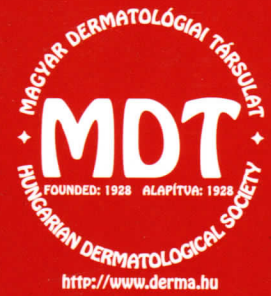


# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

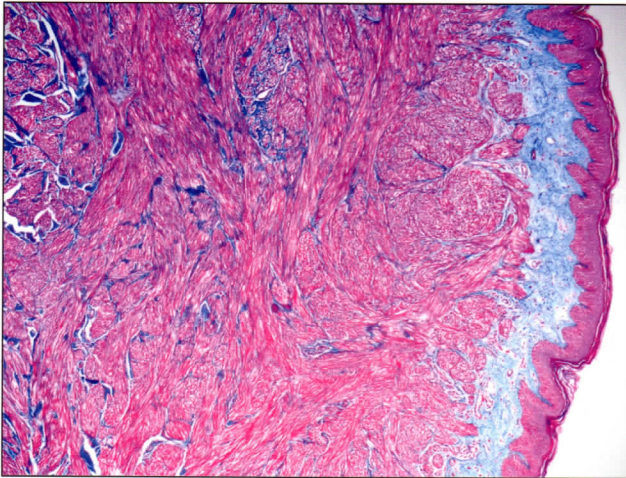
88. ÉVFOLYAM • 2012. • 5. SZÁM



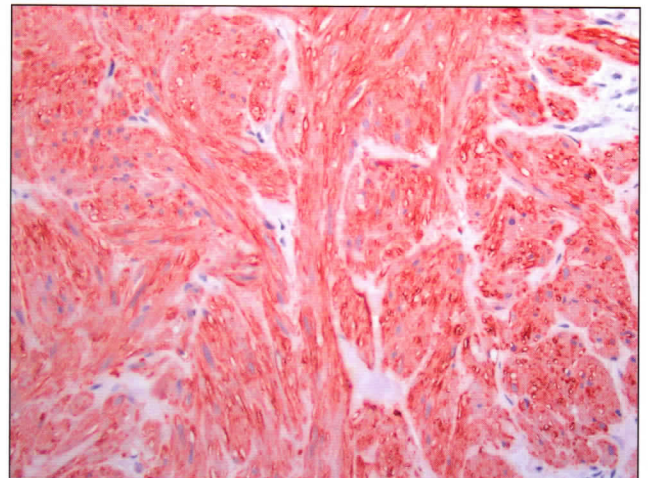
**1. ábra**  
Erythema, oedema, bullák, nedvedzés,  
bevérzés az alkaron



**4. ábra**  
Barna papulák a jobb vállon



**6. ábra**  
A vörös simaizom sejtek jól elkülönülnek  
a kék dermális kötőszövettől  
(Masson-trikróm 10x)



**7. ábra**  
Simaizom actin-, és h- caldesmon expressio  
(Caldesmon 40x)

## Multiplex pilaris leiomyoma (a szőremelő izmok daganata)

POLMAN ERZSÉBET DR., GYÖMÖREI CSABA DR.,  
TÓTH CSABA DR., TELEGDY ENIKŐ DR.

# KONGRESSZUSI NAPTÁR 2012

## Zserbó Szeletek

### Fókuszban a gyermekbőrgyógyászat

Szervező: Dr. Szalai Zsuzsanna  
Rendezvény kezdete: 2012. 10. 09.  
Rendezvény vége: 2012. 10. 09.  
Helyszín: Budapest  
Gerbeaud Cukrászda  
Információ és regisztráció: [www.convention.hu](http://www.convention.hu)

## 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](http://www.convention.hu)

## Krónikus sebkezelési tanfolyam

Rendezvény kezdete: 2012. 11. 15.  
Rendezvény vége: 2012. 11. 17.  
Helyszín: Budapest,  
Egyesített Szent István és Szent László Kórház  
Információ és regisztráció: [www.emedica.hu](http://www.emedica.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](http://www.convention.hu)

## Bőrgyógyászati Tudományos Ülés

**Aktuális bőrgyógyászati kérdések korszerű, multidiszciplináris szemlélete**  
Rendezvény kezdete: 2012. 11. 09.  
Rendezvény vége: 2012. 11. 09.  
Helyszín: Budapest,  
TIT Stúdió – 1113 Budapest, Zsombolyai u. 6.  
Információ: Prof. Dr. Daróczy Judit  
Főv. Önk. Egy. Szent István és Szent László Kórház –  
Bőrgyógyászat  
Regisztráció: : [daroczy@istvankorhaz.hu](mailto:daroczy@istvankorhaz.hu) –  
Tel/fax: 1-280 1368  
vagy az **Oftex** portálon **SE-TK/2012.II/00328**

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

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

## 4th World Congress of Teledermatology

Rendezvény kezdete: 2012. 10. 04.  
Rendezvény vége: 2012. 10. 06.  
Helyszín: Grúzia, Tbilisi  
Információ: [www.telederm2012.ge](http://www.telederm2012.ge)

## Skin Allergy Meeting (SAM)

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

## BioNanoMed 2013 4th International Congress

Rendezvény kezdete: 2013. 03. 13.  
Rendezvény vége: 2013. 03. 15.  
Helyszín: Krems  
Szervező: Donau Universität, Krems  
Információ: [www.bionanomed.at](http://www.bionanomed.at)

## Controversies in Rheumatology & Autoimmunity (CORA)

Rendezvény kezdete: 2013. 04. 04.  
Rendezvény vége: 2013. 04. 06.  
Helyszín: Budapest  
Szervező: Kenes Group – Kenes International  
Információ: [www.kenes.com/cora](http://www.kenes.com/cora)

## 9th World Congress of Cosmetic Dermatology

Rendezvény kezdete: 2013. 06. 27.  
Rendezvény vége: 2013. 06. 30.  
Helyszín: Athén  
Szervező: International Academy of Cosmetic Dermatology  
Információ: [www.wcocd2013.com](http://www.wcocd2013.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 Livia dr.
Várkonyi Viktória dr.	Wikonkál Norbert dr.

