látható (1. ábra). A klinikai kép alapján felmerült malignus elfajulás lehetősége, ezért az exofitikus területből lokális anesztéziában próbakimetszést végeztünk. A hisztológiai vizsgálat (2. ábra) pseudoepitheliomatous hám hyperplasiát véleményezett, malignitást nem írt le. A rosszindulatú elfajulás biztos kizárása céljából az elváltozás másik területéből szintén mintát vettünk, a szövettani vélemény az előzővel megegyezett. Hasi és kismedencei UH, valamint mellkas rgt vizsgálat során kórosat nem írtak le. Lokális kezelés mellett a beteget otthonába bocsátottuk. Kontroll vizsgálatok nem jelent meg, a kórház számítógépes adatbázisa alapján lábszárfekélyét sebészeti szakrendelésen gondozták. 2005. januárjában azonban kifejezett progresszió, fájdalom miatt femoralis amputáció történt. A rendelkezésünkre álló biopsziás anyagból utólagosan HPV PCR vizsgálatot végeztünk (GenoID Kft., Budapest), mely negatív eredményt adott.



1. ábra

Nagyrészt túlsarjadt, helyenként exofitikus növedéket mutató ulcus (I. eset)



2. ábra

Az I. eset ulcusából vett minta szövettani képe (HE, 4X)

II. eset

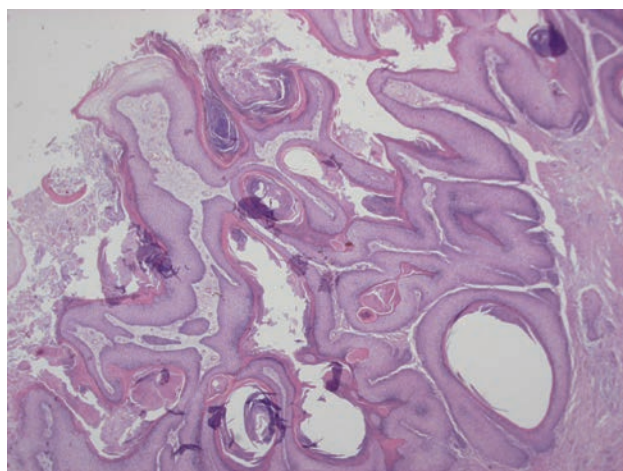
A 86 éves nőbeteg kórelőzményében hypertonia, ischaemiás szívbetegség, valamint a bal lábszáron korábban lévő fekély plasztikai fedése szerepel. 2010-ben a bal lábszár ulcusa recidivált, majd rövidesen a fekély alapján karfiolszerű növedék jelentkezett. A területileg illetékes bőrgyógyászati osztályon a klinikailag neoplasztikus területből több alkalommal próbakimetszés történt, azonban a szövettani vizsgálat során malignitást igazolni nem tudtak, benignus papillomatosiszt véleményeztek. A fekélyalapon lévő növedék progressziót mutatott, helyi kezelésekre teljes mértékben rezisztens volt, ezért a beteget 2011. augusztusában osztályunkra irányították. Felvételekor a fekélyalapot teljesen kitöltő, verrucosus felszínű, odorosus szövetburjánzás volt látható (3. ábra). Az



3. ábra

Az ulcust kitöltő, verrucosus felszínű, odorosus szövetburjánzás (II. eset)

elváltozásból osztályunkon lokális anesztéziában próbakimetszést végeztünk; a szövettani vizsgálat során acanthoticus, hyperkeratosis mutató polypoid bőrészletet írtak le, ahol a dermis vízenyősen fellazult volt, illetve alapjánál lobos kötőszövetrészt látszott; az elváltozást benignusnak véleményezték (4. ábra). Plasztikai sebéssel konzultálva a lézió in toto kimetszése mellett döntöttünk (2011. október). Az excidátum szövettani feldolgozása során benignus papilloma planocellulare verrucosum cutist írtak le, az épen kimetszve. Sebészeti javaslatra az elváltozás nyitott kezelését végeztük, mely során a sebalap felsarjadt, azonban az ulcus területében recidivát észleltünk (5. ábra), majd rövidesen ismét az egész fekélyt szövetszaporulat töltötte ki. Az elváltozás szövetdestruktív



4. ábra

Az ulcusban kialakult elváltozás szövettani képe (II. eset) (HE, 2X)



5. ábra

Az excísiót követően rapidan kialakult recidíva
(II. eset)

helyi kezelésre (AgNO₃ rúd) teljesen rezisztens volt, napról-napra szemmel látható növekedést mutatott. 2012. februárban szélesen az épből reexcísiót végeztünk. Szöveti vizsgálat során a kimetszett anyagban a patológus carcinoma planocellulare verrucosum invasivumot véleményezett. Staging vizsgálatok során (mellkas rgt, hasi, kismedencei és inguinális UH vizsgálat) disszeminációra utaló eltérést nem észleltünk. Az anyagból HPV PCR vizsgálatot kértünk (GenoID Kft., Budapest), mely negatív eredményt adott. Lokális kezelés mellett a sebalap felsarjadt, kifejezett széli hámosodás indult, recidíva nem volt észlelhető.

Megbeszélés

A papillomatosis cutis carcinoides főként idős emberek körében előforduló, jellemzően a lábszárakra lokalizálódó, ritka entitás (1). Kialakulhat de novo, azonban jellemzően valamilyen krónikus folyamat talaján jelentkezik (ulcus cruris, lupus vulgaris, vegetáló pyoderma, decubitus, égési heg, amputációs csont, osteomyelitis fistula, krónikus vénás elégtelenség) (1, 4, 5). Az etiológiai tényezők között a krónikus gyulladás és a humán papilloma vírus (HPV 1,11,18) a legjelentősebbek (1, 5, 6, 7). Eseteink kapcsán HPV kóroki szerepét bizonyítani nem tudtuk. A lézió karfiolszerű, felhányt széllel határolt, felszíne legtöbbször lepedékkel és pörkkel borított, lassan penetrál a környező szövetekbe, destruálja a lágyrészeket és a csontokat (1, 4, 5). Az odorosus jelleget a papillomatosis szövetek közötti detritusz, bakteriális szuperinfekció okozza (5). Az ulceráció nem jellemző. Az elváltozás spontán remissziója nem várható, legtöbb esetben évek alatt lassú progresszió észlelhető (1). Differenciáldiagnosztikai szempontból vírusos szemölcsök, reaktív epidermalis hyperplasia, óriás seborrhoeas keratosis, pyogen granuloma, óriás keratoacanthoma, ekrin syringofibroadenoma, mély gombás fertőzések és neoplasmák merülnek fel (1, 5, 6).

