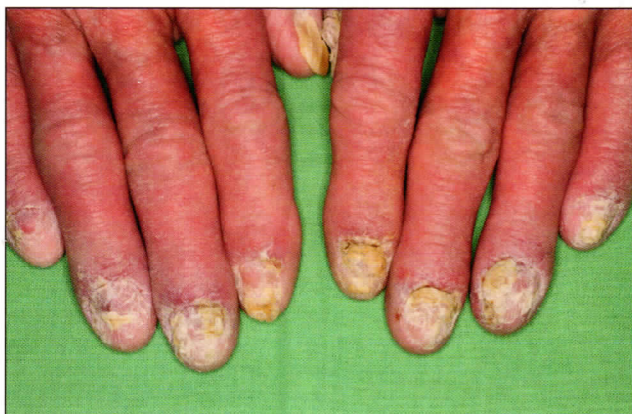


BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

88. ÉVFOLYAM • 2012. • 4. SZÁM



1. ábra
Kézujjak körmein masszív onychodystrophia



2. ábra
Tenyereken livid erythema, vonalas fissurák



3. ábra
Lábujjak körmein részleges onycholysis



4. ábra
Talpakon hyperkeratosis, fissurák

Felső légúti carcinomához társuló acrokeratosis paraneoplastica Bazex

TAMÁSI BÉLA DR., PÓNYAI KATINKA DR., BUCSI VERONIKA DR.,
BENCSEK BEÁTA DR., GLASZ TIBOR DR., HOLLÓ PÉTER DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2012

EADV Training Course - Acne & Rosacea

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 28.
Rendezvény vége: 2012. 09. 29.
Helyszín: Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika
Információ: Prof. Dr. Remenyik Éva,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika

Interdiszciplináris Orvosi Hetilap Konferencia

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 28.
Rendezvény vége: 2012. 09. 29.
Helyszín: Budapest, Hotel Mercure
Információ és regisztráció:
<http://konferencia.orvosihetilap.com>

Magyar Plasztikai, Esztétikai és Helyreállító Sebészeti Társaság 2012. évi kongresszusa

Szervező: Esztétikai Szekció
Rendezvény kezdete: 2012. 10. 12.
Rendezvény vége: 2012. 10. 13.
Helyszín: Budapest
Ramada Resort / Aquaworld
Információ és regisztráció: www.convention.hu

Magyar STD Társaság XVII. Nagygyűlése, VI. Venerológiai Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény kezdete: 2012. 11. 15.
Rendezvény vége: 2012. 11. 17.
Helyszín: Budapest
Információ: Dr. Tisza Tímea,
Körúti Orvosi Centrum, Budapest
Információ és regisztráció: www.convention.hu

Magyar Dermatológiai Társulat 85. Nagygyűlése és XI. Dermato-Pharma Szakkiállítás

Rendezvény kezdete: 2012. 12. 06.
Rendezvény vége: 2012. 12. 08.
Helyszín: Budapest, Nagyváradi tér 4.,
NET épülete (Nagyváradi téri Elméleti Tömb)
Információ: Convention Budapest Kft.,
Papp Zsombor,
zspapp@convention.hu

European Congress of Immunology 2012

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 05.
Rendezvény vége: 2012. 09. 08.
Helyszín: Glasgow
Információ: www.eci-glasgow2012.com

27th IUSTI Conference

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 06.
Rendezvény vége: 2012. 09. 08.
Helyszín: Antalya
Információ: <http://www.iusti2012turkey.org/>

42nd Annual ESDR Meeting

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 19.
Rendezvény vége: 2012. 09. 22.
Helyszín: Velence
Információ: www.esdr.org

21st EADV Congress

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 27.
Rendezvény vége: 2012. 09. 30.
Helyszín: Prága
Információ: www.eadv.org

4th World Congress of Teledermatology

Rendezvény kezdete: 2012. 10. 04.
Rendezvény vége: 2012. 10. 06.
Helyszín: Tbilisi
Információ: www.telederm2012.ge

Skin Allergy Meeting (SAM)

Rendezvény kezdete: 2012. 11. 29.
Rendezvény vége: 2012. 12. 01.
Helyszín: Berlin
Szervező: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)
Információ: <http://www.eaaci-sam2012.com/>

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Szerkesztő:

Ablonczy Éva dr.

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Marschalkó Márta 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 Roland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Vasas Lívია dr.
Várkonyi Viktória dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

88. évf. 2012. 4. szám

Markó Lóránt dr., Mócsai Gábor, Szegedi Andrea dr., Remenyik Éva dr.:

Lipidek szerepe az epidermalis barrier kialakulásában103

Gaál Magdolna dr., Varga Erika dr., Kovács Réka dr., Hunyadi Zsolt dr., Kemény Lajos dr., Gyulai Roland dr.:

Fluoreszcens diagnosztika és in vivo konfokális mikroszkópia hámeredetű bőrtumorok fotodinámias terápiaja során110

KAZUISZTIKA

Poór Adrienn Katalin dr., Hársing Judit dr., Hidvégi Bernadett dr., Holló Péter dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Impetigo herpetiformis.....117

Tamási Béla dr., Pónyai Katinka dr., Bucsi Veronika dr., Bencsik Beáta dr., Glasz Tibor dr.,

Holló Péter dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Felső légúti carcinomához társuló acrokeratosis paraneoplastica Bazex121

THERÁPIA

Török László dr.:

A kezelések biztonsága atopiás eczémában126

Könyvismertetés132

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

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	M. Marschalkó 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
V. Várkonyi MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 88. N° 4. 2012.

Lóránt Markó, Gábor Mócsai, Andrea Szegedi, Éva Remenyik:

The role of lipids in the epidermal barrier formation103

Magdolna Gaál, Erika Varga, Réka Kovács, Zsolt Hunyadi, Lajos Kemény, Roland Gyulai.:

Fluorescence diagnosis and in vivo confocal microscopy during photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer110

CASE REPORTS

Adrienn Katalin Poór, Judit Hársing, Bernadett Hidvégi, Péter Holló, Sarolta Kárpáti:

Impetigo herpetiformis.....117

Béla Tamási, Katinka Pónyai, Veronika Bucsi, Beáta Bencsik, Tibor Glasz,

Péter Holló, Sarolta Kárpáti:

Association of upper airway carcinoma and acrokeratosis paraneoplastica of Bazex121

THERAPY

László Török:

The safety of the treatment in atopic dermatitis126

Book review132

Lipidek szerepe az epidermalis barrier kialakulásában

The role of lipids in the epidermal barrier formation

DR. MARKÓ LÓRÁNT, MÓCSAI GÁBOR, DR. SZEGEDI ANDREA,
DR. REMENYIK ÉVA

Debreceni Egyetem OEC, Bőrgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Az epidermalis lipidek kialakulásának öröklött defektusai súlyos barrierkárosodásban nyilvánulnak meg. Ennek egyik legszembetűnőbb példája az ABCA12 gén nonsense mutációja következtében kialakuló harlequin ichthyosis. Az elmúlt években sikerült feltárni az ichthyosis betegségcsoport több tagjának genetikai hátterét, jobban megismerni az epidermalis barrier felépítését, valamint az azt létrehozó biokémiai folyamatokat. Ennek ellenére a fizikokémiai gát kialakulásának több részlete a mai napig tisztázatlan. Az alábbiakban irodalmi áttekintést nyújtunk a barrier felépítő lipidek (ceramidok, koleszterin, szabad zsírsavak) funkcionális szerepéről, ismertetjük érési folyamatuk ma ismert modelljét. Ezen túl utalunk ezek barrierfunkcióban betöltött szerepére az ichthyosis betegségcsoport néhány tagjának (pl. harlequin- és lamellaris ichthyosis) bemutatásán keresztül, és tárgyaljuk az epidermalis barrier károsodása esetén alkalmazandó korszerű helyi kezelés alapelveit.

Kulcsszavak:
epidermalis lipidbarrier, lipidek, szabad zsírsav, koleszterin, ceramid

SUMMARY

The genetic deterioration of the epidermal lipid formation results in a severe damage of the epidermal barrier. It is clearly demonstrated in harlequin ichthyosis, caused by the nonsense mutation of ABCA12. Recently, the genetic backgrounds of more types of ichthyoses have been unraveled. The process of the construction of the epidermal barrier and the biochemistry behind became much clearer as well. However, lots of details have so far remained unclear. In this article, we summarize the literature on the functionality of the lipids forming the epidermal lipid barrier (ceramides, cholesterol, free fatty acids). We also present our current understanding of the barrier formation and highlight its importance by presenting a few members of the ichthyosis group (e.g. harlequin and lamellar ichthyosis). We discuss the means of possible therapeutical approaches, too.

Key words:
epidermal lipidbarrier, lipids, free fatty acid, cholesterol, ceramide

Az epidermalis barrier amellet, hogy víz- és elektrolit barrierként funkcionál, a vegyi és infektív ágensek elleni védelemben is jelentős szerepet tölt be. Felépítésének plasztikus elképzelését a „tégla és habarcs” modell segíti (1). Ez alapján a „tégla” szerepét a terminális differenciáción átesett, filaggrin által kereszt kötött, keratin kötegekkel kitöltött, elhalt *orneocyták* töltik be. Ezek a sejtmarmadványok a stratum granulosumból a stratum corneumba kerülve elvesztik a magvukat, de enzimatikusan aktív maradnak. Szerepük a barrier mechanikai szilárdságának, fizikai stabilitásának biztosítása, amit a köztük lévő kapcsolóelemek, a korneodezmoszómák biztosítanak. A barrier felépítő strukturális elemeket Mócsai G. és mtsai részletesebben tárgyalják a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle előző számában megjelent cikkükben.

A „habarcsot” a korneocyták között lévő extracelluláris teret kitöltő *lamelláris szerkezetű lipidstruktúra* alkotja. Végső formáját a bőr fő védelmi vonalát nyújtó stratum corneumban nyeri el. Az alábbiakban ezen struktúrának a felépülési folyamatát ismertetjük az irodalom áttekintésén keresztül.

A lipidek felosztása

A lipideknek többek között szerepük van a biológiai membránok felépítésében, a felesleges energia tárolásában, illetve hormonok szintézisében. Jelátviteli mechanizmusokban betöltött szerepükre az elmúlt évek kutatásai eredményeként derült fény. A lipidek több alcsoportra bonthatók az őket felépítő szerkezeti egységek szerint (ketoacil vagy izoprén csoport). Ezek a szabad zsírsavak, trigliceridek, foszfolipidek, szfingolipidek,

szterolok, prenolok, poliketidek (2). Az alábbiakban a teljesség igénye nélkül, az epidermalis lipidhomeosztázisban betöltött szerepüket szem előtt tartva ismertetjük őket.

A stratum corneum területén található lamellaris lipidmembránok kb. 15%-át alkotó **szabad zsírsavak** egy hosszú, apoláris szénhidrogén láncból, valamint egy poláris carboxyl csoportból épülnek fel (3). Feltehetően bipoláris jellegükből adódóan segítenek az epidermalis lipidmembrán kialakulásában (4). A kettős kötéseket is tartalmazó molekulákat telítetlen zsírsavaknak hívjuk. Attól függően, hogy a hátsó, metil csoporttól, azaz az omega végtől számított hányadik szénatomnál találjuk a kettős kötést, beszélhetünk omega-3 és omega-6 telítetlen zsírsavakról. Azokat a többszörösen telítetlen zsírsavakat, amelyek előállítására a szervezet nem képes, esszenciális zsírsavaknak nevezzük. Az ide tartozó linolsavat és alpha-linolénsavat a szervezet külső forrásból kell, hogy fedezze. A normál epidermalis barrier létrejöttéhez az esszenciális zsírsavak több ok miatt is elengedhetetlenek. A fiziológias savas pH biztosításán keresztül hozzájárulnak az ép barrier kialakulásához, mivel ez az extracellulárisan található enzimek (pl. proteáz inhibitorok, beta-glükocerebrozidáz, savas szfingomyelináz) optimális működéséhez szükséges. Mivel a savas pH gátolja a proteázok működését, így biztosítják a korneoedemózómák és ezzel az epidermisz integritását (3). Ismeretek antimycotikus, valamint főként a Gram pozitív spektrumra kiterjedő antibiotikus hatásai (5). Hiányuk esetén abnormalis lipidmembrán, ennek következtében barrierdiszfunkció jön létre (3).

A *trigliceridek* a keratinocytákban a glicerín-3-foszfát (Kennedy) útvonalon szintetizálódnak a glicerín-3-foszfát és 3 acilált zsírsav összekapcsolódásával (6). Főként az energia tárolásában van jelentőségük. Azonban a bőr felszínén lévő lipázok a faggyúban található triglicerideket szabad zsírsavakra és glicerolra bontják, ami elősegíti a stratum corneum hidratáltságát (3). A triglicerid metabolizmusban szerepet játszó gén (ABHD5) defektusa áll az ichthyosis-sal járó neutralis lipiddárolási betegség (Dorfman-Chanarin sy) hátterében (7).

A biológiai membránok fő építőelemeinek számító *foszfolipidek* (foszfatidil-kolin (lecitin), foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-inozitol és foszfatidil-szerin) a keratinocytákban szintén a Kennedy útvonalon szintetizálódnak (6). A lamellaris testekben lévő lamellaris struktúrák nélkülözhetetlen alkotói (3).

A *szfingolipidek* komplex lipidek, amelyek szükség szerint pl. ceramidokká, foszfolipidekké alakulhatnak.

A *ceramidok* kémiaiilag szfingozid vázhoz peptid kötéssel kapcsolódó zsírsavakból állnak (8). Az epidermalis lipidbarrier kb. 50%-át felépítő fontos alkotóelem, amiből az emberi szervezetben 10 fajta ismert (3, 9). Jó vízmegkötő tulajdonságuk mellett a keratinocytá differenciációjában is részt vesznek, mivel fokozzák az involukrin expressziót és a transzglutamináz aktivitást (10). Glikoszfingolipidekből, szfingomyelinből, valamint szerin és palmitoil-CoA felhasználásával is kialakulhatnak

(4). Közülük a két legfontosabb a ceramid A és B, amelyek kovalensen kötődnek a cornified envelope proteinjéhez (pl. involukrin) (8). Atopiás dermatitises betegek tünetes és tünetmentes bőrén a sphingomyelináz csökkent szintjét észlelték (4, 11). Ez összefügghet azzal a megfigyeléssel, hogy az ebben a betegségben szenvedő betegek bőrében szignifikánsan kevesebb ceramid 1 és 3, valamint nagyobb mennyiségű koleszterin található (4, 12).

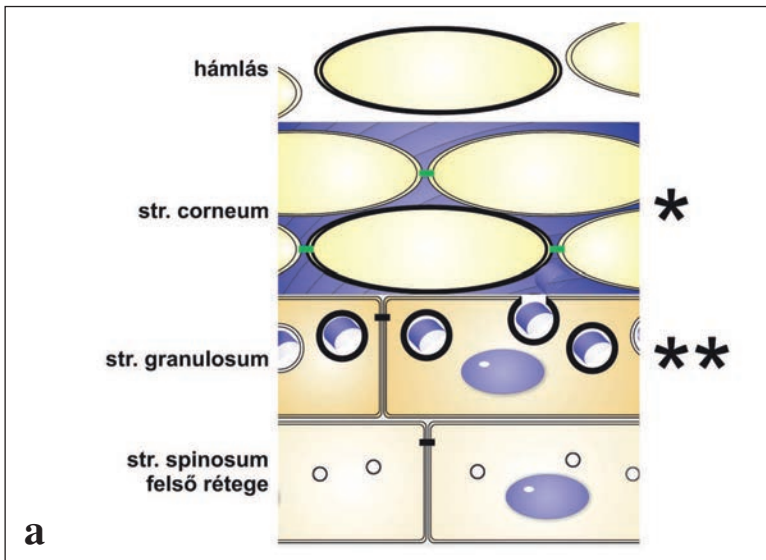
A *koleszterin* szintén jelentős szerepet tölt be a sejtmembránok felépítésében. A lamellaris lipidréteg hozzávetőleg 25%-át alkotja, ahol főként struktúrát stabilizáló szerepe van (3, 4). Fontos szerepére utal, hogy patkányokon helyileg alkalmazott HMG-CoA redukáz inhibitor készletetett barrier regenerációt eredményezett akut barrier károsodást követően (12). A szterán váz a nemi hormonoknak és a D vitaminnak is szerkezeti alapját képezi.

Ezen felül a koleszterin *koleszterin-szulfát* is átalakulhat, ami a koleszterinnel ellentétben a lamellaris testektől független úton jut az extracelluláris térbe. Mivel a koleszterin-szulfát a transzglutamináz-1, filaggrin, loricrin és az involukrin transzkripciós regulátora, így ha szintje a fokozott lipidszintézis eredményeként megnő a keratinocytákban, a keratinocytá differenciáció fokozódik. A fentiek mellett a szerin-proteázok gátlása révén gátolja a korneoszóma degradációt, ezzel késleltetve a külső sejtsorok leválását (13). Miután kifejtette pozitív hatásait a differenciációra, és a differenciálódó sejtek elérték a stratum granulosum legfelső rétegét, az extracelluláris térbe kerülve ismét koleszterinné alakul, és beépül az extracelluláris lamellaris lipidrétegbe (14). A fentiek miatt a koleszterin-szulfát és a koleszterin egymással érzékeny egyensúlyt alkot, melynek eltolódása kórosan befolyásolja a desquamáció folyamatát. X-hez kötött recesszív ichthyosis esetén például a szteroid szulfatáz genetikai károsodása révén a koleszterin-szulfát nem képes koleszterinné visszaalakulni, így hyperkeratosis-sal járó kórképet eredményez (13-15).

A lamellaris membránok kialakulása (1. ábra)

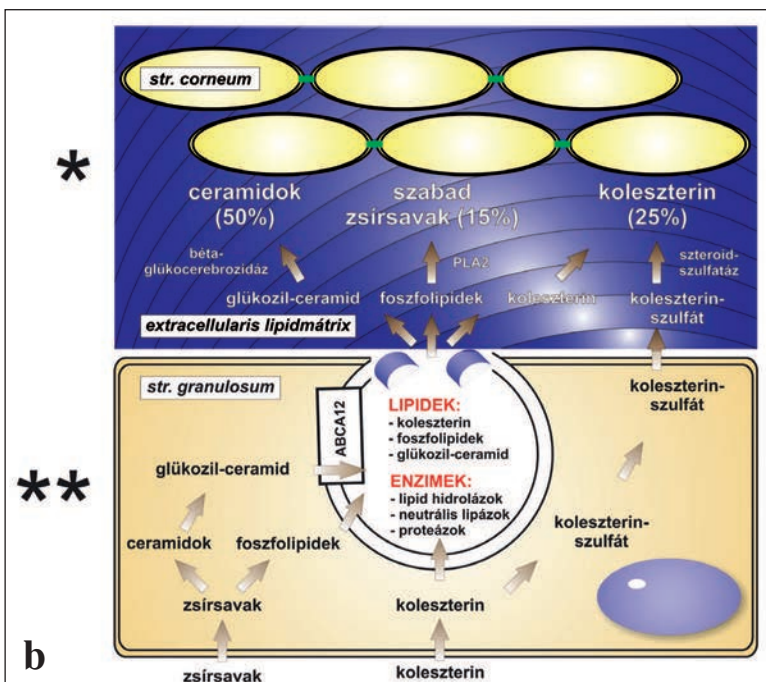
Az epidermalis lipidbarrier több lépésben keresztül alakul ki ceramidok, koleszterin és zsírsavak segítségével (1. táblázat). Az ezen folyamatokban létrejött genetikai károsodások különféle genodermatosisok, ichthyosisok kialakulásáért felelősek (2. táblázat).