## TARTALOM

88. évf. 2012. 5. szám

*Schneider Imre dr., Kovács L. András dr., Várszegi Dalma dr.:*

A hám barrier funkciója tágabb értelemben része a bőr neuroendokrin egységnek .....139

*Schneider Imre dr., Rózsa Annamária dr., Kovács L. András dr.:*

A bőr antimicrobiális peptidjeinek védelmi szerepe és ezek jelentősége .....145

### KAZUISZTIKA

*Polman Erzsébet dr., Gyömörei Csaba dr., Tóth Csaba dr., Telegdy Enikő dr.:*

Multiplex pilaris leiomyoma (a szőremelő izmok daganata) .....149

*Bognár Péter dr., Holló Péter dr., Erős Nóra dr., Hársing Judit dr., Kárpáti Sarolta dr.:*

Papuloerythroderma Ofuji .....153

*Sas Andrea dr., Pónyai Györgyi dr., Wikonkál Norbert dr., Németh Ilona, Hársing Judit dr.,*

*Kárpáti Sarolta dr., Temesvári Erzsébet dr.:*

Pemphigus vulgaris, mint az arany kontakt szenzibilizáció Köbner tünete .....156

Szakmai kollégiumi állásfoglalás a tacrolimus helyi kezelésének biztonságáról.....160

Könyvismertetés .....163

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamenyi 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° 5. 2012.

*Imre Schneider, András L. Kovács, Dalma Várszegi:*

The barrier function of the epidermis is in a wider sense the part of the skin neuroendocrine unit.....139

*Imre Schneider, Annamária Rózsa, András L. Kovács:*

The significance of protective role of skin antimicrobial peptides.....145

## CASE REPORTS

*Erzsébet Polman, Csaba Gyömörei, Csaba Tóth, Enikő Telegdy:*

Multiple pilar leiomyoma (tumor of the arrector pili muscles) .....149

*Péter Bognár, Péter Holló, Nóra Erős, Judit Hársing, Sarolta Kárpáti:*

Papuloerythroderma Ofuji .....153

*Andrea Sas, Györgyi Pónyai, Norbert Wikonkál, Ilona Németh, Judit Hársing,*

*Sarolta Kárpáti, Erzsébet Temesvári:*

Pemphigus vulgaris as Köbner phenomenon of gold hypersensitivity .....156

Statement of the Hungarian Task Force for Dermatology and Venereology in the safety aspects of topical treatment with tacrolimus in atopic eczema.....160

Book review .....163

## A hám barrier funkciója tágabb értelemben része a bőr neuroendokrin egységnek

### The barrier function of the epidermis is in a wider sense the part of the skin neuroendocrine unit

SCHNEIDER IMRE DR., KOVÁCS L. ANDRÁS DR. ÉS VÁRSZEGI DALMA DR.

Pécsi Tudományegyetem KK. Bőr-nemikórtani és Onkodermatológiai klinika

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők röviden összefoglalják az epidermis barrier funkciójának az alapjait, ismertetik a barrier felépítésében szereplő keratinociták érését, a korábban nem sejtett sokirányú immunológiai szerepét. A szerzők megvilágítják a bőr immunszerv jellegét, ennek összetevőit, a különböző dendrit sejteket. A keratinociták a barrier védelem alapját képezik és számos proteint szekretálnak, ill. receptorral rendelkeznek. Utalnak a szerzők az utóbbi évek új felismerésére, hogy a bőr barrier kommunikálni képes a centrális hormonális rendszerekkel. Különös jelentősége van a hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) tengelynek. Ez az ún. skin-neuroendocrin egység a helyi és globális homeosztázist a klasszikus hormonok, a neuropeptidek, stb. lokális termelése és/vagy szisztémás felszabadítása által szabályozni képes.

#### Kulcsszavak:

**fizikai barrier funkció - epidermális immunszerv - dendrit sejtek - lokális és globális homeosztázis - a bőr neuroendokrin rendszere**

#### SUMMARY

Authors summarize shortly the grounds of functions of barrier system of the human epidermis. They write about the ripening of keratinocytes participating in the setting up the epidermis and the earlier not suspected multifolded immunological role. The authors inform about the immune character of epidermis, its components and the dendritic cells. The keratinocytes constitute the basis of barrier system and they secrete various proteins and beside it they have many receptors. They refer to the new discovery of the past years that the skin is able to communicate with the central hormonal, immunological systems. In this relation a peculiar importance has the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. This so-called skin neuroendocrine system can regulate the local and global homeostasis by the release of local and/or systemic secretion of classic hormones, neuropeptides etc.

#### Key words:

**physical barrier function - epidermal immune function - dendritic cells - skin neuroendocrin system**

A bőr, mint a testünknek legnagyobb szerve, egyrészt befedi a szervezetünket, a külső környezettől izolálja, ugyanakkor a különböző károsító tényezőket, xenobiotikumokat hárítja el és integrálja az ellenük való védekezést. A barrier a szervezet egyik legfontosabb és rendkívül hatékony, stratégiai lokalizációjú védőrendszere. Ma már ismert, hogy a bőr perifériás neuroendokrin immunszerv, amely szoros kapcsolatban van a centrális jellegű szabályozó rendszerekkel (26). A morfológiai részletektől eltekintve az epiderma komplex membrán elemekből tevődik össze.

A funkció szempontjából fontos, hogy a bazális membrán az epidermális endokrin egységet elválasztja a dermá-

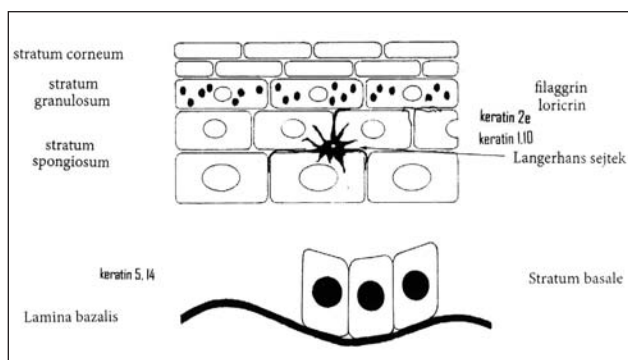
lis endokrin egységtől. Alapvető annak ismerete, hogy amíg a perifériás érző idegrostok az epidermist idegzik be, addig az autonóm vegetatív rostok csak a dermis elemeit (kapillárisok, verejtékmirigyek, stb.) innerválják.