Szöveti diagnózisa rendkívül nehéz, sok esetben a hiányzó, vagy minimális dysplasia és magasan differenciált volta miatt benignus elváltozást véleményez a vizsgáló. Hisztológiai vizsgálat céljából feltétlenül széles és mély biopsziás minta szükséges (4). A lézió teljes szerkezetének részletes vizsgálata elengedhetetlen a helyes diagnózis felállítására érdekében, illetve nagy jelentőséggel bír a tumor alapjának cytomorfológiája (5). Felszínes biopsziás minta esetén téves diagnózis születhet és a léziót jóindulatú pseudoepitheliomatous hyperplasiának írhatják le (5, 8). Eseteink kapcsán ez fontos szerepet játszott a patológus általi benignus megítélésben. A teljes architektúrát tekintve a lézió legtöbbször két komponensből, egy exofitikus és egy endofitikus részből tevődik össze (4, 5). Az exofitikus területen kifejezett papillomatosis látható hyperkeratosis, acanthosis, időnként parakeratosis (4, 5, 8, 9, 10). Jellemző a granuláris sejtréteg vacuolizációja (4, 8). Vaskos, gumós hámcsoportok, illetve ujjszerű projekciók alkotják az endofitikus komponensét. Ezen a területen szinuszok és keratinnal kitöltött cysták, kripták észlelhetők (5, 8). A basalis membrán intakt (4, 5, 8). A keratinocyták nem, vagy minimális dysplasiát mutatnak; mitózisok csak elszórtan, leginkább a basalis sejtsor mentén láthatók; sejtnecrosis, dyskeratosis, illetve multinuclearis keratinocyták jelenléte nem jellemző. A keratinocyták általában nagy méretűek, kifejezett sejtmaggal és prominens nucleolusszal bírnak (4, 5). Az individualis cytomorfológiát tekintve benignus megjelenés jellemző (4). A tumor stromája vizenyősen fellazult, krónikus gyulladásos sejtekből álló infiltrációt mutat (4, 8).

Terápiáját tekintve – amennyiben azt a lokalizáció és kiterjedés lehetővé teszi – a széles alapú sebészi kimetszés az elsőként választandó (1, 9). Recidívakészsége igen kifejezett, a lokális kiújulások minél korábbi eltávolítása ajánlott (5). II. esetünk kapcsán a lézió in toto kimetszése után kialakult recidíva során egy rapidan növekvő szövetburjánzás volt észlelhető, ami szemmel láthatóan, szinte napról-napra növekedett. Nagy kiterjedésű és rekuráló léziók esetén a Mohs-féle sebészi eljárás javasolható (5). Azon formák esetén, ahol a kimetszés nem végezhető el, citosztatikumok (bleomycin, methotrexate), illetve retinoidok alkalmazhatók (1, 5, 11). *Biczó és mtsai.* per os etretinát kezelés mellett a lézió regresszióját írták le (11). Radioterápia az anaplasticus átalakulás lehetősége miatt nem ajánlott, azonban válogatott esetekben, kiterjedt tumor méret esetén preoperatív irradiáció alkalmazható a szövetmassza megkisebbitése céljából (5, 9). Nagyméretű tumornál, ami technikailag nehezen eltávolítható, INF-alfa kezeléssel elfogadható terápiás eredmény érhető el, illetve a tumor olyan mértékű regressziója következhet be, melynél az excísió már kivitelezhető (5).

A papillomatosis cutis carcinoides bár ritka előfordulású kórkép, azonban ismerete fontos a gyakorló bőrgyógyász számára, mert fennállása esetén komoly differenciáldiagnosztikai és terápiás problémát okozhat. Ismertetett eseteinkkel egy ritka kórképet szerettünk vol-

na bemutatni, illetve felhívni a figyelmet arra, hogy krónikusan fennálló ulcusokban kialakuló szövetszaportat esetében többszörös, mély biopszia végzése javasolt a malignus transzformáció kizárása, esetleges bizonyítása céljából.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani dr. Mórocz István pathológus főorvos úrnak (Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Patológia Osztály) a szövettani metszetek fotóinak elkészítéséért, rendelkezésükre bocsájtásáért.

IRODALOM

1. Burgdorf W. H. C., Plewig G., Wolff H. H., és mtsai.: Braun-Falco's Dermatology, 3rd ed., Springer. (2009) 1363-1364.
2. Schwartz R. A.: Skin Cancer: Recognition and Management, 2nd ed., Blackwell. (2008) 53-54.
3. Bologna J. L., Jorizzo J. L., Schaffer J. V.: Dermatology, 3rd ed., Elsevier. (2012) 1310, 1782.
4. Schwartz R. A.: Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol. (1995) Jan; 32 (1), 1-21.
5. Garbe C., Dummer R., Kaufmann R., és mtsai.: Dermatologische Onkologie, Springer. (1997) 196-200.
6. Noel J. C., Peny M. O., Goldschmidt D., és mtsai.: Human papillomavirus type 1 DNA in verrucous carcinoma of the leg. J Am Acad Dermatol. (1993) Dec; 29 (6), 1036-8.
7. Garven T. C., Thelmo W. L., Victor J., és mtsai.: Verrucous carcinoma of the leg positive for human papillomavirus DNA 11 and 18: a case report. Hum Pathol. (1991) Nov; 22 (11), 1170-3.
8. Assaf C., Steinhoff M., Petrov I., és mtsai.: Verrucous carcinoma of the axilla: case report and review. J Cutan Pathol. (2004) Feb; 31 (2), 199-204.
9. Ruppe R. P., Verrucous Carcinoma. Papillomatosis Cutis Carcinoides. Arch Dermatol. (1981) Mar; 117 (3), 184-5.
10. Rigel D. S., Friedman R. J., Dzubow L. M., és mtsai.: Cancer of the Skin. 1st ed., Elsevier. (2005) 144.
11. Biczó Z., Nagy G., Fekete J.: Papillomatosis cutis carcinoides etretinát kezelése. Orv Hetil. (1993) Apr; 134 (16), 863-6.

Érkezett: 2013. 05. 10.

Közlésre elfogadva: 2013. 05. 18.

HAZAI HÍREK

Kedves Kollégák!