Az epidermalis lamellaris struktúra kialakításához szükséges lipideket a keratinocyták részben a keringésből veszik fel (pl. esszenciális zsírsavak), részben újonnan szintetizálják. A lipidek *szintézise* a stratum spinosum területén kezdődik, legkifejezettebben azonban a stratum granulosum területén zajlik. A sejtek többek között koleszterint, foszfolipideket, ceramidot, majd glükozil-ceramidot szintetizálnak, amihez zsírsavakra is szükség van. Mindezen komponensek, valamint ezek megfelelő aránya szükséges az ép epidermalis barrier kialakulásához. Bármelyik hiánya esetén defektív lamellaris struktúrák képződnek (3, 14). Az arachidonsav átalakulá-



1a. ábra

Az epidermis legfelső rétege*: a str. corneum, **: a str granulosum legfelső rétege. A lamellaris testek a str. spinosum legfelső rétegében formálódnak először, érett állapotban a str. granulosumban figyelhetők meg. Innen a lamellaris testekben található lipidek a str. corneum extracelluláris terébe ömlenek, ahol kialakítják az extracelluláris lipidbarriert



1b. ábra

Az 1a. ábra str. granulosum - str. corneum átmenete nagyítva*: a str. corneum, **: a str granulosum legfelső rétege. A keratinocyták által felvett zsírsavakból ceramidok, majd glükózil-ceramidok képződnek, amik az ABCA12 révén a lamellaris testekben tárolódnak. A lamellaris testekben megtalálhatóak a zsírsavakból képződő foszfolipidek, a koleszterin és egyéb enzimek is. Exocytosist követően a str. corneum extracelluláris terében a glükózil-ceramidok ismét ceramiddá, a foszfolipidek szabad zsírsavakká alakulnak, megformálva a koleszterinnel együtt az lipidbarriert. A keratinocytákban kialakuló koleszterin-szulfátnak fontos szerepe van a korneoedzmoszóma degradáció befolyásolásán keresztül a hámlás szabályozásában (3, 5).

sáért felelős lipoxigenázok (ALOX12B, ALOXE3) defektusai esetén például a nem-bullosus congenitális ichthyosiform erythroderma bizonyos típusai alakulnak ki. A koleszterin szintézisében és homeosztázisában részt vevő gének hibájának eredményeként alakul ki a Conradi-Hünemann-Happle (X-hez között domináns chondrodysplasia punctata, hibás gén: EBP), a CHILD (congenitalis hemidysplasia -ichthyosiform erythroderma -végtagdefektus, hibás gén: NSDHL), valamint az IFAP (ichthyosis – follicularis atrichia – fotofóbia, hibás gén: MBTPS2) szindróma (15).

Miután a keratinocyták lipideket szintetizáltak, a szabad zsírsavak foszfolipidekké, a ceramidok glükózil-ceramiddá alakulnak, majd a stratum granulosumban található membrán kettősréteggel körülvett intracitoplazmatikus részecskékben, a lamellaris testekben, más néven Odland-granulomokba szállítódnak és raktározódnak. Nevüket arról kapták, hogy bennük a fent említett lipidek egymás mellé rétegződő discoid, lamellaris struktúrát alkotnak. A lamellaris testekben a glükózil-ceramidon kívül foszfolipidek és koleszterin is találhatóak. Azonban ezek mellett lipid hidrolázokat (beta-glükocerebrozidáz, savas szfingomyelináz, szekrétoros PLA2, szteroid szulfatáz), neutrális lipázokat és proteázokat (kallikrein, katepszin, szerin proteázok), valamint antimikrobiális peptidet (human beta-defenzin-2, cathelicidin) is tartalmaznak. Ha a lamellaris testek valamilyen ok folytán nem tartalmaznak lipideket, akkor a Golgi-készülék-ből ezek az enzimek sem szállítódnak ide (3).

Miután a lamellaris testek kialakultak, tartalmukat a stratum granulosum és a stratum corneum határán a korneocyták közti extracelluláris térbe ürítik. A lamellaris testek intracelluláris transzportjáért, exocytosisáért felelős fehérjék károsodása esetén jön létre a MEDNIK (mentalis retardáció – enteropathia – sükettség – neuropathia – ichthyosis – palmaris keratoderma, hibás gén: APIS1), a CEDNIK (cerebrális dysgenesis – neuropathia – ichthyosis – palmaris keratoderma, hibás gén: SNAP29) és az ARC (arthrogryphosis – veseelégtelenség – cholestasis, hibás gén: VPS33B) szindróma (7). Akut barrierkárosodás, nagy extracelluláris lipidkioldással, lipidvesztéssel járó behatásokat követően a preformált lamellaris testek 50-80%-a néhány perc alatt degranulálódik, elősegítve ezzel a barrier mielőbbi regenerálódását (3).

Lipidkomponens neve és aránya a lipidbarrierben	Szerep a keratinocyta differenciációban és a lipidbarrierben
Ceramid (50%)	<ul style="list-style-type: none"> - Elősegíti a keratinocyta differenciációt - Kovalensen kötődik a cornified envelope-hoz - Alapvető szerepe van a barrier kialakításában - Vízmegkötő tulajdonság, hidratáltság biztosítása
Koleszterin (25%)	<ul style="list-style-type: none"> - Struktúra stabilizáló szerep - A koleszterin-szulfáton keresztül hatással van a keratinocyta differenciációra, fiziológias hámlásra
Szabad zsírsavak (15%)	<ul style="list-style-type: none"> - Fiziológias savas pH biztosítása (korneodezmoszómák integritása) - Antibiotikus és antimikotikus hatás

1. táblázat

Az epidermalis barrier felépítő fő lipidkomponensek és szerepük

Primer defektus	Gén	Betegség
Lipidszintézis	ALOX12B	nem-bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma
	ALOXE3	nem-bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma
	CYP4F22	lamellaris ichthyosis III-as típus
	STS	XR ichthyosis vulgaris
Lipidtranszport	ABCA12	harlequin ichthyosis (nonsense mut.) / lamellaris ichthyosis II-es típus (missense mut.) (primer LB def.)
Koleszterin szintézis és homeostasis	EBP	Conradi-Hünemann-Happle sy (CDPX2: X-hez között domináns chondrodysplasia punctata)
	NSDHL	CHILD sy (congenitalis hemidysplasia - ichthyosiform erythroderma - végtagdefektus)
	MBTPS2	IFAP sy (ichthyosis follicularis - atrichia - fotofóbia)
Triglicerid metabolizmus	ABHD5	neutrális lipiddárolási betegség ichthyosissal (Dorfman-Chanarin sy)
Extracelluláris lipidátalakítás	GBA	Gaucher-kór II-típus (béta-glükocerebrozidáz def.)
Intracelluláris membrántranszport, exocytosis	AP1S1	MEDNIK sy (mentális retardáció - enteropathia - sükettség - neuropathia - ichthyosis - palmaris keratoderma)
	SNAP29	CEDNIK sy (cerebralis dysgenesis - neuropathia - ichthyosis - palmaris keratoderma)
	VPS33B	ARC sy (arthrogryphosis - veseelégtelenség - cholestasis)

2. táblázat

A közlemény szövegében említett, a lipid metabolizmus károsodásán alapuló fontosabb genodermatosisek (7)

A stratum corneum extracelluláris terébe kerülő kezdetleges lipid korongok a velük együtt szekretálódó enzimek hatására további átalakulásokon, *érési folyamaton* esnek át. Az apró lemezek egymással összeállva nyerik el végső formájukat lamellaris lipidrétegek formájában. Ehhez a folyamathoz azonban szükséges, hogy a foszfolipidekről a foszfolipáz-A2 hatására leszakadjanak a szabad zsírsavak, a glükozil-ceramidokból a beta-glükocerebrozidáz hatására ismét ceramidok keletkezzenek, a koleszterin-szulfátból a szteroid-szulfatáz segítségével pedig koleszterin alakulhasson ki. Ezen molekulák egymással karöltve alakítják ki a lamellaris szerkezetű extracelluláris lipidmatrixot (3, 5, 8, 14, 16). A lipidek extracelluláris átalakulásának legfontosabb enzime a keratinocytákban lizoszómáisan tárolt beta-glükocerebrozidáz. Ennek jelentőségére a 2-es típusú (infantil) Gaucher-kórban szenvedő csecsemők ichtyosiform bőrtünetei szintén felhívják a figyelmet (17). A savas

szfingomyelináz genetikai defektusa esetén (Niemann-Pick betegség) is károsodott lamellaris membránok képződnek (3-5, 15).

A korábban említett glükozil-ceramidok lamellaris testekbe történő szállításáért az ABCA12 (ATP-binding cassette sub-family A member 12) molekula felelős. Ennek nonsense mutációja okozza az igen súlyos klinikai tünetekkel jelentkező, congenitális, izolált (nem szindrómás) ichtyosisek közé tartozó harlequin ichtyosist. Az autoszómális recesszív öröklődésmentet mutató betegséget szövettanilag a stratum granulosumban a lamellaris testek helyett megtalálható számos üres vesicula jellemzi. A stratum corneumban ennek eredményeként kifejezetten kevés lamellaris membrán található. Következésképpen súlyos lipidbarrier károsodás és igen erős transzepidermalis vízvesztés jelentkezik. Ennek hatására az érintett újszülöttekben epidermalis hyperplasia, pajzsszerű, mozgást korlátozó hyper-

keratosis alakul ki. A betegség klinikailag gyakran társul ectropiummal, eclabiummal. Ezen életveszélyes állapotot mutató kisdedeket a klinikai megjelenés alapján „harlequin baby”-nek nevezik. Ha a kezdeti megpróbáltatásokat túlélik, ichthyosiform erythroderma fejlődik ki (7, 13).

Az ABCA12 missense mutációja azonban a lamellaris ichthyosis II-es típusáért tehető felelőssé (13, 15). A lamellaris ichthyosis I-es típusának hátterében a cornified envelope kialakulásához szükséges transzglutamináz-1 (TGM-1), a lamellaris ichthyosis III-as típusának hátterében a lipidszintézisben szerepet játszó CYP4F22 enzim defektusa tehető felelőssé (15). Ezeknek az úgynevezett „kollodion békinek” a bőrét születést követően sárga, fényes, feszes kollodion membrán borítja, aminek kiszáradása esetén fissurák jelentkezhetnek. Emellett ectropium, eclabium, kolbászujj is kialakulhat. Az állapot általában 1-4 héten át áll fenn, majd ezt követően jelentkezik klinikailag a lamellaris vagy erythrodermiás ichthyosis. Mivel a beteg magzatok az anyaméhben még nem mutatják a kóros fenotípust, az csak születést követően jelentkezik, ezért a klinikai kép a géndefektust követően létrejött reparatív folyamatok végtermékének is tekinthető (13).

Sokáig nem volt ismert, hogy a keratinocyta differenciáció, az ennek során szintetizálódó fehérjék és az epidermalis lipidmembránokat alkotó lipidek érése között szoros kapcsolat van. Az utóbbi idők kutatásai derítették fényt arra, hogy a sejtek a „lipidszenzorként” működő magreceptorok által szabályozzák ennek a bonyolult rendszernek a működését.

PPAR magreceptorokat (peroxisome proliferator-activated receptor) zsírsavak aktiválják, míg az LXR magreceptorokat (liver X receptor) oxysterol metabolitok. Később ezek a receptorok heterodimert képeznek az RXR (retinoid X receptor) molekulával, majd a differenciációért felelős gének átírását (transzglutamináz-1, lorikrin, involucrin, filaggrin) indukálják ezen gének promoter régióinak AP-1 kötőhelyeihez kapcsolódva, ezáltal elősegítve a cornified envelope kialakulását (14).

Kísérleti adatok alapján a zsírsavak, ceramidok és oxysterolok a PPAR és az LXR magreceptorokat aktiválva a fent felsorolt gének indukálásával nemcsak a keratinocyta differenciációt segítik elő, hanem a lamellaris testek képződését, szekrécióját, valamint a beta-glükocerebrozidáz aktivitásának fokozása révén a lipidek extracelluláris érési folyamatát is (14-16). A ceramidok például a PPAR beta/delta aktivációján keresztül képesek upregulálni az ABCA12-t, ami szintén a lamellaris testek képződését segíti elő (9). Továbbá kimutatták, hogy az LXR aktivációja fokozza az ABCA1 koleszterintranszporter expresszióját (16, 17). A fentiek értelmében tehát a PPAR és az LXR aktivátorok javítják az epidermalis barrier működését, de csak abban az esetben, ha az károsodott. Ezeket a feltételezéseket lokális készítményekkel végzett vizsgálatok is megerősítik (15).

A korneocytákat övező burok, a cornified envelope szerkezete

A korneocytákat 15nm vastagságú proteinburok (*cornified preotein envelope*) veszi körül, amit a stratum granu-

losumban szintetizálódott, transzglutaminázok által gazdagon keresztkötött proteinek, köztük involucrin, lorikrin, valamint elafin, desmoplakin és envoplakin alkot. Strukturális stabilitást, kémiai védelmet biztosít a keratin filamentumokkal kitöltött korneocyták számára (18).

Az elszarusodott fehérjeburkon kívül található egy 10nm vastagságú lipidburok is (*cornified lipid envelope, CLE*). Felépülése során a proteinburkot alkotó, keresztkötött involucrinhoz kívülről kovalens kötéssel nagyon hosszú láncú N-acyl-zsírsavakat tartalmazó omega-hidroxy-ceramidok kapcsolódnak. Mivel a CLE a korneocyták legkülső rétegét alkotja, így közvetlenül érintkezik az extracelluláris lamellaris lipid kettősréteggel. A fentiek miatt annak kialakulásához strukturális alapot képez (8). Erős hidrofób tulajdonságai miatt a folyadékfázisban betöltött szerepét is feltételezik (18).

A faggyú szerepe az epidermalis barrierben

Régóta ismert, hogy a bőr felszínén található lipidek jelentős része a faggyúból származik (19). A faggyú triglicerideket, szabad zsírsavakat, viasz észtereket, koleszterint, ceramidot, és szkvalént tartalmaz (23). Szerepe van a magzatmáz (vernix caseosa) létrehozásában, fokozza a bőrfelszín vízlepergető hatását, termoregulatorikus hatású, valamint a verejtékmirigyekben termelődő illatomolekulák vívőanyagaként szerepet játszhat az egyénre jellegzetes illatmintázat kialakulásában (23). A faggyú a benne lévő viaszok és vitaminok (E vitamin) segítségével antioxidáns hatású, a hidrolázok és a szkvalén miatt természetes fotoprotektív (UVB védő) tulajdonsággal is rendelkezik.

A korábban epigenetikai csökevénynek ítélt pilosebaceus egységnek (20) azonban nemcsak a faggyú termelése a feladata, hanem sokkal inkább tekinthető egy aktív neuro-immuno-endokrin szervnek (21). Arachidonsavból az 5-LOX és COX-2 útvonalakon a gyulladáshoz vezető szerepet játszó lipid mediátorokat (pl. PGE₂, LTA₄) szintetizál, valamint számos cytokin előállítására is képes (IL 1-alpha, -beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha) (21). A szapiénsav (palmitolsav izomer), laurinsav, valamint cathelicidin, beta-defenzin és histon H4 tartalma miatt befolyásolja a természetes immunválaszt (21, 22). Az utóbbi idők kutatásai bizonyították, hogy a sebocyták nemi hormonok (pl. 5-alpha-dihidro-tesztoszteron) szintézisére is képesek, amik megfelelő PPAR-gamma aktiváció mellett autocrin/paracrin hatással fokozzák a sebocyták lipidszintézisét (21, 23, 24). A lokálisan alkalmazott kortikoszteroidok rontják az epidermalis lipidbarriert (4, 8, 28), ami valószínűleg összefügg a keratinocyták (28) és a sebocyták lipidszintézisére kifejtett gátló hatással (23, 29). Mindemellett a sebocyták PPAR és LXR magreceptorokat is expresszálnak, amik aktiválódva serkentik a sebocyta differenciációt és lipidszintézist (23).

A lipidbarrier károsodással járó betegségek kezelési lehetőségei

Az eddigiek alapján láthattuk az epidermalis barrier fontosságát, azt, hogy milyen lipidek játszanak szerepet annak létrejöttében, illetve néhány példán keresztül bete-

kintést nyerhettünk a lipidmetabolizmus bizonyos hibáinak következményeibe.

A stratum corneum rugalmasságát, hidratáltságát a barrier víztartalma biztosítja. Amennyiben a barrier funkció csökken, ez fokozott TEWL-t eredményez, a stratum corneumból kiáramlik a víz, végül a bőr kiszárad, berepedezik (7, 30). A bőr kiszáradása esetén a hidratáló helyi kezelés nem csupán nedvesíti a bőrt, hanem a stratum corneum vízmegkötő képességét is fokozza. Az okkluzív, zsíros, emolliens helyi kezelés elősegíti a stratum corneum víz rezervoárjának helyreállítását (25).

Barrierkárosodással járó kórképekben a megfelelően alkalmazott bázisterápia elengedhetetlen. Ezt az utóbbi évek tapasztalatai atopiás dermatitisben is igazolták. Korábban a károsodott barrieret leginkább nem fiziológiás lipidekkel próbálták helyreállítani. Az utóbbi évek kutatásai a permeabilis barrier mind jobb megismerésével lehetővé tették fiziológiás lipideket tartalmazó externák létrehozását. Ezekkel is egyre több tapasztalat áll ma már rendelkezésre.

Nem fiziológiás lipidek

A nem fiziológiás lipidek exogén barrierként viselkednek, emolliens hatású externák. Legismertebb képviselőik a vazelin, lanolin és a faggyú. Okkluzív hatásukat a stratum corneum területén fejtik ki, csökkentik a transzepidermalis vízvesztést. A fentiekén túlmenően antimikrobiális hatásuk is van. Előnyük, hogy hatásuk gyorsan kialakul. Védőréteggént történő funkciójukat hidrofób jellegük is elősegíti azáltal, hogy a víz és az elektrolit mobilizációt csökkentik. Hátrányuk, hogy mivel szerkezetük eltér a fiziológiás lamellaris szerkezettől, ezért annak képződését közvetlenül nem befolyásolják. Emiatt hatásuk nem tartós. Habár atopiás dermatitisben csökkentik a szteroid igényt, a depletálódott lipideket nem pótolják. Ha a szervezet nem képes megfelelő módon ezeket a véráramból felvenni, vagy megfelelő előanyagokból szintetizálni, akkor defektív lamelláris mátrix képződik, ami tovább rontja az elégtelen barrierfunkciót (3, 8).

Fiziológiás lipidek

Krónikus betegségek esetén azonban a barrierkárosodás alapvető problémáit kell orvosolnunk. Az epidermalis lipidbarriert felépítő fő alkotóelemekből készült, ceramidot, koleszterint, szabad zsírsavat 3:1:1 arányban tartalmazó externák a nem fiziológiás lipidekkel ellentétben átjutnak a stratum corneumon. A stratum granulosumban beépülnek a lamellaris testekbe, ezáltal megfelelő lamelláris struktúrák képződését teszik lehetővé, főként atopiás dermatitis esetén. Ez pedig a megfelelő felépítésű és funkciójú extracelluláris lipidmatrix kialakulásának alapvető feltétele. Előnyük tehát, hogy hatásmechanizmusukból fakadóan a barrierkárosodás alapvető folyamatainak befolyásolása révén tartós hatást fejtenek ki. Savas pH biztosítása révén gátolják a szerin-proteázokat, késleltetve a korneo-dezmoszóma degradációt és erősítve a barrieret. Ebből következik azonban az is, hogy ellentétben a fiziológiás lipidekkel, a hatás kialakulásához időre van szükség. Fontos

az alkotók korábban említett arányának megtartása is, mert bármelyik alkotórész hiánya vagy aránytalansága esetén defektív lamellaris membránok készülnek, ami szintén csökkent barrierfunkciót eredményez (3, 8).

Összefoglalás

Mivel számos betegségben jelentős szerepe van az epidermalis barrier károsodásának, ezért annak felépülésének, működésének megértése elengedhetetlen a megfelelő terápia kialakításához. Erre az egyre szaporodó ismeretanyagra alapozva a jövő minden bizonnyal számos új terápiás lehetőséget hoz majd.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény megírását a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 jelű, „A felsőoktatás minőségének javítása a kutatás-fejlesztés-innováció-oktatás fejlesztésén keresztül a Debreceni Egyetemen” kutatóegyetemi pályázat tette lehetővé.