A hámiban lévő dendrit sejt (DC)-ek a klasszikus Langerhans sejt (= LC) és az IDEC (= Inflammatory dendritic epidermal cell) a veleszületett (adaptív) immunitás (= ADIM) és a szerzett (innate) immunitás (= INIM) között képeznek hidat. A szerzett immunrendszer sejtjei PRR (= pattern recognition proteins) proteinek fejeznek ki, hogy a patogénekkal, stb. társult molekuláris struktúrákat (PAMPs) (= pathogen-associated molecular patterns) felismerjék.

## A barrier

A bőr három rétege közül az epiderma külső rétegei működnek szoros értelemben vett barrier réteggé és felüknek meg az ún. *fizikai barrier* szerepnek. Az epitel (valamint az írha) a több sejtréteggel együtt védelmet nyújt a fizikális-, valamint bakteriális behatásokkal szemben, az idegingerület kiindulását biztosítja, immunvédelmet nyújt, pszichoszociális/esztetikális jelentősége van és transzcután gyógyszer bevitel lehetőségét is biztosítja. E tulajdonságok összessége az epidermist a test *adjuváns szervévé* teszi (10). A hámnak ezek a képességei a *perifériás homeosztázis*, de egyúttal a *globális homeosztázis* fenntartásához járulnak hozzá.

Az epidermisben a barrier sarokkővét a keratinociták képezik. Az állandó megújulási folyamatok mellett érik el az elhalt, elszarusodott, vízre impermeabilis sejt-réteg formát. Ez a differenciálódási program több, funkcionálisan különböző réteget érint, amelyek mindegyikét intracelluláris specifikus kifejeződésű és sejt felszín által asszociált proteinek csoportja jellemez (1. ábra). A str.granulosum

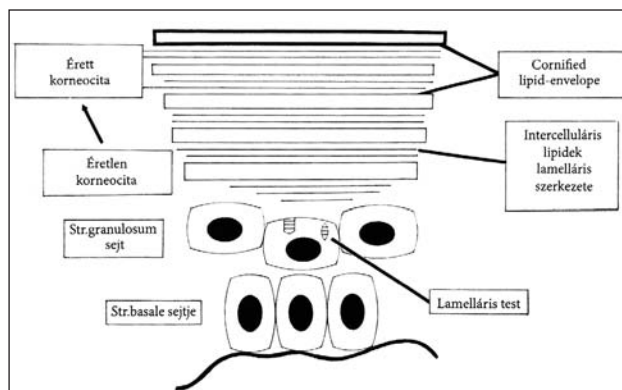


1. ábra

Az emberi bőr vázlatos átmetszeti képe

feladata elsősorban a fehérjék, lipidek és enzimek termelése és a str. corneum kialakítása. A str. corneum (= SC) korneocitákból áll, amely oldhatatlan kereszt-kötésű proteinekből tevődik össze. A szarusórtás az intercelluláris lamina termelte specializált lipidek vázaként szerepel és ezáltal az epidermis víz számára áthatolhatatlan barrier képez. Végezetül ez a szarusórtás egy, csak részben megértett folyamat keretében leválik és ezt a folyamatot *deszkvamáció*nak nevezzük. Az epiderma terminális differenciálódási programja a programmozott sejthalálnak egy formája, amely kapcsolatban van az apoptózis folyamatával, de alapvetően különbözik annak elemeitől, pl. a sejtek nem fagocitálnak és nem fordul elő a klasszikus caspaseknek az aktiválódása.

A SC barrier működéséhez elengedhetetlenek az *intercelluláris lipidek*. Ezek a csaknem egyenlő molekuláris mennyiségű ceramidokból, cholesterol-, és szabad zsírsavakból állanak. A bőr két barrier funkciója: a *permeabilitási* és *mikrobiális barrier*ek a lamelláris testek (:szinonimák: membrane coating granules (= MCGs), lamelláris szemcsék, Odland testek:) szekréciója által a SC extracelluláris üreibe juttatott lipidekből és proteinekből állanak (9). Új eredmény, hogy a Golgi pH regulator (=



2. ábra

A stratum corneum komponenseinek vázlata (Tagami H.: Percutaneous absorption and principles of corneotherapy. /In.: Krieg T. et al.: Therapy of Skin Diseases. Springer, 2010. alapján vázlatosan).

GPHR) normális működése alapvetően fontos az epidermis homeosztázisa, a lamelláris testek alakulása és a barrier funkció szempontjából (28). Ezeket az intercelluláris lipideket a differenciálódott keratinocitákban a *lamelláris szemcsék* termelik egyedi enzimek aktiválódása révén és a szemcsés sejtekből ürülnek ki a szorosan kapcsolt korneociták közötti intercelluláris térbe. A korneocitákat fedő teljesen érett szarusórtás („cornified envelope”)-hoz erősen kötődve egy tömött lamelláris szerkezet (2. ábra) jön létre a szűk intercelluláris térben (17). Illy módon nemcsak az intercelluláris lipidek összetétele, de a korneociták érettsége is meghatározza a SC barrier funkciójának az integritását. A cornified envelope a transzglutaminase kereszt-kötésű proteinek egy rétege, amely a keratinociták plazma membránja alatt helyezkedik el. Ruhrberg C. és mtsai mutatták ki (22) a cornified envelope prekursorok egyikének a szekvenciáját, a 210 kD molekula súlyú proteint. IF festés utalt arra, hogy az epidermális keratinocitákban a terminális differenciálódás alatt a protein erősen kifejezett volt részben kolokalizálódott a desmosomális proteinekkel. Elektronmikroszkópos vizsgálat erősítette meg a 210 kD protein és desmoplakin a desmosomákon és a keratin filamentumokon történő kolokalizációját a hám differenciálódott rétegeiben Szekvencia analízis derítette fel, hogy a 210 kD protein homolog a keratin-kötésű proteinekhez, pl. *desmoplakin*-hoz, *bullozus pemphigoid antigen-1*-, és a *plectin*-hez. Az adatok azt sugallják, hogy a 210 kD protein a cornified envelope-ot a desmosomához és a keratin filamentumokhoz kötik és a szerzők (Ruhrberg C.) az *envoplakin* elnevezést javasolják. Ha az epidermis differenciálódási sebessége a különböző endogén és exogén eredetű proinflammatorikus behatások alatt nő, az éretlen korneociták a SC felszínes részében az intercelluláris lipidek eltérésevel együtt, ez a veszélyeztetett barrierű SC kialakulásához vezet.