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinika, valamint a Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék szervezésében **Dr. Hunyadi János Professzor urat 70. születésnapja** alkalmából köszöntjük tudományos ülés keretében **2013. szeptember 27-én, 10.00 – 13.00 h** időpontban, melyre szeretettel várjuk a kollégákat.

Helyszín: Divinus Hotel, Debrecen.

A naptárba a fenti dátumot bejegyezni szíveskedjenek.
A programot a későbbiekben küldjük.

Debrecen, 2013. július 22.

Üdvözlettel és köszönettel, a Szervezők:
Prof. Dr. Remenyik Éva
Prof. Dr. Szegedi Andrea

Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg type

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

ZUBONYAI CECÍLIA DR.¹, BATTYÁNI ZITA DR.¹, KOLLÁR BALÁZS DR.²,
EGYED MIKLÓS DR.²

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztály¹,
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Belgyógyászati Osztály Haematológiai Részleg²,
Kaposvár, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 79 éves nőbeteg esetét mutatják be, akinek felvételekor a jobb lábon és a lábszár alsó felén szabálytalanul vörös plakkok és tömött csomók helyezkedtek el. A bőrbioptzia szövettani vizsgálata a reticularis dermist és a subcutist infiltráló, primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg type formát igazolt. A laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok belszervi manifesztációra nem utaltak.

A beteg általános állapota miatt csökkentett dózisban alkalmazott 6 ciklus R-CHOP kezelés hatására a bőrtünetek átmenetileg regrediáltak. A későbbi progresszió során az R-CHOP terápiára észlelt rezisztencia miatt a kombinációt etopoziddal egészítették ki, melyre csontvelő aplasia alakult ki, bár a lymphoma átmenetileg, rövid időre regrediált. Az ismételt progresszió során rituximab-etopozid terápiával és sugárkezeléssel próbálkoztak, de a beteg állapotának gyors hanyatlása miatt a kezelést leállították, s a beteg hamarosan sepsisben meghalt. Szerzők az eset kapcsán röviden összefoglalják az alsó végtagi típusú, primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphomával kapcsolatos jelenlegi ismereteket, kezelési lehetőségeket.

Kulcsszavak:
primer cutan B-sejtes lymphoma -
R-CHOP

SUMMARY

The case of a 79 years old female patients is presented, who was admitted with irregular red plaques and solid nodules on the lateral aspect of the right lower extremity. Histological examination of the skin biopsy showed primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type with reticular dermis and subcutaneous infiltration. Laboratory and imaging studies did not show internal organ manifestations. Due to the patient's general condition 6 cycles of reduced dose of R-CHOP treatment was used and the skin symptoms temporarily regressed. In the subsequent progression due to the developed resistance to the R-CHOP therapy etoposide was added in combination therapy, which developed bone marrow aplasia, while the lymphoma temporarily and briefly regressed. During the subsequent progression rituximab-etoposide and radiation treatment was attempted, but due to the patient's rapid decline the treatment was interrupted, and the patient died shortly after that in sepsis. Based on this case the authors briefly summarized the recent knowledge and treatment options of the primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type.

Key words:
Primary cutaneous B cell lymphoma -
R-CHOP

A primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma ritka betegség, melyen belül a ritka, rossz prognózisú, leg type (lábszári típus) külön entitást képvisel (1. táblázat). Az idős kor betegsége, nőknél gyakoribb. Általában multiplex bőrtünetek jellemzik. Kezelésében elsődlegesen az immuno-kemoterápia választandó, csak soliter tünet esetén javasolt a sebészi excisio vagy a radioterápia. A terápia tervezésekor figyelembe kell venni a beteg általános állapotát és kísérő betegségeit. Relapsus hajlama és a betegek általában idős kora miatt prognózisa rossz.

Esetismertetés

A 79 éves nőbeteg anamnesisében az 1970-es évek óta hipertónia, csípő-, térdízületi és gerinc panaszok miatti kezelés, 1988-ban méhtest rák miatt uterus extirpatio kétoldali adnexectomiával, majd sugárterápia, 2006-ban perforáló duodenális ulcus miatt műtét (sutura) szerepel. Gyógyszerei: Tritace HCT (ramipril, hydrochlorothiazide) 5/25, Amlipin (amlodipine), Lokren (betaxolol), Omeprazol (omeprazole), Dormicum (midazolam), Algotopyrin (metamizol).

2006. novemberben 2 hónapja kezdődő, fájdalmat, viszketést, időnként nedvezést okozó bőrtünetei miatt került felvételre a Somogy

Cutan T-sejtes és NK-sejtes lymphomák
Mycosis fungoides
MF variánsok és altípusok – Folliculotrop MF – Pagetoid reticulosis – Granulomatous slack skin
Sézary-syndroma
Felnőttkori T-sejt leukaemia/lymphoma
Primer cutan CD30+ lymphoproliferatív betegségek – Primer cutan anaplasticus nagy sejtes lymphoma – Lymphomatoid papulosis
Subcutan panniculitis-like T-cell lymphoma
Extranodális NK/T-sejtes lymphoma, nasal type
Primer cutan peripheriás T-sejtes lymphoma, nem meghatározott – Primer cutan agresszív epidermotrop CD8+ T-sejtes lymphoma (provisional) – Cutan γ/δ T-sejtes lymphoma (provisional) – Primer cutan CD4+ kis/közepes pleomorph T-sejtes lymphoma (provisional)
Cutan B-sejtes lymphomák
Primer cutan marginális zóna B-sejtes lymphoma (PCMZL)
Primer cutan folliculus centrum lymphoma (PCFCL)
Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg type (PCDLBCL-LT)
Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, egyéb – Intravascularis nagy B-sejtes lymphoma
Precursor hematologic neoplasm
CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (blastos NK-sejtes lymphoma)

1. táblázat

Primer cutan lymphomák WHO-EORTC beosztása (18)

Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztályára. Fogyást, éjszakai izzadást nem panaszolt. Láztalan volt. Felvételtkor testmagassága 148 cm, testtömege 50 kg.

Felvételtkor a jobb külboka előtti területen 0,5-1,5 cm-es, lividvörös, tömött csomókból álló, gyűrűszerű plakk, a lábszár alsó harmadában néhány, hasonló, helyenként erodált csomó, a láb hát laterális részén elmosódott határú, lividvörös, enyhén beszűrt plakk helyezkedett el (1. ábra). Kóros nyirokcsomó, lép, máj nem volt tapintható.