A project az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

1. Heisig, M., Lieckfeldt, R., Wittum, G., Mazurkevich, G., Lee, G.: Non steady-state descriptions of drug permeation through stratum corneum. I. The biphasic brick-and-mortar model. *Pharm. Res.* (1996) *13*, 421-426.
2. Fahy, E. et al.: Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* (2009) *50 Suppl*, S9-14.
3. Feingold, K. R.: Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J. Lipid Res.* (2007) *48*, 2531-2546.
4. Jungersted, J. M., Hellgren, L. I., Jemec, G. B., Agner, T.: Lipids and skin barrier function—a clinical perspective. *Contact Dermatitis* (2008) *58*, 255-262.
5. Feingold, K. R.: The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. *J. Lipid Res.* (2009) *50 Suppl*, S417-S422.
6. Jiang, Y. J., Feingold, K. R.: The expression and regulation of enzymes mediating the biosynthesis of triglycerides and phospholipids in keratinocytes/epidermis. *Dermatoendocrinol.* (2011) *3*, 70-76.
7. Oji, V. et al.: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2010) *63*, 607-641.
8. Proksch, E., Brandner, J. M., Jensen, J. M.: The skin: an indispensable barrier. *Exp. Dermatol.* (2008) *17*, 1063-1072.
9. Elias, P. M., Wakefield, J. S.: Therapeutic Implications of a Barrier-Based Pathogenesis of Atopic Dermatitis. (2010).
10. Jiang, Y. J. et al. Ceramide stimulates ABCA12 expression via peroxisome proliferator-activated receptor {delta} in human keratinocytes. *J. Biol. Chem.* *284*, 18942-18952 (2009).
11. Jensen, J. M. et al.: Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J. Invest Dermatol.* (2004) *122*, 1423-1431.
12. Di, N. A., Wertz, P., Giannetti, A., Seidenari, S.: Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* (1998) *78*, 27-30.
13. Elias, P. M., Williams, M. L., Holleran, W. M., Jiang, Y. J., Schmuth, M.: Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism. *J. Lipid Res.* (2008) *49*, 697-714.
14. Feingold, K. R., Jiang, Y. J.: The mechanisms by which lipids coordinately regulate the formation of the protein and lipid domains of the stratum corneum: Role of fatty acids, oxysterols, cholesterol sulfate and ceramides as signaling molecules. *Dermatoendocrinol.* (2011) *3*, 113-118.

15. *Man, M. Q. et al.*: Basis for improved permeability barrier homeostasis induced by PPAR and LXR activators: liposensors stimulate lipid synthesis, lamellar body secretion, and post-secretory lipid processing. *J. Invest Dermatol.* (2006) *126*, 386-392 .
16. *Schmuth, M., Jiang, Y. J., Dubrac, S., Elias, P. M., Feingold, K. R.*: Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J. Lipid Res.* (2008) *49*, 499-509 .
17. *Jiang, Y. J., Lu, B., Kim, P., Elias, P. M., Feingold, K. R.*: Regulation of ABCA1 expression in human keratinocytes and murine epidermis. *J. Lipid Res.* (2006) *47*, 2248-2258.
18. *Elias, P. M.*: Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J. Invest Dermatol.* (2005) *125*, 183-200.
19. *Lampe, M. A. et al.*: Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations. *J. Lipid Res.* (1983) *24*, 120-130.
20. *Kligman, A. M.*: The uses of sebum. *Br. J. Dermatol.* (1963) *75*, 307-319.
21. *Toth, B. I., Olah, A., Szollosi, A. G., Czifra, G., Biro, T.*: "Sebocytes' makeup": novel mechanisms and concepts in the physiology of the human sebaceous glands. *Pflügers Arch.* (2011) *461*, 593-606 .
22. *Zouboulis, C. C. et al.*: Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp. Dermatol.* (2008) *17*, 542-551.
23. *Zouboulis, C. C., Chen, W. C., Thornton, M. J., Qin, K., Rosenfield, R.*: Sexual hormones in human skin. *Horm. Metab Res.* (2007) *39*, 85-95 .
24. *Makrantonaki, E., Zouboulis, C. C.*: Testosterone metabolism to 5alpha-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand and linoleic acid in human sebocytes. *Br. J. Dermatol.* (2007) *156*, 428-432.
25. *Tagami, H.*: Quantitative measurements of water concentration of the stratum corneum in vivo by high-frequency current. *Acta Derm. Venereol. Suppl (Stockh)* (1994) *185*, 29-33.

Érkezett: 2012. 06. 28.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 23.

„Fekete Zoltán” tudományos kutatási pályázat, 2012

Az Alapítvány ez évi kutatási pályázatára 2012. október 12-én éjfélig postára adott, vagy október 15-én 15.00 óráig egyéb módon (pl. személyesen, küldönccel) eljuttatott, a 2011-2012. 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, phlebológia, onkológia, mikológia, bőrbélszet, 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, email-en érkezett anyagokkal nem áll módunkban foglalkozni. A több szerzős dolgozatok esetében a társszerzők nyilatkozata szükséges, amelyben egyetértnek 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 elnökeiből 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.

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

Fluoreszcens diagnosztika és in vivo konfokális mikroszkópia hámeredetű bőrtumorok fotodinámiás terápiaja során

Fluorescence diagnosis and in vivo confocal microscopy during photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer

GAÁL MAGDOLNA DR., VARGA ERIKA DR., KOVÁCS RÉKA DR., HUNYADI ZSOLT, KEMÉNY LAJOS DR., GYULAI ROLLAND DR.

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A nem melanoma típusú bőrtumorok kezelésében a sebészi kimetszésen kívül számos alternatíva alkalmazható. A fotodinámiás terápia nem invazív, korlátlanul ismételhető, bizonyos hámeredetű bőrdaganatok esetén hatékony, evidencián alapuló, kitűnő kozmetikai eredményt adó terápiaeszköz. Fotodinámiás kezelés során a bőrfelületre felvitt exogén fényérzékenyítőből, delta-aminolevulinsavból, vagy metil-aminolevulinsavból protoporfirin IX keletkezik. Ha a protoporfirin IX-et megfelelő hullámhosszúságú fényvel gerjesztjük, akkor annak alapállapotba való visszatérése közben reaktív oxigén szabadgyökök keletkeznek, ami sejtpusztulást eredményez a gyorsan osztódó sejtekben. A gerjesztett protoporfirin IX, és így az azt nagymennyiségben halmozó neoplasztikus sejtek is UV fényben fluoreszkálnak, amit a diagnosztikában is ki lehet használni. Ezt a módszert a tumorhatárok pontos meghatározása céljából, vagy az alkalmazott kezelés hatékonyságának megítélésére használhatjuk. Az in vivo reflektációs konfokális mikroszkópia a bőrdaganatok diagnosztizálására, bizonyos esetekben akár a tumor kiterjedés megítélésére alkalmas nem invazív, nem megterhelő, ismételhető, éppen ezért betegkövetésre is használható eljárás. A szerzők vizsgálatukba fotodinámiás terápiára alkalmas bőrdaganatban – aktinikus keratosisban, superficialis basaliomában vagy Bowen kórban – szenvedő betegeket vontak be. A fotodinámiás terápia lépései közben fluoreszcens diagnosztikát, valamint fotodinámiás terápia előtt és után konfokális mikroszkópos képrögzítést végeztek. 4 héttel a kezelés után konfokális mikroszkópos vizsgálat segítségével, egyes esetekben emellett fluoreszcens diagnosztikával ítélték meg a terápia hatékonyságát.

Kulcsszavak:

fluoreszcens diagnosztika (FD) - fotodinámiás terápia (PDT)- metil-aminolevulinsav - delta-amino levulinsav - konfokális mikroszkóp

SUMMARY

In the treatment of non-melanoma skin cancer several alternatives exist outside of surgical excision. Photodynamic therapy is a non-invasive, indefinitely repeatable, efficient, and evidence based treatment of choice in certain types of skin tumours, with excellent cosmetic outcome. During photodynamic therapy protoporphyrin IX generates from the exogenous photosensitizer – delta-aminolevulinic acid or methyl-aminolevulinate – applied to the skin surface. Protoporphyrin IX is excited by light with an appropriate wavelength then protoporphyrin IX returns to its base state while reactive oxygen species are formed leading to cell death in rapidly proliferating cells. Excited protoporphyrin IX – as well as neoplastic cells containing it large amounts – shows fluorescence in ultraviolet light which can be used in diagnostics. This process is suitable for exact determination of tumor margins or judgement of the therapeutic result. In vivo reflectance confocal microscopy is a non-invasive, non-stressful, repeatable method, suitable for patient follow-up, skin cancer diagnostic and in certain cases for tumour extension measurement. Patients with skin cancer suitable for photodynamic therapy – actinic keratosis, superficial basal cell carcinoma or morbus Bowen – were enrolled in the study. We performed fluorescence diagnosis between steps of photodynamic therapy and reflectance confocal microscopy before and after photodynamic therapy. 4 weeks after the treatment we evaluated the therapeutic result by the help of confocal microscopy and in some cases we used fluorescece diagnosis too.

Key words:

fluorescence diagnosis (FD) - photodynamic therapy (PDT) - methyl-aminolevulinate - delta-aminolevulinic acid - confocal microscopy

Rövidítések: DALA: delta-aminolevulinsav; FD: fluoreszcens diagnosztika; MAL: metil-aminolevulinsav; MMS: Mohs mikrografikus sebészet; PDT: fotodinámiás terápia; PPIX: protoporfirin IX; RCM: reflektációs konfokális mikroszkópia

Levelező szerző: Dr. Gaál Magdolna, SZTE Bőrgyógyászati Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.
e-mail: gaalmagdolna@yahoo.com

Fotodinámiás terápia (PDT)

A fotodinámiás terápia a hámeredetű bőrdaganatok bizonyos típusainak kezelésére alkalmas módszer, az utóbbi évtizedekben világszerte elterjedté vált. Solaris keratosis, superficialis basalioma és Bowen kór esetén elsőként választandó kezeléssé lépett elő (7), hiszen hatékonyabbnak bizonyult, mint a cryoterápia (14), megközelíti a sebészi kezelés hatékonyságát, viszont kozmetikai eredménye sokkal jobb, mint a másik két módszeré (5, 15). Fotodinámiás terápia során a kezelendő bőrfelületet fényérzékenyítő krémmel (20% delta-aminolevulinsavval (DALA) vagy ennek metil-észterével, 16% metil-aminolevulinsavval (MAL)) kenjük be, majd okkluzív kötést helyezünk fel 3 órára. Az inkubációs idő alatt a porfirin prekursorból a hem szintézis lépéseit követve protoporfirin IX (PPIX) keletkezik és akkumulálódik szelektíven a gyorsan osztódó kóros sejtekben. Ezt követően a tumort a PPIX abszorpciójának megfelelő 630 nm hullámhosszúságú fényel besugarazzuk, a PPIX-et gerjesztjük. A molekula alapállapotba való visszatérése során oxigén szabadgyökök keletkeznek, melyek elsősorban a kórosan felgyorsult anyagcseréjű, PPIX-et halmozó sejtekben sejtpusztulást eredményeznek.

A PDT legfőbb limitáló faktora a besugarazás közben jelentkező fájdalom, mely akár a kezelés idő előtti megszakításához vezethet, így korlátozhatja a hatékonyságot is. A PDT alkalmazhatóságát limitálhatja a fény bőrbe való penetrációjának mélysége is. A fény szöveti penetrációja egyenesen arányos a hullámhosszúsággal. A PPIX abszorpciós görbében a legnagyobb csúcs a rövid hullámhosszúságú, látható kék tartományba eső 405 nm-nél található, de a kék fény penetrációja csekély. Ezért a bőrgyógyászati gyakorlatban leginkább a 630 nm-es hullámhosszúságú fény használata terjedt el, melyhez a PPIX abszorpciós görbében ugyan nem a legmagasabb csúcs tartozik, de a vörös fény a rövidebb hullámhosszúságú kék vagy zöld fénynél mélyebbre hatol (8,19). A PDT a fenti indikációkban evidencián alapuló, nem invazív, korlátlanul ismételt és nagy felületek kezelésére is alkalmas módszer, mely kiváló kozmetikai eredményt ad (7). A kezelés után jelentkező lokális mellékhatások – fájdalom, erythema, pörkképződés, nedvedzés, ödéma – általában egy héten belül megszűnnek.

Fluoreszcens diagnosztika

A gerjesztett PPIX ultraibolya fényben megfigyelhető fluoreszcenciáját ki lehet használni diagnosztikai célokra. A porfirin prekursor (DALA-t, vagy MAL-t) a károsodott, premalignus vagy malignus, felgyorsult anyagcseréjű sejtek nagyobb mértékben veszik fel, mint a környező szövetek, így bennük a PPIX felhalmozódik. UV fényben korallvörös fluoreszcenciát detektálhatunk, mely a fényérzékenyítő applikációja után fokozatosan válik egyre kifejezettebbé, kontrasztosabbá, megjelenítve a tumorhatárokat. Ez irányított biopszia végzéséhez, excisio előtt a metszésvonalak megtervezéséhez (21), vagy a terápia hatékonyságának megítélésében lehet segítségünkre.

A fluoreszcens- vagy más néven fotodinámiás diagnosztika rutinszerű alkalmazása céljából számos képző rendszer készült (17, 22), melyek egy része alkalmas a porfirin akkumuláció kvantitatív mérésére. Színes (morfológiai) és fluoreszcens felvétel szimultán készíthető, és a két fotó szummálható is. A porfirin kinetika időbeli mérésével kiválasztható az az optimális fényérzékenyítési idő, mely a legnagyobb különbséget eredményezi a környező szövet és a bőrtumor porfirin akkumulációjában, ugyanis bizonyos idő elteltével a normál anyagcseréjű sejtek is halmozzák a PPIX-et, így a fluoreszcencia kontraszt csökken. A maximális fluoreszcencia arány 3-14 órás inkubációs idő után detektálható (2, 10, 21). A fluoreszcens vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a kezelés hatékonysága nem a sejtekben felhalmozódott PPIX abszolút mennyiségétől függ, hanem annak besugarazás alatti csökkenése („PPIX photobleaching”) a meghatározó (23), hiszen minél több PPIX bomlik el a besugarazás hatására, annál több oxigén szabadgyök képződik, így nagyobb a sejtpusztulás mértéke.

A fluoreszcens diagnosztika pontosságát leginkább a Mohs mikrografikus sebészet közben végzett vizsgálatok mutatják. Az arcon, fülön elhelyezkedő, magas rizikójú basaliomák kezelésében a Mohs sebészet a leghatékonyabb (20), mely a látható tumorhatárok mentén való excisióval indul, majd sorozatos szövettani vizsgálat és utánmetszés történik a végső defektus minimalizálása, illetve a szövethiány fedése előtti tumormentesség biztosítása céljából. Több vizsgálat is folyt annak megítélésére, hogy a fluoreszcens diagnosztika segítheti-e a tumorhatárok pontos megítélését. A fluoreszcencia alapján mért tumornagyság és a Mohs sebészeti eljárás során keletkezett defektus szoros korrelációt mutatott (21). Ezzel szemben a normál fizikális vizsgálattal látható tumorméret messze elmaradt ettől (16, 17, 21). Mindez azt bizonyítja, hogy a fluoreszcencia alapján pontosan megítélhető a tumor kiterjedése és annak határai.

PDT utáni kontroll vizsgálat alkalmával a kezelés hatékonyságának és recidiva előfordulásának megítélésére mindeztidőig a legelfogadottabb módszer a fizikális vizsgálat (vizuális, egyben dermatoscopos és tapintási lelet) volt. A fotodinámiás fluoreszcencia a tumor tényleges méretének megállapíthatóságával hozzájárul a terápiás válasz és recidiva pontosabb megítéléséhez.

In vivo refleksiós konfokális mikroszkópia hámeredetű bőrtumorsejt diagnosztikájában

Az in vivo refleksiós konfokális mikroszkóp (RCM) technika lehetővé teszi a bőr felszínes területeinek, a hámnak és az irha felső részének nagyfelbontású képekkel való vizsgálatát és képek rögzítését. A bőr struktúrája illetve különböző bőrelváltozások vizsgálhatók a konfokális lézer szkennelő mikroszkóppal in vivo, „real-time” módban, vagy követhetők különböző időben készített standard felvételek segítségével. Így akár a histomorphológiával is összevethető képet tudunk alkotni a bőrről invazivitás nélkül. Ezen technikával bizonyos esetekben elkerülhető a szövettani mintavétel, mely különösen abban az esetben

fontos, ha egy – a standard terápiáénál – kedvezőbb kozmetikai eredményt ígérő, nem invazív kezelést tervezünk, így például solaris keratosis, superficialis basalioma és Bowen kór fotodinámiás terápiája esetén. A konfokális mikroszkópiával lehetővé vált a PDT-re kiválasztott bőrléziók kezelés előtti vizsgálata, diagnosztikája, valamint ezekben az elváltozásokban a kezelés hatására kialakult változások követése. Mindezen túl kontroll vizsgálat alkalmával a terápia hatékonysága megítélhető, felderíthető az esetleges szubklinikus maradvány léziók jelenléte. Mivel a PDT kezelésre alkalmas bőrelváltozások vastagsága általában egybeesik azzal a tartománnyal, amit a RCM készülék segítségével vizsgálni tudunk (0-200 µm), az eljárás alkalmas ezen premalignus bőrelváltozások illetve tumorok kezelés előtti és utáni vizsgálatára.

Célkitűzés

Célkitűzésünk a hámeredetű bőrtumorok PDT kezelés előtti hagyományos fizikális (vizuális, dermatoscopus és tapintási) vizsgálatának kiegészítése egyéb noninvazív diagnosztikai módszerekkel (in vivo reflektív konfokális mikroszkópia, fluoreszcens diagnosztika), a fotodinámiás terápia után közvetlenül tapasztalható szöveti változások és a terápia hatékonyságának monitorozása in vivo konfokális mikroszkópia segítségével.

Anyag és módszer

Klinikánkon 2003. decembere óta superficialis basalioma, aktinikus keratosis és morbus Bowen fotodinámiás kezelését végezzük rutinszerűen, ez idő alatt közel 500 beteget kezeltünk ily módon. Jelen vizsgálatunkba 12 beteget (6 férfi, 6 nő) vontunk be, akiknél a fenti indikációban PDT kezelést terveztünk. A kezelendő bőrelváltozások diagnózis szerinti megoszlása a következő volt: 4 solaris keratosis, 7 basalsejtes carcinoma, 1 morbus Bowen. Egyes esetekben a diagnózist PDT előtti szövettani vizsgálattal is megerősítettük (összesen 7 esetben történt szövettani vizsgálat: 2 solaris keratosis, 4 basalioma, 1 morbus Bowen). A betegek átlag életkora 68.9 év volt (45-83 év). Részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően a kezelendő elváltozásról Olympus E-330 tükröreflexes digitális fényképezőgép és Clearstone ultraibolya digitális analízis képkalkoló rendszer segítségével először normál, majd UV fotót készítettünk, valamint konfokális mikroszkópos vizsgálatot végeztünk. A konfokális mikroszkópos képek készítéséhez a VivaScope® 1500 Multilaser (MAVIG GmbH, Munich, Germany) készüléket használtuk. A készülék három hullámhosszon működik: 785 nm (infravörös közeli), 658 nm (vörös) és 488 nm (kék). Először a kiválasztott elváltozásról a készülék kamerájának segítségével dermatoscopus képet készítettünk. Mindegyik esetben beállítottuk a kiindulási „zéró” magasságot a gép rögzítőgyűrűjének képe alapján. Ezt követően a felszíni hám stratum granulosum-spinosum határát állítottuk be. Ez a szint általában 20-25 µm-rel mélyebben helyezkedik el a kiindulási szinthez képest. Ettől kezdve a gép által maximálisan rögzíthető látóteret, 8x8 mm-es területet fényképeztünk le 25 µm-enként 3 rétegben. Ezt követően klinikai gyakorlatunknak megfelelően felhelyeztük a 20% DALA fényérzékenyítő kenőcsös okkluzív kötést a kezelni kívánt bőrfelületre 3 órára. A fényérzékenyítő inkubációs idő leteltével ismét UV fotót készítettünk, ekkor jól megfigyelhető a PPIX-t halmozó szövetek erős fluoreszcenciája. A fényképezés után 12 percig 37 J/cm² dózisban 630 nm hullámhosszúságú látható vörös tartományba eső fénnel (Aktilite® LED fényforrás) besugaraztuk a tumort, ekkor UV fényben már jóval kisebb mértékű fluoreszcencia detektálható, hiszen a PPIX lebomlik. A besugarazást követően ismételt konfokális mikroszkópos képrögzítés történt a kezelés okozta azonnali változások vizsgálat céljából. 4 hét múlva kontrollvizsgálatra hívtuk vissza betegeket, ekkor fizikális vizsgálaton kívül ismételt normál és UV fotó készült, valamint in vivo konfokális mikroszkópos vizsgálat.