A gyulladással járó bőrbetegségek közül az atopiás dermatitis (= AD) és psoriasis esetében károsodott a barrier funkció (17). Az AD-es betegek defektív permeabilitási barrierrel rendelkeznek, amely elősegíti a patogének

általi fertőzést, jelezve ezzel azt, hogy a permeabilitás és az *antimikrobiális* barrier funkciók függetlenek egymástól.

### Immunológia – Langerhans sejtek, dendrit sejtek

Mintegy 50 – 60 évvel ezelőtt a nem-invasív tehnikák alkalmasak voltak arra, hogy a bőr barrier működését bemérjék. E módszerek eredményei alapján vált ismertté, hogy az ép és kóros bőrállapotok és a rendellenességek (betegségek) egy sora kapcsolatos a bőr permeabilitás defektusaival. Az elmúlt 10 évben a bőr barrier defektusaiért felelős néhány gént figyeltek meg mind a monogenetikus, mind a komplex polygén rendellenességek területén. Az elmúlt néhány évben végzett kutatómunka eredményei azonosították az epidermális barrier pusztulás és az anti-gén felvétel közötti összekötő utakat (3), valamint az anti-gén specifikus ADIM minőségét és/vagy nagyságát. Lényegében valósnak tűnik az az elképzelés, hogy betegségek keletkezhetnek a bőr barrier és az immunrendszer között előforduló dinamikus párbeszéd zavarából. E betegségek között szerepelnek: az AD, allergiás kontakt ekzéma, stb.

Az ADIM mellett egyre több adat lesz ismert arról, hogy az ún. INIM zavara okozhat több betegséget. *Sawada Y. és mtsai* (23) írták le, hogy a felnőtt T-sejtes leukémiás/limfomás (ATLL) betegek esetében mintegy 50%-os gyakorisággal fordul elő szuperficiális dermatophytosis. Mivel a SC-ban a felszínen jelenlévő gombák nincsenek direkt kapcsolatban a dermis felső részében lévő infiltráló jellegű T-sejtekkel, így az epidermális INIM bizonyos zavara tételezhető fel. Normálisan az IL-17-t termelő Th17 sejtek az antimikrobiális peptid (= AMP)-ek, – mint  $\beta$ -defensin (HBD-2 és LL-37) – keratinocita termelését indukálhatják, amelyek lényeges szerepet játszanak a kután veleszületett immunitásban. A szerzők megállapításai szerint e betegek perifériás Th17 sejtek gyakorisága és az IL-17 szérumszint szignifikánsan csökkentek, míg a szérum IL-10 és a TGF- $\beta$ 1 szintek növekedtek az egészségesekhez viszonyítva. Az immunhisztokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy mind a HBD-2 és mind az LL-37 epidermális kifejeződése szignifikánsan alacsonyabbak voltak a dermatophytózissal bíró ATLL-ás betegekben. Fontos, hogy a Th17 támogatott AMP-ek keratinocitákban történő termelése csökken, amely a megzavart INIM-hoz és felszíni dermatophytosis gyakori kialakulásához vezet.

A bőr több specializálódott DC alcsoporttal rendelkezik (LC, IDEC) és mindegyik eleget tesz a szöveti homeosztázis-, vagy a gyulladás során felmerülő feladatoknak. A hámban residens LC-ek megfelelnek a immunológiai feladataiknak, míg a bőr barrier károsodások a LC-ek immunogen funkcióit idézik elő azzal, hogy allergiás bőrgyulladást kezdeményeznek. Ezen túl az IDEC sejtek a gyulladásos reakciók fontos erősítői. A jellegükre és hozzáférhetőségükre alapozva a kután DC-ek az allergiás bőrbetegségek kezelését megcélzó új immunterápiás eljárások vonzó célpontjai. E tekintetben a célbavett gyulladásos DC szubtypusok a CLR (= C-type lectin re-

ceptor) vagy más DC-specifikus molekulák révén fontosak lehetnek ahhoz, hogy a célsejtekben a pro-inflammatorikus lehetőséget elnyomják és tolerogen tulajdonságokat indukáljanak. Egyfelől ezt el lehet érni a a gyulladásos DC szubtypusok, – mint az IDEC sejtek – aktivitásának elnyomása által. Tény, hogy egy kizárólagos DC-alapú kezelés javíthatja a betegség tüneteit, de valószínű más tényezőkre, pl. a bőr barrier károsodásokra is tekintettel kell lenni.

### Keratinociták

E sejtek elsődleges szerepe a pathogén károsító környezeti tényezőkkel (baktériumok, gombák, vírusok, stb.) valamint a folyadékvesztéssel, UV-sugárzással szembeni védekezés. Ha kórokozók hatolnak be az epidermis felső rétegébe, akkor a keratinociták pro-inflammatorikus proteinek és különösen kemokinek (pl. CXCL10, CCL2, stb.) szekretálnak, amelyek a leukocitákat a gyulladás helyére toborozzák. A keratinociták a bőr barrierjének fő sejtpopulációja.

Számos *struktur protein* (filaggrin, keratin), *lipidek, enzimek, AMP-ek* járulnak ahhoz hozzá, hogy fenntartsák a bőr fontos barrier szerepét. A keratinociták a str. basale sejtjeiből differenciálódnak lépésről-lépésre. A differenciálódás mindegyik stádiumában ezek a sejtek specifikus keratinokat: keratin1,-5, -10,-14, és más markereket: *loricrin, involucrin (1.ábra), transglutamase, filaggrin és caspase 14-t* fejeznek ki.

E sejtek aktív szerepet játszanak részben a barrier felépítésében, részben a kután immunválaszban. Aktiválás hatására a keratinociták számos *citokin-t, kemokin-t* és tár-sult molekulákat választanak el, amelyek az INIM és az ADIM sejtjeihez mind negatív, mind pozitív jeleket közvetíthetnek (1. táblázat).