1. ábra

Lividvörös csomók a jobb külboka előtti területen

Laboratóriumi vizsgálattal észlelt eltérések: vvt 4,00 T/l (normál 4,1-5,1 T/l), We 35 mm/h (normál 5-30 mm/h), serum kreatinin 151 μ mol/l (normál 44-90 μ mol/l).

A hgb, fvs, thc, minőségi vérkép, CN, LDH, GOT, GPT, GGT, alk. foszf., vércukor normál tartományban volt. Vizelet vizsgálat során pyuriát észleltünk, a bakteriológiai tenyésztés *Klebsiella pneumoniae* fertőzést igazolt, mely célzott Sumetrolim kezelésre meggyógyult. Széklet benzidin 3x neg.

Mellkas röntgen során mindkét irányba minimálisan megnagyobbodott szívet, az aortagomb falában meszesedést észlelték, egyéb kóros eltérés nem ábrázolódott.

Hasi UH: Mindkét vesén chronicus parenchyma laesio. Arteriosclerosis aortae abdominis. Részleges thromboticus jobb oldali art. iliaca communis, körülírt aneurysmaszerű tágulattal, az aktív lumen 7 mm. Hernia parietis abdominis. Megnagyobbodott nyirokcsomó sem a hasban, sem az inguinalis régióban nem ábrázolódott.

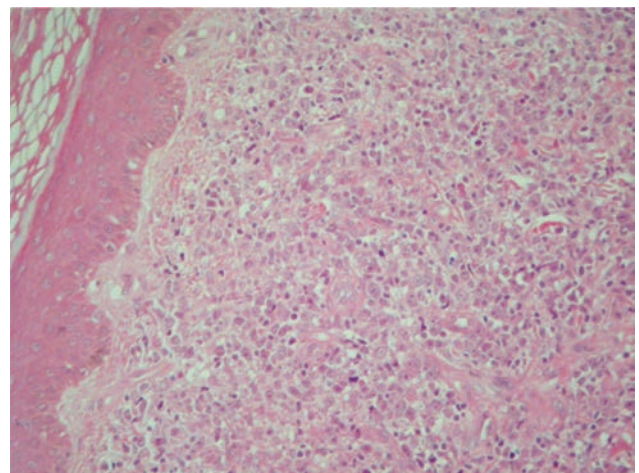
Differenciáldiagnosztikai szempontból cutan lymphoma, histiocytosis, sarcomák és sarcoidosis lehetősége merült fel, ezért próbaexcísiót végeztünk az egyik csomóból.

A szövettani vizsgálat HE festett metszetein ép epidermis alatt a dermist és a subcutist tömeges, éretlen, nagyrészt mononuclearis sejtekből álló daganatszövet infiltrálta (2. ábra, 3. ábra). Immunhisztokémiai vizsgálattal szelektív CD20 membrán pozitivitást, részleges MUM-1 pozitivitást mutat-

tak (4. ábra). A CD3, CD30, CD10 és BCL-6 reakciók negatívak voltak.

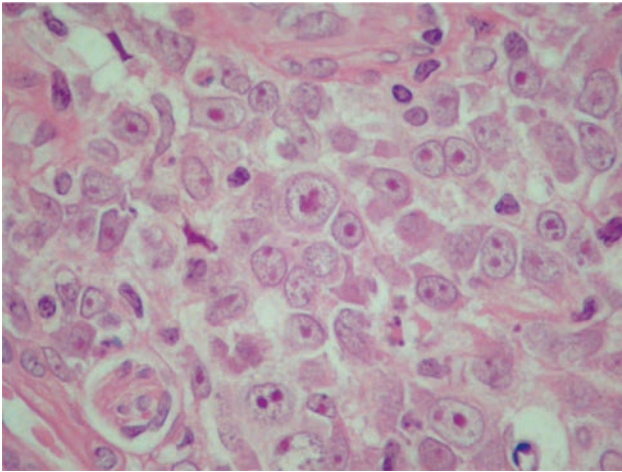
A vizsgálatok alapján a primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg type diagnózist állítottuk fel. A beteget kórházunk hematológiai részlegére irányítottuk.

A hematológiai osztályon a beteg általános állapota miatt noninvazív vizsgálatok (nyak, mellkas, has CT) történtek, melyek disszeminációra nem utaltak. Laboratóriumi vizsgálata során mérsékelten emelkedett volt: We 39 mm/h, serum kreatinin 196 μ mol/l, CRP



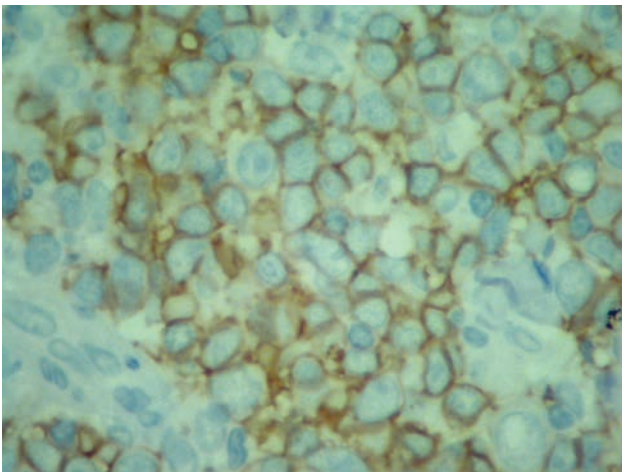
2. ábra

A dermist és a subcutist diffúzan infiltráló tumorsejtek (HE 10x)



3. ábra

Nagy méretű, polymorph tumorsejtek (HE 40x)



4. ábra

A tumor sejtek CD20 membrán pozitivitása (HE 40x)



5. ábra

Nagyfokú tumor regresszió már 2 ciklus R-CHOP után

6,65 mg/l (normál 0,00-6,60 mg/l), LDH 538 U/l (normál 240-530 U/l), húgysav 413 μ mol/l (normál 150-360 μ mol/l). A jelenleg érvényes TNM stádium beosztás alapján (2. táblázat) a lymphoma stádium T2cN0M0. Tekintettel a beteg korára, ECOG 2-es állapotára, rituximabbal kombináltan csökkentett dóziszú CHOP (ciklofoszfamid, epirubicin, vincristin, methylprednisolon) kezelést kezdtek. A beteg 21 naponként 6 ciklus R-CHOP kúrát kapott 2006.12.12-től 2007.03.27-ig. Klinikailag komplett remisszió alakult ki (5. ábra). Mellékhatásként enyhe hányinger és anaemia jelentkezett.