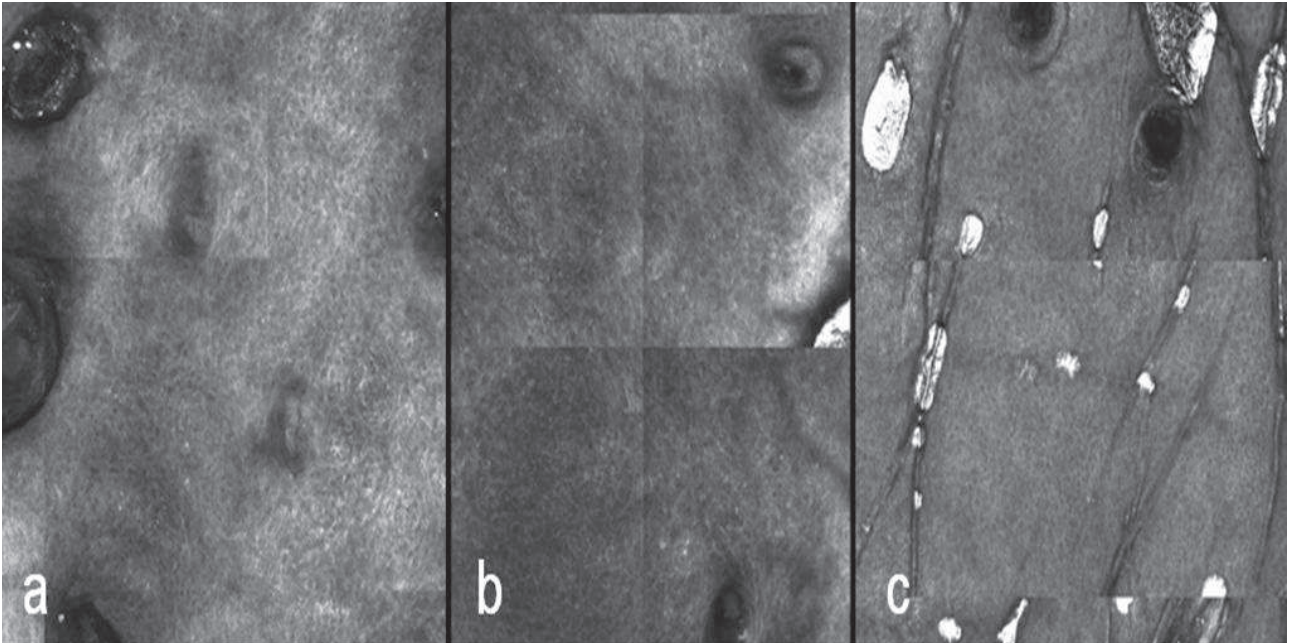
Eredmények

A rutin RCM vizsgálatokhoz a 785 nm-es lézer használatos legelterjedtebben. Mivel azonban rendelkezésünkre állt két másik hullámhosszú lézer is (658 nm, 488 nm), ezért először azt vizsgáltuk, van-e különbség a három hullámhossz által alkotott kép között, valamint hogy a fényérzékenyítő DALA tartalmú krém okoz-e valamilyen változást a RCM képeken. Egy kiválasztott solaris keratosisról felvételeket készítettünk mindhárom lézerrel DALA tartalmú krém felhelyezése előtt, a krém eltávolítása után közvetlenül, majd közvetlenül besugarazás után. A három különböző lézerrel készített képek számottevő különbséget nem mutattak, és a dermist legmélyebben a 785 nm-es lézerrel lehetett vizsgálni. Ezek alapján a továbbiakban ezzel a lézerrel dolgoztunk. Egyik lézer esetében sem láttunk az alkalmazott DALA-val összefüggésbe hozható reflektivitást.

A vizsgálat további szakaszába 12 beteget vontunk be, betegenként egy kiválasztott hámeredetű tumort vizsgáltunk és kezeltünk. A PDT-vel kezelt léziók megoszlása a következő volt: 4 solaris keratosis, 7 superficialis basalioma, 1 morbus Bowen. A klinikai diagnózist a kezelés előtt elvégzett konfokális mikroszkópos vizsgálat megerősítette (7 esetben invazív szövettani vizsgálat is történt a kezelés előtt), a léziók a fenti három diagnózisnak megfelelő RCM képre jellegzetes eltéréseket mutattak (1. és 2. ábra). A dermatoscopus felvételek a 3. és 4. ábrán láthatóak. A 3 órás fényérzékenyítést követően ultraibolya fényben minden esetben jól látszott a tumor területén a PPIX felhalmozódás miatti fluoreszcencia (5. ábra). Közvetlenül besugarazás után a dermatoscopus felvételen kifejezett erythema, RCM vizsgálattal a stratum granulosum és spinosum területén oedema és vasodilatatio látszott, a hámsejtek kontúrja kifejezettebbé vált, néhány gyulladásosejt jelent meg (1. ábra b). A 12 bevont betegből egy beteg (kezelt lézió: solaris keratosis) nem jött vissza kontrollra, ezért egy esetben nem tudtuk értékelni a terápiás hatékonyságot. Jelen vizsgálat során az egy alkalommal elvégzett PDT hatékonyságát értékeltük 4 héttel a kezelés után. A 11 – kontroll vizsgálaton is megjelent – betegnél komplett remissziót (CR) 8 esetben (72,7%), inkomplett remissziót 2 esetben (18,2%) figyeltünk meg, míg 1 lézió (1 basalioma) nem reagált a PDT kezelésre. Diagnózis szerinti bontásban a hatékonyság a következő volt: 3 kezelt solaris keratosisnál komplett remisszió 100%, 1 morbus Bowennél részleges remisszió, 7 superficialis basalioma esetén 5 komplett remisszió (71,4%), 1 inkomplett remisszió és 1 nem reagált a kezelésre.

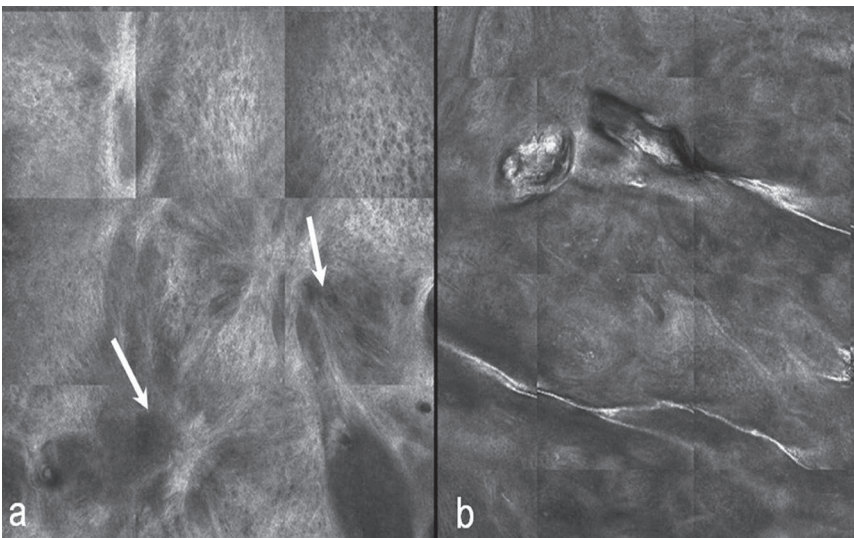
Megbeszélés

Az irodalom alapján az actinicus/solaris keratosis és morbus Bowent konfokális mikroszkóppal a következő kritériumok alapján lehet diagnosztizálni: a stratum corneum területén szakadozottság, parakeratosis, hyperkeratosis jellemző. A hámiban a stratum granulosum-spinosum szakaszán architekturális rendezetlenség (szabályta-



1. ábra

a) Solaris keratosis RCM képe kezelés előtt, szabálytalan lépesmész mintázat (architekturális rendezetlenség, cellularis nukleáris pleomorphismus), b) Solaris keratosis RCM képe besugarazás után közvetlenül, spongiosis, exocytosis (gyulladásos sejtek jelenléte), c) Solaris keratosis RCM képe 4 héttel PDT kezelés után, komplett remisszió, szabályos lépesmész mintázat



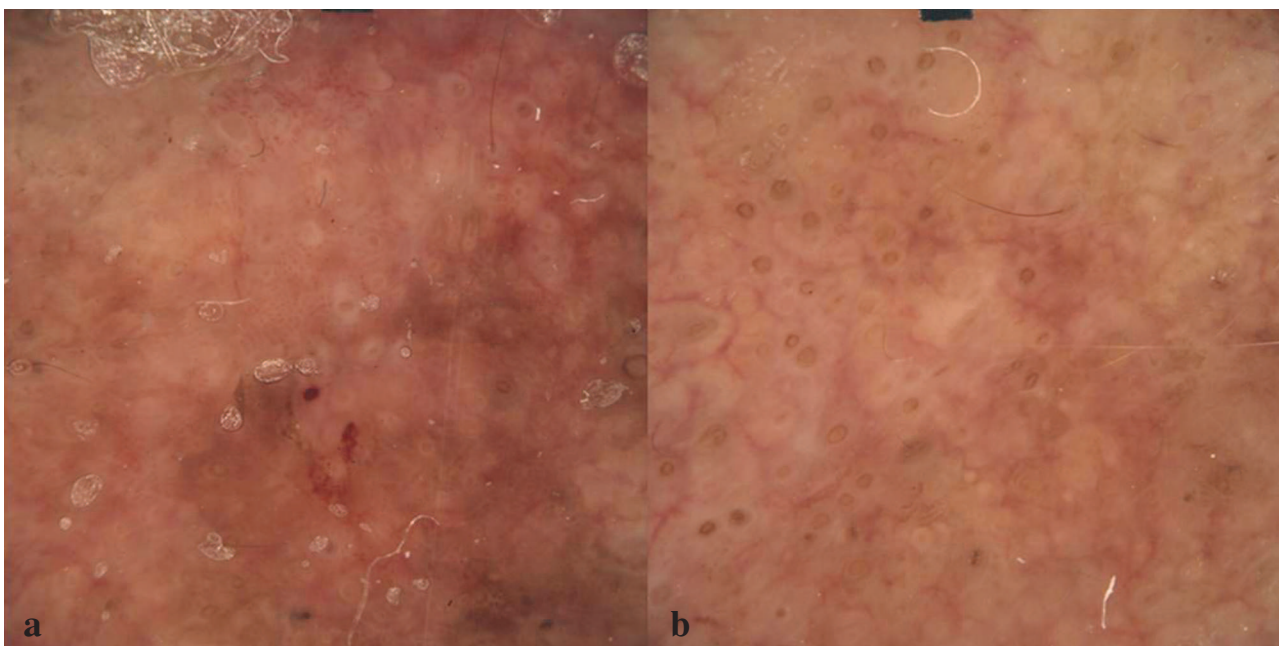
2. ábra

a) Superficialis basalioma RCM képe a kezelés előtt (lobulált stuktúrájú tumoros sejtfészkek, hosszanti kötegek)
b) Superficialis basalioma 4 héttel PDT kezelés után (szabályos lépesmész mintázat)

lan alakú és méretű, irregularis határu keratinocyták, melyek ún. szabálytalan lépesmész mintázatot okoznak) (1a. ábra), valamint cellularis nukleáris pleomorphismus, exocytosis, spongiosis látható. A felső dermalis szakaszra jellemző a solaris elastosis, a fokozott vascularitás és a tág erek jelenléte, az ún. lymphocita rolling és a gyulladásos beszűrődés (4, 13, 24, 25). A carcinoma basocellulare is jellegzetes RCM képpel rendelkezik. A sejtmagok, sejtek megnyúlnak, monomorfak lesznek polarizálódnak.

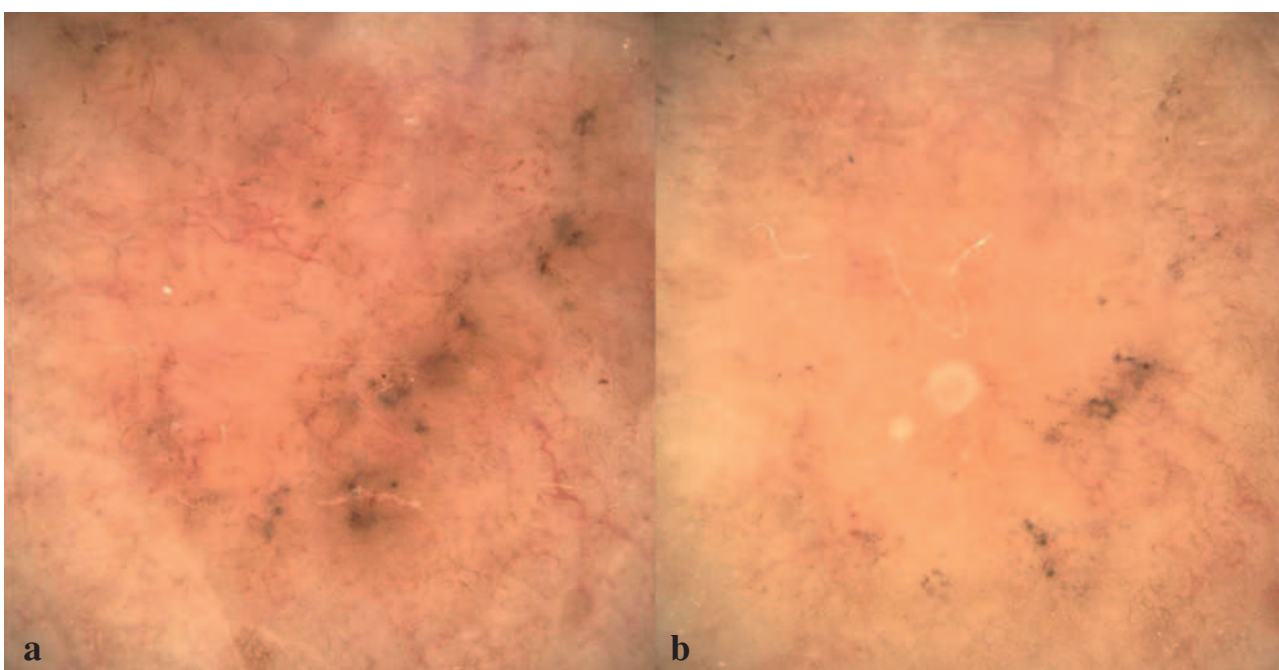
Ez részben hosszanti, kötegszerű elrendeződésként, részben a tumorsejtfészkek szélén paliszád állásként jelenik meg. a hámsejtek szabálytalanlanná válhatnak. Kifejezett lehet a gyulladásos beszűrődés, az erezettség. Lobulált stuktúrájú tumoros sejtfészkek, kötegek észlelhetők, melyek a pigmenttartalomtól függően lehetnek kifejezett reflektivitásúak (világos tumorsejt szigetek) vagy sötétek (sötét sziluettek). Körülöttük résszerű, sötét zóna húzódik (2a. ábra) (1, 11, 12).

A rutin RCM vizsgálatokhoz a 785 nm-es lézer használatos legelterjedtebben az irodalomban. Egy solaris keratosisról mindhárom hullámhosszúságú lézerrel készítettünk felvételeket DALA krém felhelyezése előtt, a krém eltávolítása után közvetlenül, majd közvetlenül besugarazás után. A három különböző lézerrel készített képek számottevő különbséget nem mutattak, és a dermist legmélyebben a 785 nm-es lézerrel lehetett vizsgálni. Ezek alapján a továbbiakban ezzel a lézerrel dolgoztunk. Így vizsgálataink az irodalmi adatokkal is jobban összevethetők. A három különböző hullámhosszúságú lézerrel való RCM közben egyik esetben sem láttunk az alkalmazott DALA-val összefüggésbe hozható reflektivitást, tehát fluoreszcens diagnosztikához hasonló PPIX halmozás megjelenítésre ezt a három hullám-



3. ábra

Solaris keratosis dermoscopic képe kezelés előtt (a) és 4 héttel a kezelés után (b)



4. ábra

Superficialis basalioma dermoscopic képe kezelés előtt (a) és 4 héttel PDT kezelés után (b)

hosszúságú lézert használó konfokális mikroszkópia nem alkalmas.

Külön figyelmet érdemel az, hogy a 658 nm (vörös) és 488 nm (kék) lézer használatakor a krém alkalmazása után készült képek készítése közben nem észleltünk erythemát és a betegnek sem volt panasza, bár ezek a lézerek a PDT-hez is alkalmazott kék és vörös tartományba eső fényt bocsátanak ki. Ez arra utalt, hogy ezek a lézerek nem gerjesztették jelentős mennyiségben a PPIX-et. Ezt annak tulajdonítottuk, hogy a PPIX aktiválásához szükséges kék és vörös fény hullámhossz tartománya szűk (405 és 630 nm) és

ez a gép által használt lézertől eltérő. Ezen kívül igen rövid volt a fényképezéshez szükséges idő valamint kicsiny területet (8x8 mm) vizsgáltunk.

Komplett remisszióként csak azokat az eseteket értékeltük, amikor a fent leírt, hámeredetű tumorokra jellegzetes eltérések eltűntek, esetleg maradványtünetként solaris elastosist észleltünk (1-4. ábra).

Vizsgálatunkban az egyszeri PDT kezelés – klinikailag, fluoreszcens diagnosztikai módszerrel és konfokális mikroszkópos vizsgálattal mért – hatékonysági adatai meggyeztek az irodalmi adatokkal. Aktinikus keratosis ese-



5. ábra

- a) A szemöldök felett aktinikus keratosis klinikai képe. b) 3 órás DALA inkubációt követően a felhalmozódott PPIX UV fényben detektálható korallvörös fluoreszcenciája, mely a szemöldök feletti 1,5 cm-es sávban a legkifejezettebb.
 c) PDT kezelés után 4 héttel: klinikailag teljes remisszió. d) PDT kezelés után 4 héttel: 3 órás DALA inkubációt követően minimális fluoreszcencia detektálható csak

tén az egy alkalommal végzett PDT-nél komplett remisszió 69-100%, superficialis basalioma esetén 86-100% az irodalomban közölt adatok szerint (7).

Kontroll vizsgálat alkalmával a kezelés hatékonyságának és recidíva előfordulásának megítélésére mindezig a legelfogadottabb módszer a fizikális vizsgálat (vizuális, egyben dermatoscopos és tapintási lelet) volt. A fotodinámias diagnosztika a tumor tényleges méretének megállapíthatóságával hozzájárul a terápiás válasz és recidíva pontosabb megítéléséhez (5. ábra). Kontroll vizsgálat alkalmával,

amennyiben a teljes tumormentesség nem megítélhető, 3 órás MAL vagy DALA fényérzékenyítő kezelés után UV fényben fluoreszcenciás vizsgálatot végezhetünk. Amennyiben körülírt, környezeténél erősebb fluoreszcenciát mutató területet észlelünk, a PDT kezelést ismételt elvégezhetjük. MAL fényérzékenyítést követően magasabb fluoreszcencia kontrasztot detektálhatunk a tumor és a környező normál szövet között, mint DALA alkalmazásakor (17), ezért fluoreszcens diagnosztika céljából a MAL előnyösebb. A MAL nagyobb tumorszelektivitása jó ideje ismert (6, 9).

Bőrdaganatok fotodinámiai terápiaját követően a terápiás válasz megítélése céljából eddig csak egyetlen közlemény számolt be reflektív konfokális mikroszkópiás vizsgálat végzéséről (18), Gorlin Goltz szindrómás és xeroderma pigmentosumban szenvedő betegeken vizsgálták basalsejtes carcinomák PDT kezelésre adott válaszát (18). A bőrtumorokra hajlamosító genodermatosisokban a non-invazív diagnosztikai és kezelési módszerek sokat javíthatnak a beteg életminőségén, hiszen általában sorozatos biopszián és számos műtéten esnek át (18). Jelen vizsgálatban két noninvazív diagnosztikai módszer alkalmazhatóságát vizsgáltuk fotodinámiai terápia előtt és után. Az in vivo konfokális mikroszkópia a dermatoscopus vizsgálattal kiegészítve még pontosabb diagnózist tesz lehetővé, jól használható betegkövetésre (3), a tumorhatárok rendkívül pontos meghatározásában pedig a fluoreszcens diagnosztika lehet segítségünkre.