CC-kemokin, MCP-1-1/CCL2 (29)
CCR2+ sejtek CD 163-at fejeznek ki
Neutrophin-4 (13)
Tenascin-C (19)
Hom s 4 (1)
PAR-2 (5)
IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ (14)
Effect of Plantaricin A (AMP) (18)
Filaggrin (16)
Involucrin (7)
$\beta$ -defensins, cathelicidines (12)
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (15)
Catestatin (11)
$\mu$ -, $\delta$ és $\kappa$ opioid receptorok (6)
CRH-R1 (Corticotrop releasing hormon-receptor1) (30)
Glucocortikoid –R (20)
PRL (= Prolactin) (21)

#### 1. táblázat

A keratinociták által kifejezett receptorok, ill. szekretált proteinek (vázlatosan és kivonatosan)

### Az ún. „skin-neuroendokrin” egység

A bőr neuroendokrin egység koncepciója valamivel több mint 10 évvel ezelőtt fogalmazódott meg és azóta egyre gyarapodnak az ezzel kapcsolatos kutatási eredmények (20). A koncepció azon a tényen nyugszik, hogy a bőr kommunikálni képes a centrális hormonális rendszerekkel és szabályozni tudja a globális homeotázist a klasszikus hormonok, neuropeptidok, neurotranszmitterek és biológiai szabályozó egységek lokális termelése és/vagy szisztemás felszabadítása révén. A bőr nemcsak a klasszikus D3 vitamin forrása, de helye több neuropeptid szintézisének és metabolizmusának, így pl. HPA (= hypothalamo-pituitary-adrenal), a HPT (= hypothalamo-pituitary thyroidea) tengelyeknek. A bőr sejteinek teljes funkcionális serotonin-, és melatoninerg rendszerük van és steroidogen aktivitást fejtenek ki. Néhány neuropeptidnek és más biológiailag aktív vegyületnek a bőrben való jelenléte részben lokális szintézisüknek, részben a kapillárisok általi transzportjuknak, az idegvégződésekből való felszabadulásuknak és a vándorló immunsejteknek tudható be. Az újonnan szintetizált neuropeptidoknak és hormonoknak főleg lokális aktivitásuk van paracrin-, vagy autokrin módon, de egyre több bizonyíték van arra, hogy a bőrben szintetizálódott szabályozó anyagok beléphetnek a keringésbe, aktiválhatják a lokális idegvégződéseket a dermisben és így befolyásolhatják a centrális szerveket, pl. az agyat is (24, 26).

Az epidermis fő feladata, hogy szabályozza az epidermális permeabilitást és mint fizikai, kémiai és antimikrobiális védekező rendszer működjön a hám legkülső rétegeit érintő hatásokra. A bőr természetes antimikrobiális védekezési magukba foglalják az innate immunválasz elemeit, mint: antimikrobiális peptidok termelése, Toll-like receptorok, proinflammatorikus citokinek és kemokinek (8). Ismert az, hogy pszichológiai stressz periódusok alatt a kután homeotázis permeabilitási barrier éppúgy károsodott mint a SC védekező funkciójának az épsége. Több bőrbetegség, mint AD, psoriasis kiválthatók, vagy állapotuk rosszabbodnak a pszichés stressz periódusok alatt (2).

A helyi és általános válaszok közötti koordinálás a bőr neuroendokrin rendszere részéről történik, amely a HPA-tengely, a HTA tengely-, catecholaminerg-, serotoniner-, melatoniner-, cholinerg-, steroidogen-, seecosteroidogen rendszer helyi ekvivalenseit használja fel. A közös öröklődési eredetek adottak és nem lehet csodálkozni azon, hogy a bőr számos mediátor vonatkozásában osztozik a CNS (= közp. idegrendszer)-rel és az endokrin rendszerrel. Az újabb vizsgálati eredmények utalnak arra, hogy a bőr helyet ad az opioiderg (27) és cannabinoiderg (4) vegyületeknek, amelyeknek a kután homeotázis fenntartásában lehet szerepük.

A HPA tengely a stressz szabályozás legkiemelkedőbb centrális rendszereknek egyike állatkísérletes körülmények között. Ennek az aktiválódása triggereli a neurotranszmittereknek, szabályozó peptideknek és steroid hormonoknak termelődési és szekretálódási egymásutániságát. Az első jel a CRF (= corticotropin-releasing factor; ~ hormon (CRH) szintézise a hypothalamusban, amelyet követ a CRF receptor 1. típus (CRF1) elülső hypophízis lebenyben

történő aktiválódása. Ezután következik a POMC (= proopiomelanocortin) termelődése, és további proteolytikus folyamata ACTH (= adrenocortikotropin) hormonná, MSH (=  $\alpha$ -melanocytstimuláló) hormonná, LPH (= lipotropin) hormonná és  $\beta$ -endorphinná. A MSH a melanin szintézist aktiválja a melanocitákban a MC1R hormon révén és a  $\beta$ -endorphint a  $\mu$ -opioid receptorhoz köti és a többi opioidhoz hasonlóan analgesiás és relaxáló hatásokkal bír. A steroid keringésbeni emelkedett szintjei csökkentik a gyulladást és a CRF és POMC szintézis gátlása által visszacsatolás jön létre. Tény, hogy a POMC szintézise és az ACTH szekréciója a bőrben a steroidogenezis fő stimulátorai.

Egyértelmű az, hogy a CRF és vele kapcsolatos peptidok jelentős hatásúak a bőr funkcióira, de a stimulációnak az eredményei függenek a sejtek típusától, a lokalizációtól és az állapotuktól.

A bőr melatoniner rendszer. A melatonin (= M.) a corpus pineale fő hormona, amelynek neurotransmitter, citokin, antioxidáns és a circadian óra globalis szabályozó szerepe van (25). A M. szintézise nem szorítkozik a pineális mirigyre és kimutatható több szervben, pl. a bőrben, lencsében, retinában, stb. A bőr teljes biokémiai rendszerrel rendelkezik ahhoz, hogy a M.-t szintetizálja. A több lépéses reakció követi a klasszikus anyagcsere utat és a tryptophan hydroxylase (= TPH1) által az L-tryptophan hydroxilációjával indul. A bőr sejteinek nemcsak létezik ez a két enzimje, amelyek résztvesznek a az L-tryptophannak az 5-hydroxitryptophanná való hydroxilálásában, hanem elég kapacitásuk is van a 6-tetrahydrobiopterin (6BH4) szintéziséhez és regenerálásához, amely a TPH megújulásában lényeges kofaktor. Összeségében az epidermális és dermális sejtek is képesek a két fontos szabályozó vegyületnek, a melatoninnak és a serotoninnek a szintézisére, amelyben a CYP450, ill. a hozzátartozó enzimrendszer is szerepet játszik.