T	
T1:	soliter bőrtünet
T1a:	< 5 cm
T1b:	> 5 cm
T2:	regionális bőrtünet (1 vagy 2 szomszédos régió)
T2a:	az összes tünet < 15 cm
T2b:	15-30 cm
T2c:	> 30 cm
T3:	generalizált bőrtünet
T3a:	multiplex tünet 2, nem szomszédos bőr régióban
T3b:	multiplex tünet 3 vagy több bőr régióban
N	
N0:	nincs klinikai vagy szövettani vizsgálattal igazolt nyirokcsomó eltérés
N1:	egy perifériás nyirokcsomó régió érintett (a bőrtünetet drenáló nyirokrégió)
N2:	két vagy több, vagy bármely, nem drenáló nyirokrégió érintett
N3:	centrális nyirokcsomó érintettség
M	
M0:	nincs extracutan érintettség
M1:	extracutan érintettség

2. táblázat

A nem mycosis fungoides és nem Sézary-syndroma típusú primer cutan lymphomák TNM stádium beosztása (8)

2007. májusban, 7 hét elteltével lokális recidívát észleltek szisztémás terjedésre utaló tünetek nélkül. Ekkor a laboratóriumi eltérések: vvt 3,35 T/l, hgb 101 g/l, CN 13,0 mmol/l, kreatinin 153 μ mol/l, LDH 817 U/l, normál fvs, thc, májenzimek, ionok. Ismét R-CHOP kezelést indítottak, tekintettel a korábbi eredményességre és a kevés mellékhatásra.

4 ciklus után lokális progresszió, általános tünetek (9 kg-os fogyás, éjjeli izzadás) miatt a kezelést 2007. augusztusban etopoziddal (R-CHOEP) egészítették ki, melyre átmeneti regresszió jelentkezett súlyos pancytopeniával (vvt 2,43 T/l, hgb 73 g/l, fvs 0,1 G/l, thc 41 G/l), lázzal kísérve. A csontvelő aplasia, lázas állapot 4 E vörösvértest koncentrációt, 7 napon át 30 ME/nap G-CSF Neupogen (filgrastim) és parenterális széles spektrumú antibiotikum (ceftriaxon) hatására rendeződött.

4 hét múlva ciklofoszfamid nélkül került sor a kemoterápia ismétlésére. Bár ezúttal súlyos mellékhatás nem volt, de a bőrtünetek progrediáltak.

Laboratóriumi eredményében fokozódó anaemia és LDH emelkedés jelentkezett: We 54 mm/h, vvt 3,41 T/l, hgb 97 g/l, LDH 1295 U/l, serum kreatinin 121 μ mol/l, összfehérje 58 g/l (normál 64-85 g/l), normál fvs, thc, CN, húgysav, glukóz, májenzimek, vizelet.

2007. október elején a jobb alsó végtag MR a lábszár proximális negyede magasságától a felső ugróízület magasságáig csaknem körkörös, helyenként konfluáló jelleggel a cutisban, a subcutan zsírszövetben és az izomzatban is számtalan, 10-35 mm-es, közepes jelintenzitású szolid gócot mutatott. 24 mm-es szolid képlet látszott bal oldalon a musculus soleus középső harmadában is. A mellkas, has CT-n kóros nyirokcsomó, splenomegalia nem ábrázolódott.

A lokális progresszió miatt, mivel a beteg kora, általános állapota az agresszív kemoterápiát ellenjavallta, radioterápiára készültek CT alapú, 3 dimenziós tervezés alapján 2 mezőből, 6 frakcióban, 6MV-vel, 10,8 Gy ösdózisban. Rituximab, etopozid, methylprednisolon kezelés után 7 nappal indították a sugárkezelést, de 4 alkalom után a kialakuló láz, csontvelő aplasia (fvs 0,7 G/l, vvt 2,42 T/l, hgb 70 g/l, thc 76 G/l) és *Staphylococcus aureus* sepsis miatt felfüggesztették. Szupportív terápia hatására (vörösvértest koncentrációt, G-CSF, antibiotikum) az aplasia, sepsis megszűnt, a bőrtünetek beszüntésére.



6. ábra

2007. október elején látható tumor progresszió

csökkent, a beteg rossz általános állapota miatt azonban a sugárkezelést nem folytatták (6. ábra).

Kb. 2 hét múlva ismételt láz, gyengeség, a jobb kar fájdalmas duzzanatával kísért bullosus bőrgyulladás, lymphoma progresszió miatt került felvételre.

Kóros laborértékei: normál fvs (9,3 G/l) mellett neutrofilia 8,9 G/l, vvt 2,55 T/l, hgb 76 g/l, serum összfehérje 43 g/l, albumin 23 g/l, CRP 264,94 mg/l, CN 15,3 mmol/l, kreatinin 167 µmol/l, LDH 525 U/l. A jobb kar Doppler UH vizsgálat a thrombosit kizárta, lymphoedemát igazolt. Széles spektrumú parenterális antibiotikum (Maxipime: cefepime), alacsony molsúlyú heparin (Clexane: enoxaparin-nátrium) adása, a folyadék és ion egyensúly fenntartása ellenére a beteg állapota hanyatlott, felvétele után 2 héttel exitált (7. ábra). Boncolás a család kérésére nem történt.



7. ábra

2007. október végén látható további progresszió

Megbeszélés

Primer cutan lymphomáról akkor beszélhetünk, ha a diagnózis felállításkor más szervben, szövetben a malignus sejtek nem mutathatók ki. A primer cutan B-sejtes lymphomák a nodális formáknál sokkal ritkábbak, lefolyásuk, prognózisuk, kezelésük is eltérhet attól (6).

A primer cutan lymphomás betegekről gyűlő klinikai adatok, a bővülő immunológiai és genetikai ismeretek, az újabb terápiákkal szerzett tapasztalatok alapján készült a jelenleg érvényes klasszifikáció, melynek feladata ezen ritka betegségekben a diagnózis felállításának és a kezelésnek a segítése (18). A legújabb, 2008-as haemopoieticus és lymphoid tumor klasszifikáció magában foglalja a cutan lymphoma típusokat is, lényegében egyező módon a jelenleg érvényes 2005-ös WHO-EORTC cutan lymphoma beosztással (18, 19). A primer cutan diffúz nagy B-sej-

tes lymphoma leg type (PCDLBCL-LT) a primer cutan B-sejtes lymphomák jól meghatározott csoportja, mely ritkább, mint a primer cutan folliculus centrum lymphoma (PCFCL) és a primer cutan marginális zóna lymphoma (PCMZL). A PCFCL-hez és a PCMZL-hez viszonyítva a PCDLBCL-LT prognózisa rosszabb, gyakoribb a disszeminált cutan és/vagy regionális érintettség, kezelésre szignifikánsan alacsonyabb a klinikai komplett válasz arány, gyakoribb a multiplex cutan relapsus és extracutan terjedés, rövidebb a teljes túlélés (OS) (9, 21).