IRODALOM

1. *Agero, A. és mtsai.*: Basal cell carcinoma. In: Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. An atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations. London: Informa Healthcare (2008) 60 p.
2. *Angell-Petersen E. és mtsai.*: Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Invest Dermatol* (2006) *126*, 265-271.
3. *Astner, S. González, S.*: RCM-assisted assessment of treatment response. In: Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. An atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations. London: Informa Healthcare (2008) 219 p.
4. *Astner, S. és mtsai.*: Squamous neoplasia. In: Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. An atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations. London: Informa Healthcare (2008) 49 p.
5. *Bath-Hextall F. J. és mtsai.*: Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* (2007) CD003412
6. *Bender J. és mtsai.*: Lipid cubic phases for improved topical drug delivery in photodynamic therapy. *J Control Release* (2005) *106*, 350-360.
7. *Braathen L. R. és mtsai.*: Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol* (2007) *56*, 125-143.
8. *Brown S. B.*: The role of light in the treatment of non-melanoma skin cancer using methyl aminolevulinate. *J Dermatolog Treat* (2003) *14 Suppl 3*, 11-14.
9. *Brown S. B., Brown E. A., Walker I.*: The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* (2004) *5*, 497-508.
10. *Ericson M. B. és mtsai.*: Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. *J Photochem Photobiol B* (2003) *69*, 121-127.
11. *Gonzalez S., Tannous Z.*: Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* (2002) *47*, 869-874.
12. *Hashemi, P. és mtsai.*: Basal cell carcinoma. In: Reflectance confocal microscopy for skin diseases. Heidelberg: Springer (2012) 271 p.
13. *Horn M. és mtsai.*: Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg* (2008) *34*, 620-625.
14. *Kormeili T., Yamauchi P. S., Lowe N. J.*: Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol* (2004) *150*, 1061-1069.
15. *Morton C. és mtsai.*: Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* (2006) *142*, 729-735.
16. *Redondo P. és mtsai.*: Methyl-ALA-induced fluorescence in photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma prior to Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* (2008) *144*, 115-117.
17. *Sandberg C. és mtsai.*: Fluorescence diagnostics of basal cell carcinomas comparing methyl-aminolevulinate and aminolevulinic acid and correlation with visual clinical tumour size. *Acta Derm Venereol* (2011) *91*, 398-403.
18. *Segura S. és mtsai.*: Non-invasive management of non-melanoma skin cancer in patients with cancer predisposition genodermatosis: a role for confocal microscopy and photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) *25*, 819-827.
19. *Taub A. F.*: Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *J Drugs Dermatol* (2004) *3*, S8-25.
20. *Telfer N. R., Colver G. B., Morton C. A.*: Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* (2008) *159*, 35-48.
21. *Tierney E., Petersen J., Hanke C. W.*: Photodynamic diagnosis of tumor margins using methyl aminolevulinate before Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* (2011) *64*, 911-918.
22. *Tyrrell J., Campbell S., Curnow A.*: Validation of a non-invasive fluorescence imaging system to monitor dermatological PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther* (2010) *7*, 86-97.
23. *Tyrrell J. S., Campbell S. M., Curnow A.*: The relationship between protoporphyrin IX photobleaching during real-time dermatological methyl-aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) and subsequent clinical outcome. *Lasers Surg Med* (2010) *42*, 613-619.
24. *Ulrich, M., Astner, S.*: Actinic keratosis. In: Reflectance confocal microscopy for skin diseases. Heidelberg: Springer (2012) 285 p.
25. *Ulrich M. és mtsai.*: Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg* (2008) *34*, 610-619.

Érkezett: 2012. 06. 25.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 12.

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

Impetigo herpetiformis

Impetigo herpetiformis

POÓR ADRIENN KATALIN DR., HÁRSING JUDIT DR., HIDVÉGI BERNADETT DR.,
HOLLÓ PÉTER DR. és KÁRPÁTI SAROLTA DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

Az impetigo herpetiformis ritka, döntően várandós anyáknál előforduló pustulosus betegség, mely gyakran hypocalcaemiához társul. A bőrtünet hasonlít a psoriasis pustulosához, ugyanakkor az impetigo herpetiformisban szenvedő nők többségének saját vagy családi anamnézisében nem fordul elő psoriasis. Nem eldöntött tény, hogy az impetigo herpetiformis önálló entitás, melyet a terhesség vált ki, vagy a várandósság által triggerelt pustularis psoriasis.

A szerzők két hypocalcaemiás – egy 35 éves secundigravida, illetve egy 31 éves primigravida – nőbeteg esetét ismertetik, akiknek terhességük 29., illetve 12. hetében testszerte jelentkező bőrtüneteik hátterében impetigo herpetiformis igazolódott.

Kulcsszavak:

impetigo herpetiformis - terhesség - hypocalcaemia - pustularis psoriasis

SUMMARY

Impetigo herpetiformis is a rare pustular disorder that has been mostly reported in pregnant women and is often associated with hypocalcaemia. The condition is similar to pustular psoriasis, although women with impetigo herpetiformis usually have no personal or family history of psoriasis. It is not clear whether impetigo herpetiformis is a distinct disease caused by pregnancy or a form of pustular psoriasis triggered by pregnancy.

Authors present two cases (35-year-old and 31-year-old women respectively) with widespread skin symptoms and hypocalcaemia in the third trimester of her second and in the first trimester of her first pregnancy. Both patients' examinations revealed impetigo herpetiformis.

Key words:

impetigo herpetiformis - pregnancy - hypocalcaemia - pustular psoriasis

Az impetigo herpetiformis a ritka terhességi dermatosisek közé tartozik, mely leggyakrabban a terhesség harmadik trimeszterében jelentkezik testszerte megjelenő pustulosus tünetekkel. Prevalenciájáról nem rendelkezünk pontos adatokkal. A bőrtünetek általában a szülésig perzisztálnak, ritka esetben postpartum is folytatódhatnak. Az anyai és magzati morbiditás, illetve mortalitás emelkedett, súlyos szisztémás tünetek, magzati károsodás, halvaszületés is társulhat a kórképhez. Ebből kifolyólag, az anya és a magzat egészsége szempontjából is döntő fontosságú a betegség korai felismerése és diagnózisa. A klinikai kép gyakran a pustularis psoriasis jellemvonásait mutatja, testszerte steril pustulák alakulnak ki, azonban a tünetek szimmetrikusak és többnyire csoportosan jelentkeznek. Az erythemas környezetben lévő, steril pustulák először a végtagok hajlító felszínén, majd a törzsön jelentkeznek (1, 2, 3).

Esetbemutató

Első betegünk egy 35 éves secundigravida nőbeteg, saját és családi anamnézisében psoriasis nem szerepel. Első terhessége alatt a jobb mellbimbó körül észlelt bőrelváltozásokat, melyek a szülést

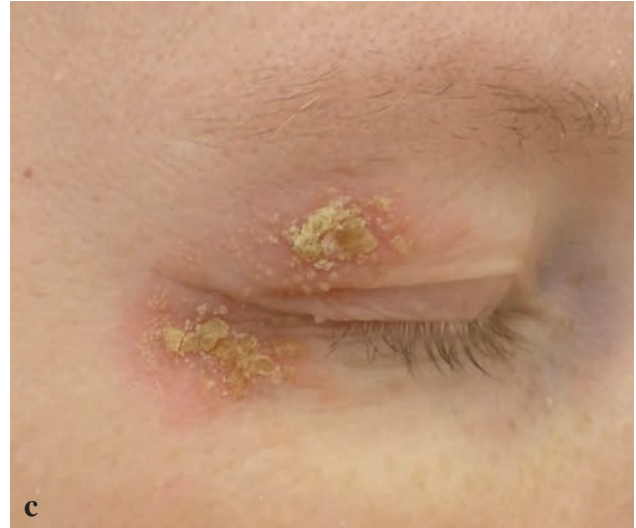
követően regrediáltak. Második terhességének első trimeszterében ismételt jobb mellbimbó körül, majd a 29. hetén testszerte jelentkeztek bőrtünetei.

Felvételekor törzsön, végtagokon, kifejezetten arcon és száj körül elszórtan észleltünk 2-5 mm nagyságú, erythemas, néhol váladékozó, illetve sárgás pörkkel fedett, csoportosan elhelyezkedő papulopustulákat, pustulákat, vesiculákat. A tünetek mikrobás ekcémára utaltak, ugyanakkor néhány nap múlva bal alsó és felső szemhéjon oedema, erythema, apró pustulák keletkeztek (*1a., b., c. ábra*). A laborvizsgálatok közül a gyorsult vörösvértest-süllyedés, emelkedett fehérvérsejt, C-reaktív protein (CRP) érték és csökkent szérum kalciumszint emelendő ki. Pajzsmirigy hormonszintek és parathormon normál tartományban, D-vitamin szint referencia tartomány alsó határán volt. Szexuálisan terjedő infekció (STD), bőr-, illetve vizelet leoltása során kórokozó baktérium nem tenyésztett ki, HIV- és postinfektív szerológia negatív volt. A klinikai kép kezdetben felvetette mikrobás ekcéma, herpes gestationis és szóródó herpes simplex lehetőségét, melyet a direkt-, az indirekt immunfluoreszcens (IF) vizsgálat és az anti-BP180 ELISA vizsgálat sem igazolt. A belgyógyászati, valamint nőgyógyászati konzílium során kóros eltérést nem észleltek, genetikai tanácsadáson terhességi kornak megfelelő státuszt írtak le, a megkezdett terápiával egyetértettek, akut szülészeti teendőt nem tartottak szükségesnek. Szemész konziliárius cornea érintettségét nem látott, lokális antibiotikum szemcsepp adását javasolta. Szisztémás cefuroxim, valamint parenterális aciclovir kezelést alkalmaztunk lokális dezinficienssel, azon-



1a. ábra

Impetigo herpetiformis 29 hetes secundigravidán
Kezdetben mikróbás ekcémára emlékeztető, szóródó
tünetek domináltak



1c. ábra

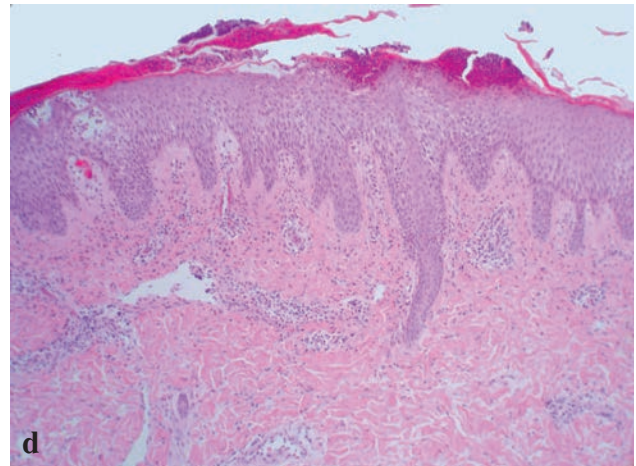
A szemhéjon jól kivehetők a pörk mellett
az apró pustulák



1b. ábra

Megjelentek a herpetiform, csoportos, részben umbilicált
hólyagok, erosiók

ban a bőrtünetei stagnálása mellett a kontroll laboreredmények emelkedő CRP és fehérvérsejt értékeket mutattak. Rebiopszia során a hisztológiai kép impetigo herpetiformist igazolt, a papillaris dermisben neutrophilekben gazdag lobos beszűrődés mellett a felsőbb hámrétegek között is neutrophil, granulocytá csoportocskák voltak megfigyelhetők (1d. ábra). Hólyagképződés, bulla nem volt látható. Szisztémás kortikoszteroid (methylprednisolon) terápia került beállításra parenterálisan (80 mg/nap, 1 mg/tskg), majd per os adagolva csökkenő dózisban, kalciummal kiegészítve. Az antivirális és antibiotikum terápiát 8 illetve 6 nap után elhagytuk. A szisztémás kortikoszteroid terápia hatására bőrtünetei regrediáltak, kontroll laboratóriumi vizsgálatokban a fehérvérsejtszám és CRP értékek normalizálódtak, a süllyedés fokozatosan csökkent. A nőbeteg terhessége 40. hetében egészséges fiúgyermeknek adott életet, jelenleg tünetmentes, és 8 mg/nap methylprednisolon szedését követően annak teljes leépítését tervezzük.



1d. ábra

Az impetigo herpetiformis szövettana a psoriasis
pustulosa sajátosságait mutatja

Második betegünk egy 31 éves primigravida nőbeteg, saját és családi anamnézisében psoriasis nem fordult elő. A 12 hetes várandós felvételekor testszerte elszórtan, 1-3 mm-es, erythemas, száraz, hámló, érdes tapintatú papulákat és papulopustulákat; helyenként 1-2 cm-es erythemas plakkokat figyelhattunk meg. A nyakon, a decoltage területén, a könyökhajlatban, a combok feszítő és hajlító oldalán tenyérsími területen confláló, pörkkel fedett, erythemas, infiltrált plakkokat észleltünk (2a., b., c. ábra). Emellett szembetűnő volt a karokon a masszív oedema, és a hajás fejbőr diffúz, korpádzó hámlása. A laborvizsgálatok során emelkedett fehérvérsejt és CRP értéket, enyhe fokú anaemiát, valamint csökkent szérum kalcium, vas, teljes vaskötő kapacitást találtunk. Pajzsmirigy hormonszintek és parathormon normál tartományban volt, D-vitamin szint csökkent. Bőrről *Staphylococcus aureus* tenyésztett ki, HBsAg, anti-HCV és HIV szerológia negatív volt. Nőgyógyászati konziliárius graviditással kapcsolatban kórosat nem véleményezett. A hisztológiai kép impetigo herpetiformist igazolt, mérsékelten acanthoticus hámmal fedett bőrrészlet volt látható, a stratum corneum területében több microabscessussal. A stratum granulosum elvékonyodott, a hámot kevés neutrophil granulocytá járta át. Spongiosis, oedema vagy vesicula sem a hámban, sem alatta nem volt észlelhető. Direkt IF vizsgálat C3, IgM és IgA pozitív vascularis érintettséget igazolt, IgG típusú keringő hámmellenes autoantitest nem volt kimutatható.



2a. ábra

Impetigo herpetiformis 12 hetes primigravidán. Nagyfokú felső végtagi oedema, generalizált erythema, hámlás, felületes pörkképződéssel



2b. ábra

Összefolyó és szóródó papulák, papulopustulák mellett karélyos, lemezes hámlás

Szisztémás kortikoszteroid (32 mg/nap, 0,5 mg/tskg) és antibiotikus kezelést kezdtünk, melyet per os kalcium, vas, folsav és D-vitamin szupplementációval egészítettünk ki. A terápia hatására a bőrtünetek visszafejlődtek. Jelenleg a beteg 8 mg/nap methylprednison-t szed, és a terhesség zavartalanul halad előre.



2c. ábra

A tünetek a törzsön szóródtak és összefolytak

Megbeszélés

Az impetigo herpetiformist először *Ferdinand Ritter von Hebra* (1816-1880) és *Kaposi Mór* (1837-1902) írta le. A kórképet öt várandós és puerperalis szakban lévő nőnél figyelték meg. Ritka bőrfertőzésnek tartották, mely a harmadik trimeszterben jelentkezik, és gyakran a gyermek halálához vezet. A közös munka eredményeként a betegség teljes neve *impetigo herpetiformis Hebra-Kaposi* (4).

Hebra a következőképpen jellemezte a kórképet: „Az érintett hölgyeknél a kezelés ideje alatt a következő tüneteket tapasztaltuk: intenzív láz, száraz nyelv, levertség, nagyfokú gyengeség. Az öt nőbetegből háromnál a pustulák terjedése többé-kevésbé rapidan folytatódott, mely végül a beteg halálához vezetett. A többi két esetben a pustulák néhány hét alatt beszáradtak, a pörkök leestek, egészséges, erősen pigmentált bőrt hagyva hátra. Mindösszesen egy páciens élte túl a betegséget” (5).

Az impetigo herpetiformis klasszifikációja körül jelentős vita alakult ki. Néhány szerző a psoriasis acut pustulosus szakaszának tartja, melyet az endokrin változások váltanak ki. Ennek értelmében a terhességi generalizált pustulosus psoriasisok ritka csoportjába tartozik. Más szerzők elkülönítik a psoriasistól, és önálló entitásként tartják számon (6). A képet tovább színezi, hogy esetekben – akár csak a betegek többségében – egyéni vagy családi anamnézisben nem fordult elő psoriasis, és a betegség következményeként nem alakult ki krónikus plakkos psoriasis. A pontos etiológia és patogenezis a mai napig nem tisztázott, genetikai predispozíció, HLA-antigének és környezeti tényezők szerepe valószínűsíthető (7, 8).

A leggyakoribb terhességi komplikációk a placenta elégtelenség, illetve az elektrolit-háztartás felborulása. Irodalmi adatok szerint magzati részről gyakrabban jelentkeznek fejlődési rendellenességek, halvaszülés, míg az anyánál gyakran találkozunk hypocalcaemiával, alacsony

D-vitamin szinttel (9). Hypoparathyreosishoz való társulásáról is beszámoltak (10).

A bőrtünetek általában a harmadik trimeszterben jelentkeznek, és a szülésig perzisztálnak. Az impetigo herpetiformis ritka esetekben a puerperalis szakban is megjelenhet, számos héttel a szülés után.

Bemutatott eseteink a klasszikus klinikai tüneteket ilusztrálják, nőbetegeinken a karakterisztikus steril pustulák kezdetben a végtagok hajlító felszínén, hajlatokban, majd a törzsön jelentkeztek. Az arc általában kevésbé érintett. A pustulák többnyire plakká, néha steril pussal teltt bullákká egyesülnek, a felszínük erodálódik és pörk keletkezik. Gyakran szekunder felülfertőződés, impetiginizáció jelentkezik. A pörkök leesése után barnás pigmentáció marad vissza. A nyálkahártyákon, a nyelven, a szájüregben, az oesophagusban, a genitáliakon erosio és a subungualisan előforduló pustulák miatt onycholysis alakulhat ki. Szisztémás tünetként hőemelkedés, láz, izzadás, hányinger, hányás, diarrhoea és hypocalcaemia okozta tetánia társulhat. Emellett jellemző a gyulladás következtében kialakult, főleg végtagra lokalizálódó nagyfokú oedema (6, 11).

A bőrtünetek a későbbi terhességek során recidiválhatnak, korábban jelenhetnek meg, és néha orális contraceptívumok szedésével indukálódnak (12).

Első esetünk kuriózuma, hogy a terhességek során visszatérő bőrtünetekkel találkozhattunk jobb mellbimbó körül. A második terhesség során a betegség recidívája korábban jelentkezett, és a bőrtünetek generalizálódtak. A második eset érdekessége, hogy a bőrtünetek nem a tapasztalatoknak megfelelően a harmadik, hanem az első trimeszterben jelentkeztek.

A betegség szövettani képe hasonlít a generalizált pustulosus psoriasisához, a papillaris dermisből migrált neutrophil granulocytá gyülemek vannak az epidermisben és a subcornealis rétegben (6). Általában jelentős papilla oedema figyelhető meg, mely korrelál a klinikai képpel. Psoriasisiform hyperplasia és a parakeratosis hiánya a psoriasist, az eosinophil beszűrődés hiánya pedig az akut generalizált exanthematosus pustulosis kizárásában segít (2). A direkt és az indirekt IF vizsgálatok negatívak. A laboratóriumi eltérések közül kiemelendő a gyorsult vörösvértest-süllyedés, az emelkedett fehérvérsejtszám, a hypocalcaemia és a hypoparathyreosis miatt másodlagosan csökkent D-vitamin szint.

A szisztémás és lokális kortikoszteroidok az első vonalbeli terápia részét képezik. Hatékonyságuk már alacsony dózisban is megjelenhet (32 mg/nap, 0,5 mg/tskg), alkalmanként a dózis emelése válik szükségessé (64-80 mg/nap, 1 mg/tskg). Szekunder felülfertőződésnél szisztémás antibiotikum adására is sor kerül. Második vonalbeli kezelésként irodalmi adatok szerint cyclosporine, methotrexat, PUVA, narrowband UVB alkalmazható parentera-

lis kalcium és D-vitamin pótlás mellett (13, 14, 15, 16). Postpartum orális retinoidokat (isotretinoin, etretinate és acitretin) alkalmaztak sikeresen (17, 18).

Az impetigo herpetiformis egy ritka pustulosus dermatosis. Az átfogó szemlélet, a pontos anamnézis felvétele, a klinikai kép, a megfelelő laborleletek, a szövettani kép, összességében tehát a gondos és alapos betegvezetés még egy ilyen esetben is elvezeti a kezelőorvost a korrekt diagnózishoz. Az időben bevezetett terápiával az anya és a születendő gyermek egészségét védjük, és a kockázatot jelentősen csökkentjük.