A fent tárgyalt adatok egyértelműen alátámasztják azt a felfogást a bőr, az epidermis nemcsak barrier-, és immunszerv, hanem jelentős szerepe van mind *neuroendokrin szervnek* is. Mindenféleképpen elválasztja a belső miliőt a külvilági károsító tényezőktől és ily módon alapvetően fontos szerv. Külön jelentőséget ad a rendszernek az, hogy számos *hormonális* kapcsolata van a centrális rendszerekkel és az *immunrendszerrel*. Nagy jelentősége van a HPA rendszernek, mivel – állatkísérletek utalnak rá – a pszichés stressz emeli a glucocortikoidok szintjét, amely csökkenti az epidermális lipid szintézist, ill. lamelláris testek termelését, amely egy kóros SC integritást és hiányos kohéziót hoz létre (26).

### IRODALOM

1. Aichberger K.J., Mittermann I. et al.: Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cells type. J.Immunol. (2005) 175, 1286-1294
2. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C. et al.: Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. J.Invest.Dermatol. (2006) 126, 1697-1704.
3. De Benedetto A., Kubo A., Beck L.A.:Skin barrier disruption: A requirement for allergen sensitisation? J.Invest.Dermatol. (2012) 132, 949-963.



4. *Bíró T., Tóth B.I., Haskó G. et al.*: The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol. Sci.* (2009) *30*, 411-420.
5. *Budenkotte J., Stroh C., et al.*: Agonists of proteinase-activated receptor-2 stimulate upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 in primary human keratinocytes via activation of NF-kappa B. *J.Invest.Dermatol.* (2005) *124*, 38-45.
6. *Cheng B., Liu H.W., Fu X.B.*: Coexistence and upregulation of three types of opioid receptors:  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  in human hypertrophic scars. *Br.J.Dermatol.* (2008) *158*, 713-720.
7. *Cline P. R., Rice R.H.*: Modulation of involucrin and envelope competence in human keratinocytes by hydrocortisone, retinyl acetate and growth arrest. *J.Cancer Res.* (1983) *43*, 3203.
8. *Elias P. M.*: Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J.Invest.Dermatol.* (2005) *125*, 183-200.
9. *Feingold K. R.*: Lamellar bodies: the key to cutaneous barrier functions. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 1951-1953.
10. *Gutowska-Owsiak D., Ogg G. S.*: The epidermis as an adjuvant. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 940-948.
11. *Hoq M. I., Niyonsaba F., Ushio H. et al.*: Human cathelicidin enhances migration and proliferation of normal human epidermal keratinocytes. *J.Dermatol.Sci* (2011) *64*, 108-118.
12. *Howell M. D.*: The role of human beta-defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. *Allergy Clin.Immunol.* (2007) *7*, 413-417.
13. *Kanda N., Koike S. et al.*: Prostaglandin E2 enhances neurotrophin-4 production via EP3 receptor in human keratinocytes. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (2005) *315*, 796, 804.
14. *Kim K. H., Han J. H. et al.*: Role of staphylococcal superantigen in atopic dermatitis: influence on keratinocytes. *J. Korean Med.Sci.* (2006) *21*, 315, /PubMed/.
15. *Köck A., Schwarz T.*: Human keratinocytes are a source of tumor necrosis factor- $\alpha$ : Evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J.Exp.Med.* (1990) *172*, 1609-1614.
16. *Kuechle M. K., Presland R. B. et al.*: Inducible expression of filaggrin increases keratinocyte susceptibility to apoptotic cell death. *Cell Death Diff.* (2000) *7*, 566-573.
17. *Madison K. C.*: Barrier function of the skin: „la raison d'être of the epidermis. *J.Invest.Dermatol.* (2003) *121*, 231-341.
18. *Marzani B., Pinto D. et al.*: The antimicrobial peptide pheromone Plantaricin A increases antioxidant defences of human keratinocytes and modulates the expression of filaggrin, involucrin,  $\beta$ -defensin-2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  genes. *Exp.Dermatol.* 2012. May 18.
19. *Ogawa K., Ito M.*: Tenascin-C is upregulated in the skin lesions of patients with atopic dermatitis. *J.Dermatol. Sci.* (2005) *40*, 35.
20. *Pérez P.*: Glucocorticoid receptors, epidermal homeostasis and hair follicle differentiation *Dermatoendocrinol.* (2011) *3*, 166-174.
21. *Ramot Y., Tiede S., Bíró T. et al.*: Prolactin- a novel neuroendocrin regulator of human keratin expression in situ *FASEB* (2010) *24*, 1768-1779.
22. *Ruhrberg C., Hajibagheri M.S. Simon M. et al.*: Envoplakin, a novel precursor of the cornified envelope that has homology to desmoplakin. *J.Cell Biol.* (1996) *134*, 715-729.
23. *Sawada Y., Nakamura M., Kabashima-Kubo R. et al.*: Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin.Cancer Res.* 2012. Jul.
24. *Slominski A., Wortsman J.*: Neuroendocrinology of the skin *Endocr.Rev.* (2000) *21*, 457-487.
25. *Slominski A., Pisarchik A., Semak I. et al.*: Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J.Cell. Physiol.* (2003) *196*, 144-153.
26. *Slominski A., Wortsman J., Paus R. et al.*: Skin as an endocrine organ: implications for its function. *Drug.Discov.Today Dis.Mech.* (2008) *5*, 137-144.
27. *Slominski A. T., Zmijewski M. A., Zbytek B., et al.*: Regulated proenkephalin expression in human skin and cultured skin cells. *J.Invest.Dermatol.* (2011) *131*, 613-622.
28. *Tarutani M., Nakajima K., Uchida Y. et al.*: GPCR-dependent functions of the Golgi apparatus are essential for the formation of lamellar granules and the skin barrier. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 2019-2025.
29. *Vestergaard C., Just H. et al.*: Expression of CCR2 on monocytes and macrophages in chronically inflamed skin in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm.Venereol.* (2004) *84*, 353.
30. *Zbytek B., Slominski A.T.*: Corticotrop-releasing hormone induces keratinocyte differentiation in the adult human epidermis. *J.Cell Physiol.* (2008) *203*, 118-126.

Érkezett: 2012. 09. 07.

Közlésre elfogadva: 2012. 09. 14.