A kis esetszámok miatt a statisztikai értékelésekben nagy a szórás. Az összes primer cutan lymphomák közt a PCDLBCL leg type gyakorisága 4% (2-5%), az 5 éves betegség specifikus túlélés 20-73%. Idős kor és női dominancia jellemzi. A medián életkor nagyobb számú betegadat feldolgozása alapján PCDLBCL-LT esetén 70-79 év között, PCFCL és PCMZL esetén 50-66 év között változik (9, 18, 21).

Klinikailag az egyik vagy mindkét alsó végtagon gyorsan növekvő, vörös vagy lividvörös papulák, plakkok, tumorok jellemzik, melyek ulcerálódhatnak. Lehet soliter, gyakrabban multiplex. A multiplex megjelenés rossz prognosztikai faktor (21). Ritkán nem alsó végtagi lokalizációban is kifejlődhet ez a lymphoma típus.

Szövettanilag ép epidermis alatt a dermist diffúzan beszűrő, nagyméretű, centroblast és immunoblast morfológiájú lymphoid sejtek helyezkednek el, gyakran a subcutisba is terjedve. Immunfenotípusa CD19+, CD20+, CD79a+, Bcl-2+, MUM-1+/-, Ig nehézlánc gén monoklonalitással. A Bcl-6 negativitás segíti elkülönítését a primer cutan folliculus centrum lymphomától, utóbbiban pozitív ez a reakció (9, 16).

Kezelése kis, soliter elváltozás esetén lehet sebészi vagy sugárkezelés, a rosszabb prognózisú, kiterjedtebb, több gócu cutan formákban és extracutan terjedés esetén immuno-kemoterápia (1, 3, 4, 20). A CHOP-kezelés az 1970-es évektől a DLBCL-ek standard kezelésének számított. A molekuláris biológiai kutatások eredményei lehetővé tették a biológiai célzott kezeléseket bevezetését, 1997-ben az FDA az anti-CD20 monoklonális antitestet, a rituximabot törzskönyvezte a follicularis lymphoma kezelésére. Azóta számos B-sejtes malignus haematológiai és autoimmun betegség terápiájában alkalmazzák. Sejtmediált citotoxicitás, antitestdependens cellularis citotoxicitás és apoptózis indukció révén CD20+ B-sejt pusztulást okoz. A 2000-es évek elején már bizonyítottá vált az R-CHOP kezelés szignifikáns hatása a CHOP-hoz képest DLBCL-ben mind a teljes túlélésre, mind a progressziómentes túlélésre (2, 5, 13, 14, 15, 21). Ez a terápiás előny idős, 70 év feletti betegeknél a kemoterápiás szereket csökkentett adagban tartalmazó R-CHOP kezelésére is igazolt (7,12), bár a vizsgálok egy része idős betegeknél így is gyakrabban észlelt súlyos mellékhatásokat (12). A nodális és extranodális formák CHOP és R-CHOP kezelésre adott válaszát értékelő tanulmány is igazolta az R-CHOP előnyét minden formában, de a primer extranodális formák prognózisa rosszabb volt a rituximabmal kombinált esetekben is (6, 20). A rituximab okozta komplex

immunológiai változások hatására a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenhet. Az irodalmi adatok alapján rituximabdal kombinált kemoterápiák összehasonlítva a kemoterápiákkal, a fertőzések rizikóját általában nem fokozzák (10, 17). Rituximab kezelés során jelentős veszély a hepatitis B vírus fertőzés reaktivációja, valamint hosszas alkalmazása növeli a fertőzés kockázatát autoimmun betegségekben, lymphomákban (17).

Napjainkban az R-CHOP már standard kezelésnek tekinthető PCDLBCL alsó végtagi típusának multiplex góccú ill. disszeminálódó formáiban. Jelenleg egységes protokoll a másodvonalbeli kezelésre még nincs (11, 16, 20).

Betegünk idős kora, társbetegségei, multiplex bőrtünete és emelkedett LDH szintje rossz prognózist jelzett. Ennek ellenére a csökkentett dóziszú R-CHOP kezelést jól tolerálta, 2 hónapon belül remisszióba került, a kezelés kb. 5 hónapos jó életminőségű, tünetmentes időszakot eredményezett a bőrt, subcutist és izomzatot érintő, gyors progresszió előtt.

Köszönettel tartozunk *dr. Pajor László professzornak* (PTE ÁOK Patológiai Intézet) a szövettani vizsgálatok elvégzéséért és a szövettani képek elkészítéséért.