IRODALOM

1. *Chang S. E., Kim H. H., Choi J. H.*: Impetigo herpetiformis followed by generalized pustular psoriasis: more evidence of same disease entity. *Int J Dermatol.* (2003) 42(9), 754-755.
2. *Lim K.S., Tang M.B., Ng P.P.*: Impetigo herpetiformis - a rare dermatosis of pregnancy associated with prenatal complications. *Ann Acad Med Singapore.* (2005) 34(9):565-568.
3. <http://dermatology.about.com/cs/pregnancy/a/imppherp.htm>
4. <http://www.faqs.org/health/bios/1/Moriz-Kaposi.html>
5. *Hebra F.*: On some affections of the skin occurring in pregnant and puerperal women. *Am J Syphilog Dermatol.* (1873) 4, 156-159.
6. *Oumeish O. Y., Parish J. L.*: Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol.* (2006) 24(2), 101-104.
7. *Tada J., Fukushiro S., Fujiwara Y. et al.*: Two sisters with impetigo herpetiformis. *Clin Exp Dermatol.* (1989) 14(1), 82-84.
8. *Vicdan K., Gokay Z., Var T. et al.*: Twin sisters with impetigo herpetiformis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* (1995) 63(2), 195-196.
9. *Holm A. L., Goldsmith L. A.*: Impetigo herpetiformis associated with hypocalcemia of congenital rickets. *Arch Dermatol.* (1991) 1, 91-95.
10. *Fouda U. M., Fouda R. M., Ammar H. M. et al.*: Impetigo herpetiformis during the puerperium triggered by secondary hypoparathyroidism: a case report. *Cases J.* (2009) 16(2), 9338.
11. *Winton G. B., Lewis C. W.*: Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* (1982) 6(6), 977-998.
12. *Oumeish O. Y., Farraj S. E., Bataineh A. S.*: Some aspects of impetigo herpetiformis. *Arch Dermatol.* (1982) 118(2), 103-105.
13. *Lakshmi C., Srinivas C. R., Paul S. et al.*: Recurrent impetigo herpetiformis with diabetes and hypoalbuminemia successfully treated with cyclosporine, albumin, insulin and metformin. *Indian J Dermatol.* (2010) 55(2), 181-184.
14. *Luewan S., Sirichotiyakul S., Tongsong T.*: Recurrent impetigo herpetiformis successfully treated with methotrexate: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* (2011) 37(6), 661-663.
15. *El-Din Selim M.M., Rehak A., Abdel-Hafez K. et al.*: Impetigo herpetiformis. Report of a case treated with photochemotherapy (PUVA). *Dermatol Monatsschr.* (1982) 168(1), 44-48.
16. *Bozdog K., Ozturk S., Ermete M.*: A case of recurrent impetigo herpetiformis treated with systemic corticosteroids and narrowband UVB. *Cutan Ocul Toxicol.* (2012) 31(1), 67-69.
17. *Breier-Maly J., Ortel B., Breier F. et al.*: Generalized pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis). *Dermatology.* (1999) 198(1), 61-64.
18. *Gimenez Garcia R., Gimenez Garcia M.C., Llorente de la Fuente A.*: Impetigo herpetiformis: response to steroids and etretinate. *Int J Dermatol.* (1989) 28(8), 551-552.

Érkezett: 2012. 06. 28.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 23.

Felső légúti carcinomához társuló acrokeratosis paraneoplastica Bazex

Association of upper airway carcinoma and acrokeratosis paraneoplastica of Bazex

TAMÁSI BÉLA DR.¹, PÓNYAI KATINKA DR.¹, BUCSI VERONIKA DR.²,
BENCSEK BEÁTA DR.², GLASZ TIBOR DR.³, HOLLÓ PÉTER DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹
Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika²
Semmelweis Egyetem II. sz. Pathologiai Intézet³

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr obligát paraneoplasztikus szindrómái közé tartozó acrokeratosis paraneoplastica Bazex és supradiaphragmaticus lokalizációjú neoplasiák társulása ismert, de ritkán megfigyelhető jelenség. Habár a malignus daganatok legfeljebb 8%-ához társul valamilyen paraneoplasticus tünet, az esetek közel kétharmadában a tünetek megjelenése akár egy évvel is megelőzheti a malignoma klinikai manifesztációját, így ezek észlelése kiemelkedő – és gyakran az egyetlen – korai diagnosztikai lehetőség az alapbetegség felismerésében.

A szerzők egy időskorú férfibeteg esetét ismertetik, akinek fél éve jelentkező, psoriasiform tenyéri-talpi, illetve körömtünetek háttérében mesopharyngealis adenocarcinoma igazolódott.

Kulcsszavak:
paraneoplasia - acrokeratosis Bazex -
felső légúti carcinoma

SUMMARY

The association of supradiaphragmatic neoplasms and acrokeratosis paraneoplastica of Bazex, an obligate paraneoplastic syndrome, is well known, though rarely seen. As much as 8% of malignant tumours can coexist with paraneoplastic signs, which may precede the clinical manifestation of the malignancy even by a year in two-third of the cases. Thus, recognition of these signs is an essential and frequently the single early diagnostic tool.

Authors present a case of an elderly man who presented with psoriasiform, both palmoplantar and nail symptoms of six months' duration. Patient evaluation revealed mesopharyngeal adenocarcinoma

Key words:
paraneoplastic syndrome - acrokeratosis
Bazex - upper airway carcinoma

A paraneoplasztikus szindrómákat, valamint a paraneoplasia fogalmát az 1940-es években írták le először, mint olyan, tumorokhoz társuló hematológiai, endokrinológiai vagy egyéb szervrendszeri tüneteket, melyeket nem a daganat vagy metastasis direkt inváziója, vagy térszűkítése okoz, és melyek esetében a paraneoplasztikus tünet és a primer tumor lefolyása párhuzamot mutat (1). A paraneoplasziák mai definíciója ehhez képest lényegében nem változott, azonban a tünetek háttérében álló pathomechanizmus, legalábbis részben, ismertté vált. A paraneoplasztikus tünetek egy része a tumorsejtek által termelt, farmakológiailag, vagy hormonálisan aktív anyagok hatására vezethető vissza, egy része pedig autoimmun reakcióként értelmezhető a tumor-anti-

gének és a szervezet autoantigénjei közötti keresztreakció eredményeképp. Utóbbit támasztja alá egyes neurológiai paraneoplasziás tünetek vizsgálata kapcsán a liquorban észlelt autoantitestek, illetve paraneoplasztikus szövettani mintákban antitest- és komplement-depozíció jelenléte is (2).

A rosszindulatú daganatos megbetegedések kb. 8%-ához társul valamilyen paraneoplasztikus tünet, a leggyakrabban kissejtes tüdőrák, haematológiai malignomák és nőgyógyászati daganatok állnak a háttérben. Az érintett szervrendszereket tekintve leggyakrabban endokrinológiai, neurológiai, haematológiai és dermatológiai tüneteket észlelünk paraneoplasztikus szindrómák kapcsán (1).

Esetismertetés

A 64 éves férfi kórtörténetében gyermekkori tonsillectomia, illetve kezeletlen hypertonia szerepel, krónikus alkohol-abúzus valószínűsíthető. A páciens saját bevallása szerint is fogyaszt rendszeresen alkoholt, illetve dohányzik. Gyógyszert rendszeresen nem szedett, testsúlya nem változott.

Kb. fél éve észlelte először kezein, ill. kézkörmökön, majd később talpain is jelentkező, szubjektív panaszt nem okozó bőrtüneteit. Területi szakrendelésen tüneteinek első észlelése után azokat ekzematiként, illetve superficialis mycosisként kezelték. Az ezidáig alkalmazott lokális antifungális, valamint gyulladáscsökkentő kezelések tüneteiben lényegesen nem javítottak. Ambulánsan készült köröm gomba vizsgálata mind KOH-készítményben, mind tenyésztéssel negatív eredményt adott.

Felvételi státusából kiemelendő mindkét oldali kéz ujjain jelentkező livid-erythema, distalis ujjpercek dorsalis felszínén vaskos hyperkeratosis, psoriasiform hámlás, sárgásan elszíneződött és megvastagodott ujjkörmök, körömlemezek morzsalékonyságú törmelék, masszív onychodystrophiával és onycholysis, tenyereken vonalas fissurák, valamint talpakon livid-erythema, hyperkeratosis, lábujjkörmökön megvastagodott körömlemez és részleges onycholysis jele. (1., 2., 3., 4. ábra). Az arcon, ill. annak acralis területein bőrtünetet nem észleltek.



1. ábra

Kézujjak körmein masszív onychodystrophia



2. ábra

Tenyereken livid erythema, vonalas fissurák

Fizikális vizsgálata során a mesopharynx hátsó falán észleltek zölddiónyi méretű, exophyticus növekedésű, exulcerált terimét, mely a páciensnek szubjektív panaszt (nyelési nehezítettség, fájdalom) nem okozott, valamint nyakon mindkét oldalon tapintható, fájdalommentes nyirokcsomókat.

Az anamnesztikus adatok, a fizikális vizsgálati lelet, valamint a klinikai kép acrokeratosis paraneoplastica Bazex lehetőségét vetették fel.



3. ábra

Lábujjak körmein részleges onycholysis



4. ábra

Talpakon hyperkeratosis, fissurák

Rutin laboratóriumi leletei közül emelkedett szérumbilirubin, valamint emelkedett SGOT és GGT értékek emelkedtek ki. Fül-orr-gégészeti vizsgálata során hátsó garatfali terimből szövettani mintavétel történt, melynek feldolgozása során alacsony differenciált planocellularis carcinoma igazolódott. CT vizsgálattal a praevertebralis fasciát áttörő malignus folyamat igazolódott. Nyakon tapintható nyirokcsomók ultrahang vizsgálata során vékonytű-aspirációs mintavétel történt, ennek szövettani feldolgozása rosszul differenciált laphámcarcinoma nyirokcsomó áttétet igazolt.

Intézetünkben történt hospitalizációja során lokális keratolyticus, valamint kortikoszteroid kezelést alkalmaztunk, melynek hatására bőrtünetei minimális regresszióját észleltük, azonban további kivizsgálás és onkológiai ellátás céljából fül-orr-gégészetre irányítottuk. Itt, a staging vizsgálatok eredményeinek ismeretében, a malignus folyamat kiterjedtsége miatt palliatív chemo-irradiációt terveztek. A tenyéri-talpi bőrtünetek lokális kezelés mellett jelenleg is stagnálnak, az arc továbbra is megkímélt.

Megbeszélés

André Bazex, a toulouse-i egyetem bőrgyógyász professzora 1965-ben publikált esetismertetésében tenyéri keratoderma, orron jelentkező follicularis parakeratosis, fejtetői pseudo-tinea és sinus piriformis carcinoma társulását mutatta be (3). A közleményben leírt tumor későbbi szisztémás kezelését és lokális irradiációját követően a bőrtünetek csaknem teljesen regrediáltak. A klinikai kép alapján a cikk szerzője paraneoplasticus dermatosist vélemezett, és azóta is az ő szerzői nevével illetjük az acralis régiókban jelentkező hyperkeratosis és felső légúti-, illetve felső gasztrointesztinális traktus neoplasiák

társulását. (Szintén az ő nevét viseli a *Bazex-Dupré-Christol szindróma*, amely egy X-kromoszómához kötöten öröklődő, non-melanoma bőrtumorok, atrophoderma follicularis, congenitalis hypotrichosis és hypohydrosis tetradjával jelentkező genodermatosis).

Az acrokeratosis paraneoplastica Bazex, csakúgy, mint az acanthosis nigricans, a paraneoplasticus pemphigus, az erythema gyratum repens és a hypertrichosis lanuginosa acquisita, a bőr obligát paraneoplasztikus tünetei közé tartozik, azaz háttérben csaknem mindig rosszindulatú daganatos betegség áll (4). Egy bőrtünet paraneoplasztikus eredete felmerül, ha a következő hat kritérium közül minél több teljesül: (I.) megjelenése a neoplasia megjelenéséhez társul, (II.) párhuzamos lefolyás, (III.) a bőrtünet nem lehet genetikai szindróma részjelensége, (IV.) specifikus tumorhoz specifikus dermatosis társul, (V.) gyakori bőrtünet, (VI.) neoplasiahoz való nagyfokú asszociáció (5).

Irodalmi adatok alapján az eddig publikált összes, acrokeratosis paraneoplasticaként diagnosztizált esethez kapcsolódóan leírták malignoma társulását (6, 7). *Bologna és munkatársai* 113 esetet vizsgáltak meg, és primer tumor lokalizációját illetően a következő gyakorisági sorrendet állították fel: oropharynx és larynx (48,6%), tüdő (17,7%), oesophagus (10,6%) és prosztata (1,7%). Emellett az esetek 16%-ában a lokalizáció ismeretlen maradt, illetve beszámoltak sporadikus esetekről is (máj, gyomor, uterus, csontvelő) (8). Emellett olyan neoplasia is állhat a háttérben, amely nem a fenti lokalizációban jelentkezik, de cervicalis, ill. mediastinalis nyirokcsomókba adott áttétet (6, 7). Fordított esetben, a leggyakrabban Bazex-szindrómához társuló oropharyngealis carcinomák társulhatnak egyéb paraneoplasztikus szindrómákhoz is, úgymint paraneoplasticus pemphigus, herpes zoster, Sweet szindróma, dermatomyositis, pyoderma gangrenosum és erythema gyratum repens (9).

Tekintve, hogy a fent említett daganatok prevalenciája férfiakban és az életkorral egyenes arányban magasabb, az acrokeratosis paraneoplastica a 40-50 éves kor feletti férfiak betegsége. A klinikai képben az általában szimmetrikus, bilaterális és acralis (ujjak, orr, fül, ritkábban könyök, térd) elrendeződésű psoriasiform plakkok és a palmoplantaris keratosis a domináló, valamint az esetek háromnegyedében jelentkező onychodystrophia (6). Ismert az acrokeratosis paraneoplastica stádiumbeosztása is, mely szerint az első stádiumban az ujjakon, valamint az orron és fülkagylókon észlelhetőek psoriasiform léziók, ebben a stádiumban a primer daganat általában tünetmentes, ezért diagnosztikai szempontból az első stádium a legjelentősebb. A második stádiumra jellemző a palmoplantaris keratoderma, majd a harmadik stádiumra a parakeratotikus bőrtünetek proximalis, illetve törzsi terjedése (10, 13). Az esetek kétharmadában a bőrtünetek akár 12 hónappal is megelőzhetik a primer tumor által okozott tüneteket, 15-25%-ban pedig szinkron jelentkeznek (10, 11, 12, 14). A diagnózis felállításában a klinikai tünetek döntőek, a paraneoplasztikus tünet által direkt okozott laboratóriumi eltérés nem ismert, a szövettani

kép nem specifikus (5, 13). Differenciáldiagnosztikai szempontból psoriasis vulgaristól (különösen palmoplantaris psoriasistól) és onychomycosistól való elkülönítése fontos, melyben segít a tünetek nagyfokú terápia-rezisztenciája, ugyanis a paraneoplasticus acrokeratosis sem lokális gyulladáscsökkentő-, sem keratolyticus-, sem antifungális kezelésre nem szanálódik. Izolált tenyéri-talpi tünetek esetén acrodermatitis continua Hallopeau és szekunder syphilis lehetősége merülhet fel (13). Az egyetlen, remissziót biztosító terápia a primer tumor megfelelő ellátása. Amennyiben a daganat inoperabilis, illetve terápia-rezisztencia jelentkezik, egyes szerzők szisztémás retinoid származékok adásától a bőrtünetek regresszióját írták le (13, 14). Megjegyzendő, hogy tumor recidíva esetén a bőrtünetek parallel recidívája figyelhető meg (7, 10).

Valdivielso és munkatársai a következő kivizsgálási algoritmust ajánlják Bazex-szindróma gyanúja esetén: a gondos anamnesis-felvétel és fizikális vizsgálat (nyaki nyirokcsomók észlelése) mellett első lépésként rutin laborvizsgálat, tumormarker-meghatározás, széklet-Weber teszt, mellkas röntgen-felvétel elkészítése és fül-orr-gégészeti kivizsgálás javasolt. Ezek negativitása esetén gasztroenterológiai kivizsgálás és képpalkotó módszerek következnek, melyek negativitása esetén a páciens háromhavonta történő kontrollálása javasolt fizikális- és gégészeti vizsgálat, valamint rutin laborvizsgálatokkal kiegészítve (6).

Esetünkben a fizikális vizsgálat és a klinikai kép alapján, valamint – az irodalmi adatok alapján leggyakrabban asszociált – felső légúti tumor szövettani leletének ismeretében II. stádiumú acrokeratosis paraneoplastica Bazex diagnózisát állítottuk fel. Mivel a malignus folyamat felismerése korábban nem történt meg, nem ismert a bőrtünetek- és a tumor megjelenése között eltelt idő. A tünetek stagnálása és a lokális kezelés eddigi hatástalansága jól tükrözi az eddig kezeletlen felső légúti daganat és a bőr paraneoplasticus folyamatának parallel lefolyását. A helyi kezelés mellett az emelkedett májenzim-értékek miatt szisztémás acitretin terápia bevezetése nem volt lehetséges.

Mint láthatjuk, a bőrtünetek helyes, és időben történő értelmezése olyan diagnosztikai eszközt nyújt számunkra egyes daganatok felismerése kapcsán, melyek segítségével jelentős időt megtakarítva mutathatunk rá az életet veszélyeztető alapbetegség jelenlétére. Fontos, hogy több hónapja jelentkező és terápia-rezisztens, acralis-, illetve tenyéri-talpi parakeratotikus bőrtünetek észlelése esetén gondoljunk egy lehetséges paraneoplasztikus szindrómára, valamint végezzük el a páciens fizikális vizsgálatát, amely olykor definitív diagnózist is biztosíthat.

IRODALOM

1. *Peloso, L. C., D. E. Gerber.*: Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proceedings, (2010) 85(9), 838-854.
2. *Ferlito, A. és mtsai.*: Paraneoplastic syndromes in patients with primary head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol, (2007) 264(3), 211-22.

3. *Bazex, A., Salvador R., Dupré A., és mtsai.*: Syndrome paranéoplasique á type d'hyperkératose des extrémités: guérison après le traitement de l'épithélioma larynge. Bull Soc F Dermatol Syphiligr, (1965) 72, 82.
4. *Blum, A. és mtsai.*: Obligate paraneoplasias of the skin. Dtsch Med Wochenschr, (2003) 128(42), 2195-9.
5. *Ramos, E. S. M., J. C. Carvalho, S. C. Carneiro.*: Cutaneous paraneoplasia. Clin Dermatol, (2011) 29(5), 541-7.
6. *Valdivielso, M. és mtsai.*: Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol, (2005) 19(3), 340-4.
7. *Károlyi, Zs., Erős, N., Kozma, L.*: Acrokeratosis paraneoplastica – Bazex syndroma. Bőrgyógy Vener Szle. (2001) 77(6), 274-276.
8. *Bologna, J. L.*: Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. Semin Dermatol, (1995) 14(2), 84-9.
9. *Mathew, D. G. és mtsai.*: Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol, (2010) 14(2), 41-7.
10. *Koh, W. L., C. C. Ang, S. P. Lim.*: Psoriasiform dermatitis in a case of newly diagnosed locally advanced pyriform sinus tumour: Bazex syndrome revisited. Singapore Med J, (2012) 53(1), e12-4.
11. *Chapireau, D., és mtsai.*: Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers: a systematic review. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, (2010) 48(5), 338-344.
12. *Poligone, B. és mtsai.*: Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). Lancet, (2007) 369(9560), 530.
13. *Péter R.*: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex-szindróma) – inkomplett forma. Bőrgyógy. Vener. Szle., 2000. 76(2), 66-69.
14. *Preisz K., Kárpáti S., Kovács J., és mtsai.*: Acrokeratosis paraneoplastica Bazex. Bőrgyógy Vener Szle, (2002) 78(5), 199-200.

Érkezett: 2012. 06. 10.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 06.

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

A kezelések biztonsága atópiás eczémában

The safety of the treatment in atopic dermatitis

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.

Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét

ÖSSZEFOGLALÁS

A mai szigorú, hosszú távú biztonsági szempontok tükrében az atópiás eczémával és annak kezelésével kapcsolatban olyan új kérdések merültek fel, amelyekkel korábban a szakma csak részben vagy egyáltalán nem foglalkozott. Mennyire biztonságosak kezelések és vannak e még a már régóta ismert atópiás eczémának újabb klinikai vonatkozásai. A közlemény ezeket mutatja be az eddigi érvek és ellenérvek tükrében. Sajnos, ezekre ma még nem lehet minden esetben megnyugtató választ adni. Fontos, hogy a kezelőorvos ismerje az újabb dilemmákat, a kezeléseket előírás szerint hajtsa végre, mérlegelje a kezelések előnyeit és hátrányait és gondosan figyelje meg és kövesse betegeit az új kihívások szem előtt tartásával.

Kulcsszavak:

**atópiás eczema - a daganat rizikó kérdése
atópiás eczémában - a helyi és a belső
kezelések rövid, ill. hosszú távú biztonsága**

SUMMARY

In the mirror of the recent, long-term and strict safety aspects, new issues have emerged in connection with atopic dermatitis and its treatment which were not known before in dermatology i.e. how safe the treatments are, whether there are new clinical relations of this long-known disorder. The article discusses these issues in the respect of the so far known pro and con arguments. Unfortunately, satisfying answer still can not be given to these questions in every respect. It is important that specialist should be aware of the new dilemmas, the treatments should be carried out according to the producer's instruction, the risk and benefits of the drug should be taken into consideration. Moreover, careful observation should be made with follow-up in view of new challenges.