## A bőr antimikrobiális peptidjeinek védelmi szerepe és ezek jelentősége

### The significance of protective role of skin antimicrobial peptides

SCHNEIDER IMRE DR., RÓZSA ANNAMÁRIA DR., KOVÁCS L. ANDRÁS DR.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvoskar Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr ún. fizikai barrierjének megismerését követően az utóbbi két évtizedben fedezték fel a kémiai barrier, amely a bőr felszínén található antimikrobiális peptidok (AMP)-ből (cathelicidin, LL-37, defensin, dermcidin) áll. Ez az AMP csoport a bőr felszínét pajzsként borítja és aktív szerepet játszanak a sérülések regenerációjában. Egyes kórképekben a barrier sérülése esetén a környezetükben lévő kórokozók behatolását aladályozzák meg. Az AMP-ek kapcsolatot képeznek a szerzett és veleszületett immunitás között. Újabban vált ismertté, hogy az AMP-ek hatására a bőr laphámsejtes carcinómája és az ezt megelőző folyamatok, valamint a varicella-zoster vírus fertőzés vissza-szoríthatók.

#### Kulcsszavak:

**kémiai barrier - antimikrobiális peptidok - szerzett immunitás**

#### SUMMARY

After the discovery of the so-called physical barrier in the two decades the chemical barrier of the skin was described which consists of the antimicrobial peptides (cathelicidin, LL-37, defensin, dermcidin) on the skin surface. These peptides cover the surface of the skin as a shield and play an active role in the skin regeneration caused by different lesions. In the case of damages of skin barrier of several diseases they hamper the invading of causative agents. The antimicrobial peptides compose a bridge function between the innate-, and adaptive immunity. Recently it became known that after the influence of antimicrobial peptides the squamous cells carcinoma and its preceding forms as well varicella zoster infection can be repressing.

#### Key words:

**chemical barrier - antimicrobial peptides - innate immunity**

A véletlennek köszönhető, hogy az emberi szervezet első természetes antibiotikus hatású enzimét, a *lysozyme*-et 1922-ben A.Flemming felfedezte. Azóta több mint 1200 különböző típusú antibiotikus hatású peptidet izoláltak emlősből, rovarokból, növényekből és ezek megismerése hatással volt az orvostudomány fejlődésére. Kitűnt, hogy ezek az antimikrobiális peptid-, protein (=AMP)-ek jelentős szerepet játszanak a gazdaszervezet védelmében. A peptidoknak nemcsak pleiotropikus hatásuk van és nemcsak elpusztítják a baktériumokat, hanem ellenőrzik is a szervezetet a *gyulladás*, *angiogenezis* és a *sebgyógyulás* (18) vonatkozásában.

Az utóbbi években több száz természetesen előforduló peptid jellegű antibiotikumot fedeztek fel, amelyek a patogén mikrobák növekedését képesek gátolni. Ezek az AMP-ek a veleszületett immunitás válaszban vesznek részt és a fertőzés elleni gyors, „első vonalbeli” választ teszik lehetővé.

A korábbiaktól eltérően ma már ismert, hogy az AMP-ek a bőr felszínén *kémiai pajzsot*, védőréteget képeznek és emellett a veleszületett és szerzett immunvédekezés számos összetevőjét koordinálják (22).

Az AMP-ek a kis polipeptidek különböző csoportját képezik és ezek létezése több mint 20 éve ismert, de az emlős szervezet immun válaszában való funkcióját csak újabban fedezték fel és a veleszületett immunitás effektoraiként a gombák, baktériumok és vírusok széles skáláját direkt módon pusztítják el. A legtöbb AMP-ben közös az a jelleg, hogy kationos töltésük van és a hidrofob aminosavak révén a bakteriális membránnal lépnek kölcsönhatásba (2).

#### Fontosabb AMP-ek az emberi bőrben

**Cathelicidinek.** A nevük a tartósan védett „cathelin” előanyag domén szóból származik. Ezeket az N-terminál jelző peptidok jellemzik. A cathelin-t először a sertés

neutrofilekből izolálták a cathepsin-L inhibitoraként és innen származik az elnevezés. Az emberben is csak egy cathelicidin gén van. A humán cathelicidin (= C)-t, az LL-37/hCAP18-t a humán csontvelőből izolált cDNA-ból klónozták. Az érett AMP-t LL-37-nek nevezik, mivel a neutrofil proteázok általi feldolgozásuk után két leucine maradékkal keletkezett és ez 37 aminosav hosszúságú. A hCAP18 elnevezés ettől függetlenül kreált szó, utalva arra, hogy felismerje a humán C-t, mint cationos proteint, amelynek a tömege a proteolitikus hasítás előtt ~ 18 kDa volt. Az LL-37-et jellemzik:

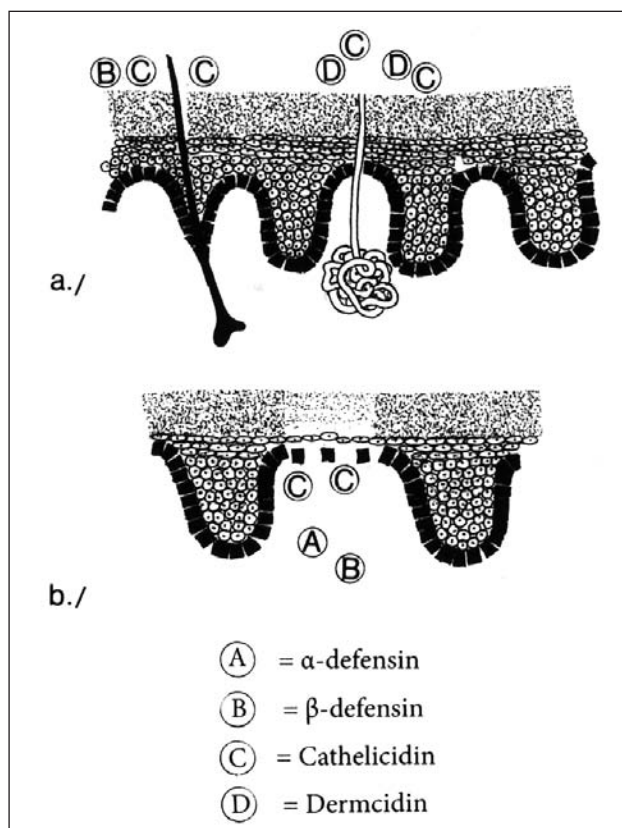
- közvetlen antimikrobiális hatásuk van és más AMP-ekkel szinergizmusban hatnak,
- kemoattraktáns hatásuk van és stimulálják az endotél burjánzást az FRPL(= formyl peptide receptor-like 1)-hez való kapcsolódás által.
- toborozni képesek a hízósejteket és a hízósejtek is termelik az LL-37-et; ezáltal résztvesznek az innate immunitásban (= INIM) mind a direkt antimikrobiális hatásuk, mind a védő jellegű sejtsejtes elemek termelése révén.