IRODALOM

1. *Brogan B. L., Zic J. A., Kinney M. C. és mtsai:* Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. *J Am Acad Dermatol.* (2003) *49*(2), 223-228.
2. *Coiffier B., Lepage E., Briere J. és mtsai:* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2002) *346*, 235-242.
3. *Dreno B.:* Standard and new treatments in cutaneous B-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* (2006) *33*, 47-51.
4. *Erős N., Károlyi Zs.:* A cutan B-sejtes lymphomákról 7 eset elemzése kapcsán. *Bőrgyógy Vener Szle* (2002) *1*, 3-9.
5. *Fields P. A., Linch D. C.:* Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* (2012) *157*(2), 159-170
6. *Gutiérrez-García G., Colomo L., Villamor N. és mtsai:* Clinicobiological characterization and outcome of primary nodal and extranodal diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* (2010) *51*(7), 1225-1232.
7. *Hasselblom S., Stenson M., Werlenius O. és mtsai:* Improved outcome for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma in the immunochemotherapy era. *Leuk Lymphoma* (2012) *53*(3), 394-399.
8. *Kim Y. H., Willemze R., Pimpinelli N. és mtsai:* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* (2007) *110*, 479-484.
9. *Kodama, K., Massone, C., Chott, A. és mtsai:* Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* (2005) *106*, 2491-2497.
10. *Lanini S., Molloy A. C., Fine P. E. és mtsai:* Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* (2011) *9*, 36.
11. *Leonard J. P., Martin P., Barrientos J. és mtsai:* Targeted treatment and new agents in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* (2008) *Jul;45*(3 Suppl 2), 11-6.
12. *Meguro A., Ozaki K., Sato K. és mtsai:* Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma* (2012) *53*(1), 43-49.
13. *Nastoupil L. J., Rose A. C., Flowers C. R.:* Diffuse large B-cell lymphoma: current treatment approaches. *Oncology (Williston Park).* (2012) *26*(5), 488-495.
14. *Pfreundschuh M.:* How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* (2010) *116*(24), 5103-5110.
15. *Schneider T., Molnár Zs., Deák B. és mtsai:* Diffúz nagy B-sejtes lymphomák immunokemoterápiás kezelésével elért eredményeink. *Orv Hetil* (2009) *150*(44), 2019-2026.
16. *Senff N. J., Noordijk E. M., Kim Y. H. és mtsai:* European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* (2008) *112*, 1600-1609.
17. *Simon Zs., Illés Á., Miltényi Zs. és mtsai:* Immunológiai változások diffúz nagy B-sejtes lymphomában Rituximab-CHOP kezelést követően: saját adatok elemzése és irodalmi áttekintés. *Orv Hetil* (2012) *153*(42), 1658-1666.
18. *Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. és mtsai:* WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas. *Blood* (2005) *105*(10), 3768-3785.
19. *Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. és mtsai:* WHO Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2008
20. *Wobser M., Kneitz H., Bröcker E. B. és mtsai:* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy - diagnostic and therapeutic challenges. *J Dtsch Dermatol Ges* (2011) *9*(3), 204-211.
21. *Zinzani, P. L., Quaglini, P., Pimpinelli, N. és mtsai:* Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-cell Lymphoma. *J Clin Oncol* (2006) *24*, 1376-1382.

Érkezett: 2013. 04. 04.

Közlésre elfogadva: 2013. 06. 20.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések elfogadására, de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Hazai Hírek



Dr. Ostorházi Eszter átveszi a „Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” 2013. évi díját.

2013 augusztus 23-án Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemi-kórtani és Bőronkológiai Klinikán a „Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, valamint a klinika munkatársai, Földvári professzor úr születésnapján ünnepséget tartottak. Az ünnepségen részt vett Prof. Dr. Molnár Mária Judit tudományos rektorhelyettes.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételten működő Alapítvány célja a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemi-kórtani és Bőronkológiai Klinikán dolgozó, az alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása. A díjat – a hozzátartozó plakettel – a kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapján nyújtják át.

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

Az Alapítvány díját 2013-ban Dr. Ostorházi Eszter klinikai adjunktus vehette át.

2013. augusztus 23.

Prof. Dr. Temesvári Erzsébet egyetemi tanár, kuratóriumi elnök



Prof. Dr. Molnár Mária Judit, a Semmelweis Egyetem tudományos rektorhelyettese gratulál a díjazottnak



Prof. Dr. Kárpáti Sarolta és Prof. Dr. Molnár Mária Judit a díjátadó ünnepségen

KÖNYVISMERTETÉS

Somos Zsuzsa:

MAGYAR SZENTEK ÉS HŐSÖK A NAGYVILÁGBAN

Történelmi útikönyv

Kairosz Kiadó, Budapest, 264 old., 2013.

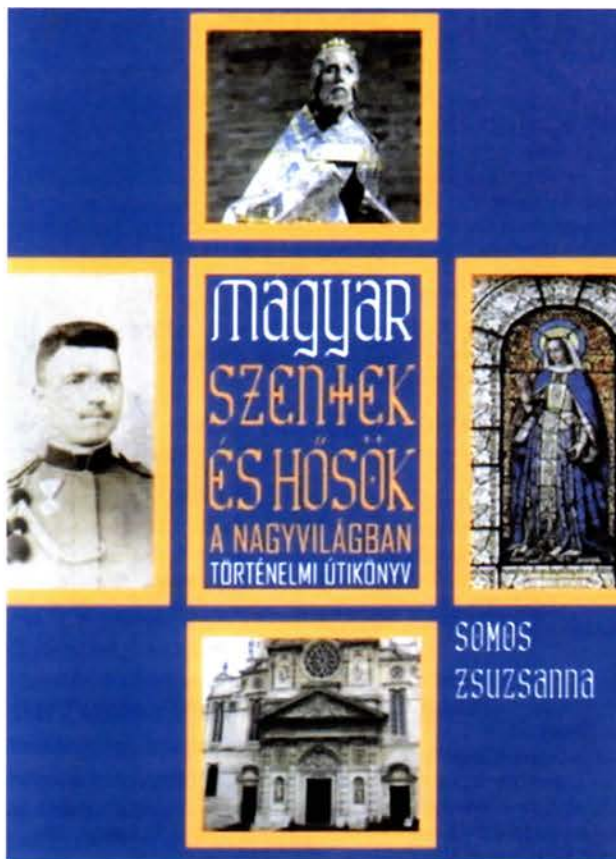
A szerző a Pécsi Tudományegyetem Bőrgyógyászati klinikájának munkatársaként a kongresszusi célú külföldi utazásai, előadásai keretében a szakmai szempontok mellett arra is hagyott időt, hogy nyitott szemmel járva a magyar emlékeket keresse fel. Ezek leírása mellett a magyar történelemmel kapcsolatos fontos eseményekről is beszámol.

A könyv három részből és ezen belül 70 fejezetből áll. A „Magyar szentek és hősök” c. fejezetben történelmi bevezető, a hunok, Attila valamint a magyar törzsek hadjáratairól van szó. Egy rövid kirándulás keretében esik szó Cambrairól (Normadia), ahol Árpád-házi Szent Erzsébetre egy kápolna és egy vitrázs emlékeztet. Párizsban a szent Eustach templomban a szerző Liszt Ferenc szobrát fedezte fel a Szent Cecília kápolnában (Liszt 1866. márciusában itt adta elő ismét a Missa solemnis c. művét). A szerző a Loire völgyben Blois várában lévő várkápolnában Szent Erzsébetet (kötényében a rózsacsokorral) ábrázoló vitrázst fedezte fel; Róbert Károly özvegye, Erzsébet anyakirályné építtette az aacheeni dómhoz hozzá a magyar kápolnát s ebben Szent István, Szent Imre, Szent László szobrai fedezhetők fel. Az udvarban Varga Imre szobrászművész Szent István szobra látható. Nápolyban halt meg erőszakos halállal I. Lajos király fia Endre. A gyilkosságra (1345. szept. 18.) egy emléktábla emlékeztet a nápolyi dóm San Gennaro kápolnájában.