Key words:

**atopic dermatitis - the question of tumour
risk in atopic dermatitis - short-, long-term
safety of topical and oral treatments**

Az atópiás eczéma krónikus, recidiváló, gyulladásoz dermatosis, amely a fejlett országokban már a gyermekek 7- 20%-t és a felnőttek 1-3%-át érinti. Patogenezisében újabban a bőr barrier zavarához és immundiszregulációjához vezető genetikai, továbbá környezeti tényezőknek (irritánsok, allergének, infekciók) tulajdonítanak szerepet. Az állandó viszketés, alvászavar és az infekciók, a pszichés következmények és a betegséggel kapcsolatos anyagi kiadások jelentősen befolyásolják a betegek és a családok életminőségét is.

A betegség kezelésében a külsőleg alkalmazott hidratáló készítmények (emolliensek), újabban a zavart barrier funkciót helyreállító externák, a külsőleg és belsőleg alkalmazott gyulladáscsökkentők és immunmodulánsok (szteroidok, calcineurin inhibitorok) játszanak fő szerepet. Míg korábban az új gyógyszerek vizsgálatánál elsősorban a hatékonyságot és a rövidtávon jelentkező mellékhatásokat vizsgálták, az újabb készítmények vonatkozásában ezek a szempontok kiegészül-

tek a gyógyszerek hosszú távú biztonságának kérdésével is.

A közleményben az atópiás eczéma kezelésében használt régebbi (ahol erre adatokat találtunk), ill. újabb gyógyszerek biztonsági kérdéseit vizsgáljuk az irodalmi adatok alapján kiemelve a hosszú távon jelentkezőket, különös tekintettel a daganat rizikóra.

Az atópiás eczéma per se, mint szövődmények, ill. betegségek rizikó forrása

A gyógyszeres kezeléseket részletes tárgyalás előtt utalni kívánunk arra, hogy az atópiás eczéma már önmagában is több olyan „természetes szövődémmel” rendelkezhet, amilyenek a kezeléseket mellékhatásaiként is előfordulhatnak. Ezek a következők: infekció hajlam, amely a veleszületett immunitás zavara, a barrier diszfunkció, az állandó *Staphylococcus* kolonizáció talaján jön létre, epicután szenzitizáció, amely hám fokozott permeabilitására (a stratum corneum barrier zavarra) és a genetikai eredetű

immundiszfunkcióra vezethető vissza, atópiás menetelés (szénanátha, asthma bronchiale) kialakulása, szemészeti problémák: atópiás keratoconjunctivitis, keratoconus és cataracta. Ezek mellett újabban merült fel a betegség által jelentett daganat rizikó kérdése, amellyel kissé bővebben kívánunk foglalkozni.

Az atópiás eczéma és a daganatok?

A kérdéssel kapcsolatban két nézet különült el. Az egyik szerint atópiás eczémában csökkent a daganatok rizikója. A protektív hatást azzal magyarázzák, hogy az allergia stimulálja az immunrendszert, amely a mutáns sejteket elpusztítja és így gátolja a daganatok kifejlődését (immune surveillance teória). A másik hipotézis szerint atópiás eczémában nagyobb a daganat rizikó, mivel az immunrendszer krónikus antigén stimulációja véletlenszerű protoonkogenetikus mutációkhoz vezethet, amelyek növelik a daganatok kialakulásának esélyeit (1, 2, 3, 4).

Hwang és mtsai prospektív tanulmányukban ázsiai populáción vizsgálták az egyes atópiás betegségek és a daganat rizikó kapcsolatát. *Wedgeworth és mtsai* pedig az irodalomban talált 59 releváns epidemiológiai tanulmány alapján elemezték ezt a kérdést (5, 6). A közlemények nagyobb része az általános daganat rizikó növekedését találta. A vizsgálatokból *Arana és mtsai* munkája emelhető ki, amely nagyszámú eczémás betegen a 20-39 életkorban az általános daganat rizikó 49%-os növekedését látta a nem eczémás populációhoz képest (7). *Hwang és mtsai* az általános daganat rizikóban nem észleltek eltérést az átlagos populációhoz képest, de a 21-39 év közötti eczémásoknál 56 %-os rizikóemelkedést mutattak ki. Érdekes volt, ha a betegeknél mindhárom atópiás kondíció fennállt (rhinitis allergica, asthma bronchiale és atópiás eczéma), úgy az általános daganat rizikó csökkent volt (5). Ugyanakkor *Wang és Diepgen* 23 vizsgálat elemzésekor nem láttak fokozott daganat kockázatot. (2).

Lymphomák vonatkozásában a 18 vizsgálatból 12 nem talált kapcsolatot az eczémával, jöllehet az egyik tanulmányban a gyermekkori eczémában a non-Hodgkin lymphoma rizikója nagyobb volt, de az emelkedés nem volt szignifikáns. A felmérésből 6 vizsgálat észlelt pozitív kapcsolatot a lymphomával, kiemelve, hogy az eczéma súlyosságával a lymphoma-rizikó növekedett. A lymphomák egy része non-Hodgkin T-sejtes lymphoma volt. Ezt erősítik meg *Arana és Tennis* újabb felmérései is, akik kétszeres rizikóemelkedést mutattak ki (7, 8). A 15 vizsgálatból leukaemiával való kapcsolatot egy esetben találtak, ahol férfi eczémásoknál a lymphoid és a myeloid leukaemia rizikója jelentősen magasabb volt (9).

Központi idegrendszeri daganatok vonatkozásában 15 eset kontrol tanulmányban nem volt fokozott daganat rizikó. Ugyanakkor megemlíthetjük, hogy *Hagströmer* egy svéd felmérésben 60%-os agydaganat növekedést látott az átlagos populációhoz képest (10). Hasonló emelkedést észlelt ázsiai betegeken *Hwang* is (5). Ami az egyéb belső szervek daganatokat illeti *Hagströmer* az oesophagus és pancreas tumorok valamint az eczéma között talált pozitív kapcsolatot, míg 8 másik tanulmányban ez nem tudták igazolni (6, 10).

A nem-melanoma bőrdaganatokkal kapcsolatban *Wedgeworth és mtsai* öt vizsgálatot találtak, amelyek közül 3 észlelt nagyobb daganat rizikót, de ezek közül csak egyben voltak az eltérések szignifikánsak. Felmérések szerint a hospitalizált felnőtt betegeken, különösen a férfiakon volt nagyobb a rizikó, és a daganatok fele bőr laphámrák volt (11). Ezen kívül megemlíthetjük *Jensen* tanulmányát, amely szintén nagyobb rizikót észlelt, főleg a laphámrákokat illetően (12). Két vizsgálat nem tudott ilyen összefüggést kimutatni. Ami a melanomát illeti az öt említett vizsgálat közül, csak egy mutatott szignifikáns rizikónövekedést, míg a másik négy, ill. a felmérésben nem szereplő *Jensen* adatai se tudták megerősíteni a fokozott melanoma rizikót.

Összefoglalva az atópiás eczéma és a daganatok kapcsolatával foglalkozó vizsgálatok, jöllehet ezek mind több hibalehetőséggel rendelkeznek, egy része, azt sugallja, hogy az eczéma, különösen annak súlyos formája rizikót jelenthet néhány daganat, köztük a lymphoma kialakulására. Jelenleg azonban a rendelkezésre álló adatok még nem elégségesek arra nézve, hogy ezt az összefüggést egyértelműen ki lehessen jelenteni, vagy meg lehessen cáfolni.

Helyi és szisztémás szteroidok

A lokális szteroidok ma is az atópiás eczéma alapvető kezelését képezik, főleg a betegség akut szakaszában. Hatásmechanizmusában antiinflammatorikus, immun-suppresszív, antiproliferatív és vasokonstriktor tulajdonságai játszókat a főszerepet. A helyi szteroid kezeléseknél figyelembe veendő mellékhatások a következők: tachyphylaxia, rebound effektus, bőr atróphia (főleg bizonyos testtájékokon: arc, testhajlatok, emlő), érfal fragilitás (purpurák), súlyos esetekben dermatoporosis, infekció hajlam (virális, bakteriális, mikotikus – sajnos ma még keveset tudunk a bőr immunológiájára kifejtett hatásáról), acne, rosacea-szerű dermatitis (arc), hypertrichosis és hypopigmentáció (13). Néhány éve figyelték meg a nem ritka szteroid allergiát és a hám barrier funkciójának károsodását. (14). A helyi szteroidok, már néhány hetes alkalmazás után csökkentik a szaruréteg vastagságát, károsítják, a korneodeszmoszomákat (a szarusejtek közötti kapcsolatokat), csökkentik a lipid lamellák szintézisét és fokozzák a hámban lévő proteolitikus enzimek aktivitását, amelyek összességükben a bőr barrier funkciójának elégtelenségéhez vezetnek. Ennek következtében az irritánsok és az allergének könnyebben bejutnak a bőrbe elősegítve a szenzitizációt (az eczéma allergiás szakának kialakulását) ill. az eczéma fellángolását. Jól ismert, hogy a lokális, potens szteroidok hosszútávon alkalmazva, főleg gyermekeknél, károsíthatják a hypothalamus-hypophysis-adrenális rendszert, növekedésbeli visszamaradást okozhatnak és befolyásolhatják a szisztémás immunfunkciókat is.

A mintegy 60 éve használatos lokális szteroid kezelés és az esetleges daganat rizikót, (elsősorban lymphomák) csak újabban kezdték vizsgálni. Először *Arellano* hívta fel a figyelmet, hogy potens szteroidok helyi alkalmazásakor,

különösen a súlyos eczémás esetekben a lymphoma rizikó enyhén megemelkedhet (15). Ugyanő későbbi munkájában szintén kapcsolatot talált a lymphoma, különösen a bőr lymphoma és a szteroid kezelés között. Az individuális rizikót az eczéma súlyossága, a szteroid potenciálja és a kezelési idő hossza jelentette (16). Jóllehet a relatív rizikó a tanulmányban magas volt, de az abszolút rizikó alacsony maradt. Schneeweiss case-cohort tanulmányában a lymphoma rizikót az átlag populációhoz viszonyítva szintén magasabbnak találta (17). Ugyanakkor *Arana* epidemiológiai tanulmányában nem észlelt kapcsolatot a helyi szteroidok és a lymphoma rizikó között (18).

Szisztémás kortikoszteroid kezelést csak ritkán alkalmazunk atópiás eczémában. Érdekes, hogy ilyen kezelés mellett bazilsejtes carcinoma és hólyag daganatok előfordulását figyelték meg, de a kis esetszám és a daganatok multikausalitása miatt következtetéseket nehéz levonni (19). A szerzők egy része kapcsolatot talált a lymphomák és a szisztémás szteroid kezelés között, különösen, ha a kezelés hosszantartó volt. Egyes szerzők jóllehet nem láttak általában fokozott lymphoma rizikót, de ha csak a non-Hodgkin T-sejtes lymphomákat elemezték azok rizikója magasabb volt. Ugyanakkor más vizsgálok ezt a társulást megerősíteni nem tudták (16). Az esetlegesen nagyobb lymphoma rizikót azzal magyarázzák, hogy olyan betegeket is részesíthettek szisztémás szteroid kezelésben, ahol a betegségek per se fokozott lymphoma rizikóval társulhattak (20).

Összefoglalva a szteroidok immunszuppresszív tulajdonsága miatt szóba jön a carcinogen hatás, de jelenleg nincsenek olyan definitív adatok, amelyek ezt alá tudnák támasztani. Mindenesetre az újabb lokális szteroid készítményeknél is szükség lenne hosszú távú, állatkísérletekben a carcinogenitást vizsgálni (21).

Lokális és szisztémás calcineurin inhibitorok

A topicális calcineurin inhibitorokat (TCI: tacrolimus és pimecrolimus) 2000, ill. 2001 óta használják közepesúlyos és súlyos az atópiás eczéma kezelésében. Gátolják a T-sejtek proliferációját, a proinflammatorikus citokinek termelődését (IL-2) és a mediátorok felszabadulását a mast sejtekből. A makrolidok molekulák mérföldkövet jelentettek a kezelésben, mivel mentesek a szteroid externák mellékhatásaitól. Jelenleg második választásként használjuk őket rövidtávon ill. intermiitáló adagolással egy évig (tacrolimus), amely szünet után a beteg állapotától függően a kezelés ismételtető.

Rövid távú mellékhatásai az irritáció, erythema és a viszketés, amelyek a legtöbb betegnél egy héten belül megszűnnek. A lokális infekciók főleg a virálisak gyakoribbak lehetnek, jóllehet az emelkedés nem volt statisztikailag szignifikáns. A szisztémás infekciók gyakoriságát nem befolyásolta, gyermekeknél flu-like tünetek fordulhatnak elő, de ezek sem voltak szignifikánsak.

Jelenleg a kezeléseket hosszú távú biztonsága áll az érdeklődés előterében, tekintettel arra, hogy a készítményeket nagy részben gyermekeken alkalmazzák. 2006-ben az FDA aggodalmának adott hangot a szer hosszú távú alkalmazásának biztonságát illetően. A kételyt nem a szer car-

cinogén volta (a TCI nem mutagén és nem genotoxikus), hanem az általa kiváltott esetleges immunszuppresszív hatás képezte.

Mely adatok szólnak a fokozott daganatrizikó mellett, illetve ellene?

A szisztémásan alkalmazott calcineurin inhibitorok transzplantált betegeken fokozzák a daganatok (főleg bőr daganatok) rizikóját. Ilyenkor magas a szerek vérszintje, de egyéb immunszuppresszív szerekre is tekintettel kell lenni. Ezekben az esetekben főleg EBV-al társult B-sejtes lymphomák fordulnak elő, amelyekről eltérnek a TCI kezelteken közölt sporadikus lymphomák. Lokális alkalmazásakor a gyulladáshoz csökkenésekor gyorsan helyreáll a hám barrier funkciója és az egyébként is magas molekulásúlyú szerek (tacrolimus 822 Da, pimecrolimus 810 Da) már nem szívódnak fel. Mérésekkel is igazolták, hogy a TCI vérszintje a méréshatár alatt van, vagy extrém alacsony az esetek több mint 99%-ban, így a szisztémás immunszuppresszióval számolni nem kell (22). (Kivétel a Netherton syndroma, amely súlyos barrier funkciózavarral társul). Ezt igazolja az is, hogy a TCI-vel kezelt betegeken a vaccináció normális immunválaszt vált ki.

Állatkísérletekben a 104 hetes egér epidermális carcinogenitási vizsgálatban tacrolimusnál (0,03-3,0%) a bőrdaganat rizikója csak minimálisan emelkedett, míg a pleomorph lymphoma szignifikánsan gyakoribb lett az embernél mért vércentráció 26-szoros értéke mellett. Pimecrolimusnál szintén lymphoma emelkedést észleltek 47-szeres vér koncentrációnál. Ugyanakkor a kétlépcsős carcinogenezis modellben egymásnak ellentmondó eredmények születtek a szer daganatot okozó hatásával kapcsolatban (23). Az állatkísérletes adatok humán vonatkozású értékelése azonban mindig fenntartást igényelnek.

A forgalomba hozatal után 20 olyan daganatos esetet jelentettek, akiket tacrolimussal, pimecrolimussal, vagy mindkettővel kezeltek. A spontán bejelentett egyes esetekben nem történt meg a daganat és a TCI közötti kapcsolat exakt verifikálása és hiányzott a szisztémás tudományos analízis is, amely a fokozott daganat rizikóra utalt volna.

Ezzel szemben a 10 000 tacrolimussal folytatott klinikai vizsgálat során nem észleltek lymphomát, és csak 2 szolid tumort jelentettek a 25 000 pimecrolimussal kezelt beteg. Ez kevesebb, mint az átlagos lakosságban (OR: 0,8). 2011-ig több mint 50 lymphoma esetről számoltak be a forgalomba hozatal óta, de figyelembe véve a mintegy hét millió recept felírást, ez alacsonyabb, mint az átlagos populációban várható eset szám (22).

Az irodalomban néhány szerzőnél találunk utalást a fokozott daganat rizikóra, amelyre a hatóságok hivatkoznak. *Hui és mtsai* retrospektív tanulmányukban a TCI-vel kezelték között a lymphoma kockázata (HR) nagyobb volt, mint az átlagos populációban, jóllehet az összes többi daganatra nézve nem észleltek különbséget (24). Egy másik USA kohort tanulmányban, míg a nem kezelt dermatitises csoporthoz képest nem, addig az átlagos populációhoz viszonyítva emelkedett lymphoma kockázati hányadost (RR) észleltek a tacrolimus és pimecrolimus mellett, de a

helyi szteroidokra is (15). Végül fellelhető egy tanulmány előadásának összefoglalója, amely szerint jóllehet az általános lymphoma rizikó nem, viszont a részletes elemzésnél a T-sejtes lymphoma rizikója (OR) tacrolimusnál emelkedett volt (18). Megjegyezzük, hogy a betegek adatai különböző egészségügyi adatbankokból, ill. biztosítással kapcsolatos feljegyzésekből származtak.

Ezzel szemben számos tanulmányban nem találtak lymphoma rizikónövekedést és a melanoma és a nem-melanoma bőrdaganatok száma sem emelkedett (15, 16, 25, 26, 27). *Arellano* eset kontrol vizsgálataiban a lymphoma rizikó inkább csökkent (OR: 0,8) és a részletes analízisnél a lymphoma rizikó az eczéma súlyosságával volt kapcsolatban (15, 16).

A korábbi eseteket alapos elemezték független onkológus szakértők és szakmai társaságok és nem találtak evidenciákat a fokozott lymphoma rizikóra, ill. más daganatokra (29, 30, 38).

Az atópiás eczéma és annak TCI kezelésével kapcsolatban felmerült daganat rizikó megnyugtató megválaszolása rendkívül összetett és nehéz, mivel számos zavaró tényezőre kell tekintettel lenni. Mint láttuk adatok szólnak amellett, hogy a súlyos eczéma, ill. a hosszútávon potens szteroiddal kezelt eczéma már eleve már nagyobb rizikót jelenthet. Több eddig alkalmazott kezelésnek is lehet carcinogén rizikója (pl. fototerápia). Zavaró körülmény az is, hogy a T-sejtes lymphómák eczémás tünetekkel manifesztálódhatnak, amelyeket helytelenül eczémának diagnosztizálnak és kezelnek (31). A rendszeres kontroll miatt nagyobb a lehetőség a daganatok korai felismerésére. A vizsgálatoknál nem mindig volt tisztázva az eczéma diagnózisának kritériumai, különböző szakmák képviselői állították fel a diagnózist, nem elemezték az egyéb carcinogén hatásokat (pl. dohányzás), nem volt elég hosszú a követési idő, nem adták meg mindig a daganatok fellépésének az idejét (22).

Az eddigi epidemiológiai tanulmányok nem támasztják alá azt a hipotézist, hogy a TCI lymphomát okoznának. Az emellett szóló vizsgálati adatok nem elégségesek és gyakran ellentmondásosak, arra nézve, hogy a TCI-re vonatkozóan oki kapcsolatra lehessen következtetni. Ugyanakkor a vizsgált betegek száma (főleg a gyermekeké) kevés ahhoz, hogy különösen hosszútávon a daganat rizikót egyértelműen ki lehessen zárni. Nincsenek evidenciák arra nézve, hogy a melanoma, vagy a nem-melanoma daganatok gyakoribbak lennének TCI kezelése során (32). A végleges megnyugtató választ ezekre a kérdésre valószínűen a gyermekeken folyó 10 éves követéses vizsgálatok fogják megadni (APPLES: tacrolimus, PEER: pimecrolimus) Az APPLES tanulmányban 2010 szeptemberéig 5872 beteg vett részt Európában és az USA-ban és eddig 2 daganatot észleltek. Japánban az 1330 beteg közül pedig egy esetben sem láttak daganatot (33). A fenti vizsgálatok lezárásáig is fontos az alkalmazási előírat maradéktalan betartása, amelyre az Astellas gyógyszergyár külön is felhívta az orvosok figyelmét. A calcineurin inhibitorokat csak olyan betegeken lehet alkalmazni, akik nem reagáltak lokális szteroidra, vagy nem tolerálják azokat, 2 éves kor alatt nem ajánlott a kezelés, 2-16 év között a

csak 0,03%-os koncentrációt lehet alkalmazni. Fontos, hogy csak a megadott indikációban használjuk őket és a betegek kerüljék a napfényt.

A szisztémásan adható calcineurin inhibitor, a cyclosporin-A, Európában engedélyezett a súlyos, terápia refrakter atópiás eczéma kezelésében. A cyclosporin különösen hatékony a külső kezelésekre nem reagáló, súlyos esetekben, ahol már valószínűleg kialakult az IgE autoreaktivitás. Rövidtávon fellépő fontos mellékhatásai: hypertonia, nephrotoxicitás, májenzim eltérések, vérzsírok emelkedése és infekcióra való hajlam (34). Ritka, de súlyos nem kívánt hatás az általános tünetekkel járó benignus lymphadenopathia, (benignus cutan lymphoproliferatív betegség), amelynek lymphomától való elkülönítéséhez nyirokcsomó szövettani vizsgálatra is szükség lehet. A malignus daganatok kialakulásának fokozott rizikója tartós kezelés mellett transzplantált betegeken jól ismert. Ebben elsősorban a szisztémás immunszuppresszióknak van szerepe. Psoriasisos betegeken, > 2 éves kezelés mellett a bőr laphámrákok hatszoros emelkedését észlelték, különösen, ha a betegek korábban PUVA kezelésben is részesültek. A cyclosporin hosszú távú biztonsága még nem tisztázott teljesen atópiás eczémában. A kisszámú betegen végzett vizsgálattal, a psoriasisos ellentétben, nem láttak lényeges emelkedést sem bőr, sem belső szervi daganatok vonatkozásában. (Megjegyezzük, hogy az eczémás betegek kevesebb methotrexát ill. PUVA kezelésben részesülnek (35, 36, 37).

Fototerápia

A fototerápia évek óta bevált, hatásos kezelése a közép-súlyos és súlyos generalizált atópiás ekzémában. Jelenleg a következő fototerápiák használatosak: keskeny spektrumú UVB, TL-O1, (311-313 nm) a krónikus szak kezelésére, UVA-1 (340-400 nm) az akut fellángolások időszakára (hazánkban nem terjedt el) és a PUVA (Poralen + UVA) szintén a krónikus szakban. A jelenlegi klinikai gyakorlat szerint a könnyebben kivitelezhető és hosszabb távon biztonságosabb TL-O1 fototerápiával kezdjük a kezelést. Azon betegek részére, akik nem reagáltak megfelelően keskenyhullámú UVB kezelésre a PUVA a másodikként választott lehetőség. Gyermekeknél 12 év felett alkalmazhatjuk a fenti fototerápiákat.

A fototerápia rövid távú melákhataásainál a foto toxikus és foto allergiás reakciókra és a herpes simplexes recidívákra kell tekintettel lenni. A carcinogén hatás (melanoma és nem-melanoma bőrdaganatok) a TL-O1 terápiánál gyakorlatilag elhanyagolható. PUVA terápiánál ezt már számításba kell venni, amely a 200 feletti kezelési számnál fejlődhet ki. Megjegyezzük atópiás eczémában jóval kevesebb kezeléssel (15-36) lehet remissziót vagy jelentős javulást elérni (38, 39).

Kátrány származékok

A kátrány származékokat mintegy kétezer éve alkalmazzák a krónikus, gyulladásos dermatózisok terápiájában (kőszén kátrányok, fa szén kátrányok és pala származékok). Ma már, legalábbis hazánkban, az ichthyolt (pala-kátrány származék) használjuk a terápia rezisztens esetek-

ben. Az ichthyol csökkenti a gyulladási folyamatokat a lipoxigenáz gátlása révén. Jóllehet a foglalkozással kapcsolatos kőszénkátrány karcinogén hatása jól ismert (kéményseprők, bányászok), de terápiás alkalmazás során nem találtak daganat rizikófaktorozódást kőszénkátrány származékokkal kezelt psoriasisos betegeken. (21, 40). Rövidtávon a kellemetlen alkalmazásával, lokális irritációval, foto toxikus hatásával és folliculitisek fellépésével lehet számolni

Komplementer medicinális szerek

Hazánkban a komplementer medicina az egészségügyi tevékenység részét képezi. Nem közsímet, hogy az atópiás betegek 30-50 %-a az orvosi kezelés mellett használ komplementer szereket is. Az alternatív eljárásokkal kapcsolatban több gond is felmerülhet, amelyek károsan befolyásolhatják a betegek sorsát: a betegek kihagyják, vagy megváltoztatják a konvencionális kezelést, az alternatív és a hagyományos kezeléseket közötti interakciók, a szigorú diéta okozta táplálkozási zavarok, ill. az alternatív szerek mellékhatásai. Ezek regisztrációja nehéz, mivel „természetesen” biztonságosnak tekintik őket, számos összetevőt tartalmazhatnak és a betegek – szemben a konvencionális szerekkel – nem szívesen beszélnek róluk. Az alternatív szereknek is lehetnek mellékhatásai pl: karcinogén hatás (sáfrány), toxikus hepatitis (kínai herbális medicina, örökzöld tölgy), hypercalcaemia (kalcium terápia), interakciók (kumarinok: ginkgo, fokhagyma, ginseng), kontamináció a feldolgozás során (arzen, higany, ólom). Ismertebb bőrgyógyászati mellékhatások: irritatív hatás (gyümölcssavak), foto toxikus (orbáncfű), contact dermatitis (teafa olaj, aloe vera, propolisz), erythema nodosum (echinacea) (41, 42, 43).

Hazai hivatalos adatok

Az OGYI-GYEMSZI-től kapott tájékoztatás alapján atópiás eczéma kezelésével kapcsolatos mellékhatás bejelentés sem rövid, sem hosszú távon nem történt.

Összefoglalás

Az újabb rigorózus vizsgálatok tükrében olyan kérdések merülnek fel, mind az atópiás eczémával, mind pedig annak kezelésével kapcsolatban, amelyekre korábban nem gondoltunk, vagy hiányukat természetesnek vettük. Vizsgálatok láttak napvilágot, amelyek alapján felmerült, hogy az atópiás eczéma per se, különösen a súlyos formájában fokozott lymphoma rizikót jelenthet. Az évtizedeken át alkalmazott helyi szteroidok a hypophysis-mellékvese kéreg rendszerre gyakorolt szisztémás hatása mellett önmagában, vagy az eczéma súlyosságával együtt esetleg növelhetik a daganat rizikót. Aggodalmak merültek fel az újabb calcineurin inhibitorokkal kapcsolatban is, azok hosszú távú biztonságát illetően. Ugyanakkor évek óta használunk olyan differens eljárásokat, fototerápiákat, orális calcineurin inhibitor, amelyek szintén kérdéseket vethetnek fel tartós alkalmazásuk során. A biztonság különösen gyermekeknél

fontos. Ezen kételyek megszüntetésére jól tervezett, kontrollált prospektív, nagyszámú betegen végzett vizsgálatokra van szükség. Bizonyos kérdések, mint a kezelésekkkel társuló immunszuppresszióval kapcsolatba hozható daganat rizikó, rendkívül komplex, amelynek végleges megválaszolása a jelenleg folyó vizsgálatoktól várható. A jelenleg tacrolimussal folyó ilyen jellegű hosszú távú (10 év) vizsgálat interim (5 éves) eredményei megnyugtatónak tűnnek. Mivel a mindennapi gyakorlatban ezen újabb gondokkal még együtt kell élnünk, fontos mérlegelésük a haszon/kockázat elve keretében. Meg kell keresni az individuálisan tolerálható és hatásos kezeléseket betegeink részére. Továbbá gondot kell fordítanunk betegeink alapos megfigyelésére és követésére is.

Köszönetnyilvánítás

Az OGYI-GYEMSZI adatok rendelkezésünkre bocsátásáért *Pallós Júlia* főosztályvezetőnek (Orvos-Biológiai Főosztály) tartozom köszönettel.

IRODALOM

1. Wang H., Diepgen TI: Is atopy a protective or a risk faktor for cancer? *Allergy* (2005) 60, 1098-111
2. Wang H., Diepgen TI: Atopic dermatitis and cancer risk *Brit J Dermatol.* (2006) 154, 305-310.
3. Nakachi K., Hayashi T., Imai K. és mtsai: Perspectives on cancer immune-epidemiology. *Cancer Sci.* (2004) 95, 921-929.
4. El-Zein M., Areni M. E., Ka K. és mtsai: History of asthma or eczema and cancer risk among men: population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada *Allergy Asthma Immunol.* (2010) 104, 378-384.
5. Hwang C. Y., Chen Y. J., Lin M. V. V. és mtsai: Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cancer.* 2011doi 10.1002/ijc.26105.
6. Wedgeworth E., Powell A. M., Flohr C.: Eczema and cancer risk: a critical appraisal and review of the literature. *Brit J Dermatol.* (2011) 165, 457-464.
7. Arana A., Wentworth C. E., Fernandez-Vidaurre C. és mtsai: Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Brit J Dermatol.* (2010) 163, 1036-1043.
8. Tennis P., Gelfand J. M., Rothman K. J.: Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Brit J Dermatol.* (2011) 165, 465-473.
9. Viadana E., Bross I. D. J.: Use of medical history to predict the future occurrence of leukemias in adults. *Prev Med.* (1974) 3, 165-170.
10. Hagströmer L., Weimin Y., Nyren O. és mtsai: Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* (2005) 141, 1123-1127.
11. Olesen A. B., Engholm G., Storm H. H. és mtsai: The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2005) 125, 445-449.
12. Jensen A. O., Svaerke C., Farkas A. és mtsai: Atopic dermatitis and skin cancer. *Am J Clin Dermatol.* (2012) 13, 29-36.
13. Luger T. A.: Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J EADV.* (2011) 25, 251-258.
14. Cork M. J., Robinson D. A., Vasilopoulos Y. és mtsai: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. Gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) 118, 3-21.
15. Arellano F. M., Wentworth Ch., Arana A. és mtsai: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2007) 127, 808-816.

16. *Arellano F. M., Arana A., Wentworth Ch és mtsai:* Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol.* (2009) *123*, 1111-16.
17. *Schneeweiss S., Doherty M., Zhu S. és mtsai:* Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology* (2009) *219*, 7-21.
18. *Arana A., Wentworth Ch, Fernandez-Vidaure C. és mtsai:* Lymphoma among patients with atopic dermatitis treated with topical corticosteroids and /or topical calcineurin inhibitors. Presented at the annual meeting of the International Society for Pharmacoepidemiology Brighton UK 2010.
19. *Sarnes E., Crofford L., Watson M. és mtsai:* Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther.* (2011) *33*, 1413-32.
20. *Bernatsky S., Lee J. L., Rahme E.:* Non-Hodgkin's lymphoma –meta-analysis of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology* (2007) *46*, 690-94.
21. *Callen J., Chamlin S., Eichenfield L. F. és mtsai:* A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Brit J Dermatol.* (2007) *156*, 203-221.
22. *Thaci D., Salgo R.:* Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* (2010) *28*, 52-56.
23. *Sanchez-Pérez J:* Topical pimecrolimus and tacrolimus and risk of cancer. *Actas Dermatosifiliogr.* (2007) *98*, 312-17.
24. *Hui R. L., Lide W., Schottinger J. és mtsai:* Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancer. *Ann Pharmacother.* (2009) *43*, 1956-63.
25. *Margolis J. D., Hoffstad O., Bilker W.:* Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* (2007) *214*, 289-95.
26. *Remitz A., Reitamo S.:* Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf.* (2009) *8*, 501-506.
27. *Naylor N., Elmets C., Jaracz E. és mtsai:* Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Treat.* (2005) *16*, 149-95.
28. *Berger T. G., Duvic M., van Voorhees A. S. és mtsai:* The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concern. Report of American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol.* (2006) *54*, 818-23.
29. *Fonacier L., Spergel J., Charlesworth E. és mtsai:* Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* (2005) *115*, 1249-1253.
30. *Qureshi A. A., Fischer M. A.:* Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: Balancing clinical benefit and possible risks. *Arch Dermatol.* (2006) *142*, 633-637.
31. *Sokolowska –Woydilo M., Barnska-Rybak W., Cegielska A. és mtsai:* Atopic dermatitis-like pre-Sezary syndrome: role of immunosuppression. *Acta Derm Venereol.* (2011) *91*, 574-577.
32. *Tennis P., Gelfand J. M., Rothman K. J.:* Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Brit J Dermatol.* (2011) *165*, 465- 473.
33. *Ohtsuk M., Santos V., Bieber T. és mtsai:* Safety profiles of two large cohort studies of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis: a prospective pediatric longitudinal evaluation study. 22nd World Congress of Dermatology May 24-29 2011 Seoul, Korea.
34. *Ryan C. Amor K. T., Menter A.:* The use of cyclosporine in dermatology Part II. *J Am Acad Dermatol.* (2010) *63*, 949-72.
35. *Paul C. E., Ho W. C., McGeown C. és mtsai:* Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* (2003) *120*, 211216.
36. *Hijnen D. J., ten Berge O., Timmerde M. és mtsai:* Efficacy and safety of long term treatment with cyclosporine A for atopic dermatitis. *JEADV.*(2007) *2*, 85-89.
37. *Haw S., Min-Kyung S., Choong-Rim H.:* The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* (2010) *2*, 9-15.
38. *Tzaneva S., Kittler H., Reljic D. és mtsai:* 5-Mthoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Brit J Dermatol.* (2010) *162*, 655-660.
39. *Pavlovsky M., Baum S., Phipro D. és mtsai:* Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *JEADV.* (2011) *25*, 727-729.
40. *Pghdal K. V., Schwartz R.:* Topical tar: Back to the future. *J Am Acad Dermatol.* (2009) *61*, 294-302.
41. *Boneberger S., Rupec R., Ruzicka Th.:* Complementary therapy for atopic dermatitis and other allergic diseases: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* (2010) *28*, 57-61.
42. *Schafer T.:* Alternativverfahren beim atopischem Eczem. *Allergologie* (2010) *33*, 180-189.
43. *Lim A., Cranswick N., South M.:* Adverse events associated with the use of complementary and alternative medicine in children. *Arch Dis Child.* (2010) doi:10.1136/adc:2010183152

Érkezett: 2012. 06. 25.

Közlésre elfogadva: 2012. 06. 29.

KÖNYVISMERTETÉS

Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilchrest B. A., Paller A. S.,
Leffell D. J., Wolff K.:

FITZPATRICK'S DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE

Eight Edition

McGraw-Hill Companies 2012

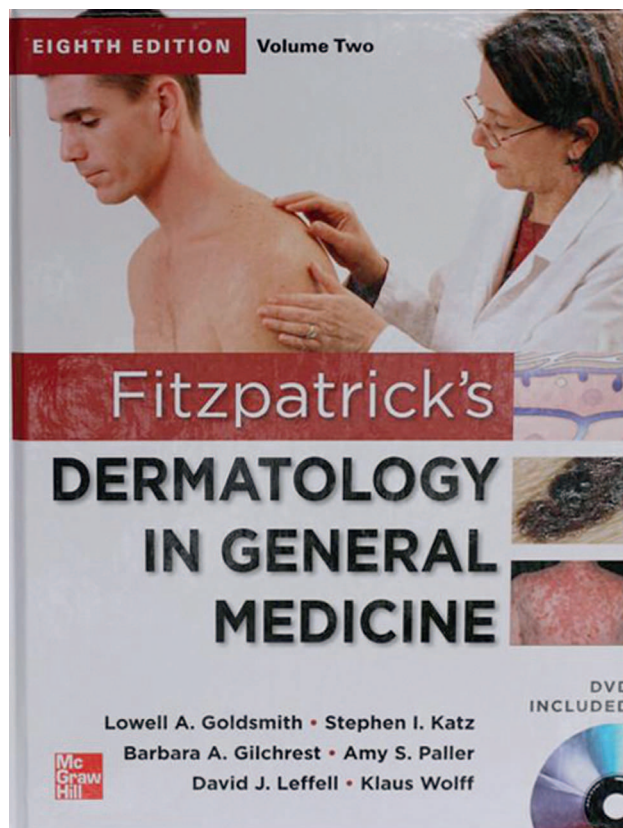
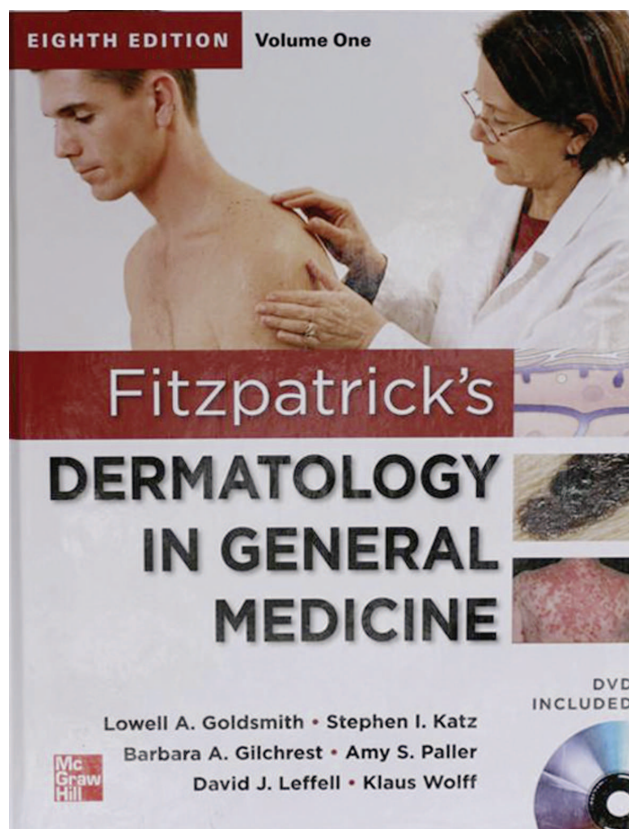
Vol-1 ISBN: 978-0-07-166904-3

Vol-1 MHID 0-07-166905-4

Vol-2 ISBN 978-0-07-166905-1

Vol-2 MHID 0-07-166906-X

A Fitzpatrick bőrgyógyászati tankönyv fogalom volt és ma is az a szakma művelői számára. Az 1971-es első megjelenéstől napjaink nyolcadik kiadásig aktualitásokkal folyamatosan bővített könyv bőrgyógyászok generációit kísérte és tanította. A rendszeresen megújuló, frissülő szerzői gárda állandóan gazdagodó kiadványa a bőrgyógyászat klinikai és alaptudományának ismertetése területén, az alapkutatások aktualitásában, a klinikai jellemzők bővítésében, a diagnózis felállítás, a hisztopatológia és a terápia tekintetében egyaránt modern támpontokat ad. A DVD prezentációban is megtekinthető több mint 3000 színes fotó, a jól felépített és értelmezhető táblázatok, valamint a kórképekhez kapcsolódó terápiás útmutatók az új, revideált szempontok szerint tárgyalt kórképek megértését is segítik (psoriasis, neonatális bőrbetegségek, radiotherápia, rejuvenáció, lézerkezelések stb).



Az 500 főt meghaladó szerzőgárda a bőrgyógyászat teljes feldolgozását adja, hangsúlyt fektetve az epidemiológiai adatok ismertetésére, részletezve az új diagnosztikai lehetőségeket, a kórképek csoportosításában a patológiai folyamatokra hangsúlyt fektetve.

A könyv második kötete a bőrgyógyászati kórképek interdiszciplináris jellegét hangsúlyozza, a bőrtünetekhez kapcsolódó egyéb szervi elváltozásokat, továbbá az infektív eredetű kórképek megjelenési formáit részletezi. A szerkesztők a téma jelentőségét kiemelve, különálló fejezetet szentelnek a foglalkozási eredetű bőrtünetek ismertetésének.

A terápiás lehetőségek az egyes kórképekhez kapcsolva, de az alkalmazott gyógyszerek felosztásában is megtalálhatók. A bőrbetegségek kezelése a modern lokális, szisztémás, valamint a foto-, radio-terápia és a sebészi megoldások alternatíváival bővül. Az utolsó fejezetek a dermatológia kozmetológiai vonatkozású beavatkozásait foglalják össze.

A könyv szerzői revideálták a klinikai és alaptudományok eddigi alapsémáit és a klinikai gondozás algoritmusait, lehetővé téve a gyors, intuitív diagnosztikát, ugyanakkor megőrizve a pontosságot és a kritikai részletességet.

Az online kiadás további szöveges és illusztratív részletekkel szolgál, kiterjedt irodalmi hivatkozást megadva, mely különösen azok számára hasznos, akik egy adott téma mélyebb megértésére törekednek.

Pónyai Györgyi dr.

Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

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

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

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

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

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

Például: Szerző Neve¹

Semmelweis 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, értelem szerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettős 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 kettős sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű. A dolgo-

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

Az *irodalomjegyzék* külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus-<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötet-szám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) Apr; 85(2), 679-715.
2. Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A **táblázatokat, ábrákat** külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és külön borítékban kérjük mellékelni. Az ábraalírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. 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 elektronikusan (DVD, CD) is juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

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

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.