II. Rákóczi Ferenc fejedelem bujdosása közben 1713-1717 között Franciaországban Yerres község mellett Grosboi-ban a camalduliak kolostorában élt. 1937-ben közadakozásból magyar és francia felirattal oszlopot állítottak fel e községben.

Napóleon 1809-ben Bécsben kiáltvánnyal fordult a magyar néphez (Batsányi János fordította a szöveget) és az 1809-es győri felkelés leverése a Párizsban lévő Diadalív jobb oldali részén is szerepel „Raab” néven. A győri csata után a francia hadsereg szállíthatatlan sebesültje részben Pécsre kerültek kezelésre; 126 francia katonát temettek el a Mecsekben a Mandulásnak nevezett részen. A franciák iránti tisztelet emlékére 1908-ban a Mecsekben egy csonka gúla alakú 16 méter magas, a város minden pontjáról látható emlékművet állítottak fel.

A könyvben több eseményről olvashatunk: Párizsban a Szabadkőműves Múzeumban fedezhető fel Kossuth Lajos pátense. Érdekes leírás foglalkozik Orbán Balázs munkásságával és Victor Hugoval Guersey szigetén való találkozásáról. Párizs Mountparnasse temetőjében találta meg a könyv írója gr. Teleky Blanka (1806-1862) sírját. Érdekesek a „Magyar vonatkozású emlékhelyek Lourdesben” c. fejezet. Az itteni Kálvária X. stációja nagyrészt magyar pénzéből készült el. Később elkészült a Népek Kálváriája a súlyos betegek számára és a munkát a Magyarországon született Maria-Zsuzsa de Faykodot kérték fel. A Lourdesben található X. Pius bazilika építészte Pierre Vagó. (Atyja Vágó József a szecesszió ismert mestere, pl. a Gresham palota építője).



Párizsban a Bois de Boulogneban francia és magyar nyelvű emlékkövet helyeztek el Antal József (1896-1979) magyar államférfi és fia: Antal József (1931-1993), az első szabadon választott magyar miniszterelnök emlékének megörökítésére. Nagy Imre és mártírjainak virtuális sírja a Pére Lachaise temetőben fedezhető fel.

A „Korunk névtelen hősei” c. részben a szerző családjának (anyai nagyapja és édesapja) hősi életútját, szenvedéseit, megpróbáltatásait mutatja be, akik az I. és a II. világháború szenvedői alanyai voltak.

Az „Appendix” c. harmadik könyvrészben több rövidebb fejezet olvasható: Az archaikus magyar nyelv bizonyítéka, a Halotti beszéd, az Ókori hagyományok lenyomatai a magyarságban, Dr. Bobula Ida szövefejtései (Enlaka Orbán Balázs leírása), stb.

A történelmi háttér szétfeszíti a könyv kereteit. Érdeme a könyvnek, hogy a szerző szorgalmas, célirányos munkájával felhívja a figyelmet a külföldön fellelhető, korántsem teljes magyar emlékekre. Minden, magyarságára érzékeny, hazáját szerető orvosnak, olvasónak figyelmébe ajánlható a munka.

Schneider Imre dr.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Szilágyi Anna

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

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

Leader of the office: Anna Szilágyi

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

Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

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

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

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinkai deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a névük alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím, Például: Szerző Neve¹
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország¹;
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 pozitív 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 ábraalírást külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegképek 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 kivánalmakat kielégítő újragépelés, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2013

12th World Congress of Pediatric Dermatology

Rendezvény kezdete: 2013.09.25.

Rendezvény vége: 2013.09.27.

Helyszín: Madrid

Információ: www.wcpd2013.com

11th EADV Spring Symposium

Rendezvény kezdete: 2014.05.

Rendezvény vége: 2014.05.

Helyszín: Belgrád

Információ: www.eadv.org

22nd EADV Congress

Rendezvény kezdete: 2013.10.02.

Rendezvény vége: 2013.10.06.

Helyszín: Istanbul

Információ: www.eadv.org

PAAM 2013.

Rendezvény kezdete: 2013. 10. 17.

Rendezvény vége: 2013. 10. 19.

Helyszín: Athén

Információ: www.eaaci-paam.org

2nd IMCAS China

Rendezvény kezdete: 2013.10.18.

Rendezvény vége: 2013.10.20.

Helyszín: Shanghai

Információ: www.imcas.com

IMCAS India 2013.

Rendezvény kezdete: 2013. 11. 16.

Rendezvény vége: 2013. 11. 17.

Helyszín: Goa

Információ: www.imcas.com

IMCAS Annual Meeting 2014.

Rendezvény kezdete: 2014. 01. 30.

Rendezvény vége: 2014. 02. 02.

Helyszín: Párizs

Információ: www.imcas.com

AAD14 Denver

Rendezvény kezdete: 2014. 03. 21.

Rendezvény vége: 2014. 03. 25.

Helyszín: Denver

Információ: www.aad.org

11th EADV Spring Symposium

Rendezvény kezdete: 2014. 05. 22.

Rendezvény vége: 2014. 05. 25.

Helyszín: Belgrád

Információ: www.eadv.org

EAACI14

Rendezvény kezdete: 2014. 06. 07.

Rendezvény vége: 2014. 06. 11.

Helyszín: Koppenhága

Információ: www.eaaci2014.com

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati Klinikájának rendezvényei

ALUMNI Konferencia

Rendezvény időpontja: 2014.07.26.

MDT Kozmetológiai Továbbképző Konferencia

Rendezvény kezdete: 2014.07.27.

Rendezvény vége: 2014.07.28.

MDT Kísérletes Dermatológiai Konferencia

Rendezvény kezdete: 2014.07.27.

Rendezvény vége: 2014.07.28.

Helyszín: Szeged

Információ: www.dermall.hu

23rd EADV Congress

Rendezvény kezdete: 2014.10.08.

Rendezvény vége: 2014.10.10.

Helyszín: Amsterdam

Információ: www.eadv.org

24th EADV Congress

Rendezvény kezdete: 2015.10.08.

Rendezvény vége: 2015.10.11.

Helyszín: Koppenhága

Információ: www.eadv.org

EADV Fostering Kurzusok 2013.

Információ: www.eadv.org/fostering-courses

Training Course STIs

Oxford, 2013.09.11-13.

Training Course Hair & Scalp

Bologna, 2013.11.15-17.

Training Course Surgery

Brüsszel, 2013. 11.22-23.