A C-ek kemotaktikus hatásúak a monocitákra, makrofágokra és a CD4 T-limfocitákra. Ezeknek is egyedülálló funkciójuk az AP (= antigén prezentáló) sejtek toborzása és aktiválása az immunválasz felépítésében. Több mikrobiális komponens és endogén mediátorok vesznek részt ebben a folyamatban. E hatékony immunstimulátrok közé tartoznak a C-ek, defensinek, eosinofil-derived neurotoxinok, stb. Oppenheim J. J. (20) javasolták, hogy ezeket a proteineket "alarmin" jelzővel lássák el, hogy felhívjuk ezzel is a figyelmet az immunrendszert riadóztató szerepükre. Ahogy a leukocitákban, úgy az AMP-eknek ez az „alarmin” hatása a G-protein kapcsolt receptorokon át történik (22).

**Defensinek.** Az AMP-ek változatos családját képvislik. Kis kationos peptidek, amelyek 6-8 cystein maradvánnyal rendelkeznek; amelyeket diszulfid hidak kötik össze és három különböző csoportba lehet ezeket osztani embernél:  $\alpha$ -D. és  $\beta$ -D. A D-ek emlősbőben találhatóak.

–  $\alpha$ -defensinek. A humán neutrofilek négy  $\alpha$ -D-t fejeznek ki, amelyeket humán neutrofil 1-4-nek nevezünk. Emberben a D-ek a neutrofilek azurofil szemcséiben tárolódnak mint teljesen kifejldött érett peptidek.

–  $\beta$ -defensinek. E D-ek hasonló módon három diszulfid híddal rendelkeznek, de ezek térbelileg különféleképpen rendeződnek. E D-eket azonosították a *hámsejtek*-, *perifériás vér mononucleáris sejtek*-ben. Négy humán  $\beta$ -D-t ismerünk: HBD 1-4. A HBD-1 az epidermisben is kifejeződik. A HBD-2 alacsony szinten fejeződik ki az erősen gyulladáshoz vezető bőrben (8). A HBD-2 a humán keratinocitákban való erős kifejeződése a D-ek fontos szerepére utal, amely a kútán patogének elleni gazda védekezésben játszik szerepet (1a. ábra). A HBD-2 a CCR6-hoz kötődik és kemotaktikus hatása van az éretlen dendrit sejtek és a memória T-sejtekre (29); ezenkívül elősegíti a histamin (= H.) felszabadulást, valamint a prostaglandin D2 termelést a hízósejtekben. A HBD-2 lényegében nincs jelen az egészséges bőrben és a humán keratinocitákban való kife-



1. ábra

Az antimikrobiális peptidek kifejeződése a bőrben

jeződésük citokin (pl. IL-1) vagy bakteriális stimulushoz kötött (13). A HBD-3-at a psoriasisos pikkelyekből izolálták. Az újabb genom analízis azt sugallja, hogy sok  $\beta$ -D vár még felfedezésre.

Peptidek neve	Szövetekben való elhelyezkedésük	Funkciójuk
– Cathelicidin LL-37/hCAP-18	Hámsejt (bőr, stb.) Neutrofil sejtek Hízósejtek Verejték	Antimikrobiális, kemoattraktáns
$\alpha$ -Defensinek HNP-1-4, vagy HD-1-4 HD-5 és 6	Neutrofilek Hámsejt (bél, szájüreg, stb.)	Antimikrobiális kemotaktikus
$\beta$ -Defensinek HBD-1-4	Hámsejt (bőr, szájüreg, stb.) Perifériás vér mononucleáris sejtek, monociták.	Histamin felszab. antimikrobiális
Dermcidin	Verejtékmirigy	Antimikrobiális

1. táblázat

A leggyakoribb antimikrobiális peptidek eloszlása és funkciója emberben

**Dermcidinek.** E proteinek specifikusan és szervesen a verejtékmirigyek sejtjeiben fejeződnak ki, majd a verejtékbe szekretálódnak és a hám felszínére kerülnek (1b. ábra), ahol keverednek az LL-37-, HBD-1, HBD-2-vel és ezek az antimikrobiális aktivitás állandó forrását jelentik (17). A verejtékben egy proteolitikusan feldolgozott 47-

aminosavból álló peptid képződik és számos kórokozó ellen van hatása (23). A peptid hatása széles pH határokon belül érvényesül (24). A vizsgálatok szerint a dermcidin (= DCD.)-ek a cathelicidin-, és a  $\beta$ -defensinektől eltérően – amelyek gerjeszthető peptidok – kizárólag csak az emberi bőr immunvédekezésének szerves és kizárólagos része (21). Kimutatták, hogy a töltésüktől függetlenül a különböző DCD peptidok nem képesek pórust képezni a Gram negatív-, és -pozitív baktériumok membránjain (26). Immunelektronmikroszkópiás vizsgálatok mutatták ki, hogy a DCD peptidok a bakteriális felszínre képesek kötődni, jóllehet membrán károsodás (perturbation) ezen nem volt kimutatható (27).

### Az AMP-ek szerepe a klinikumban

A fenti AMP-ek mellett külön helyet foglal el a *catetastatin*, a humán autonóm funkciókra ható neuroendocrine peptid, amelyről újabban mutatták ki, hogy egyben kután antimikrobiális peptid is. A vizsgálati eredmények szerint a peptid a humán hízósejtek számos funkcióját stimulálja és így részt vesz a bőr gyulladásos folyamataiban. Ez a tény amellet szól, hogy a peptidnek immunmoduláló hatása lehet és a neuroendokrin és kután immunrendszerek közötti kapcsolatot látják el (1). A bőrfelszínen lévő patogének növekedésének gátlása mellett a catestatin peptidok a keratinociták burjánzásának és migrálásának támogatása révén hozzájárulnak a kután sebgyógyuláshoz (10) Az AMP-eket először emlős bőrben, a sertések sebváladáskában fedezték fel cathelicidin PR-39 néven (6). Ezt követően a humán LL-37-et az epidermális keratinocitákban figyelték meg (5).

A fentiek mellett más, antimikrobiális aktivitással rendelkező peptidokat is megfigyeltek a bőrben: adrenomedullin (15), cystatin (28) stb.

Az AMP-ek kifejeződését számos dermatozissal kapcsolatban is vizsgálták:

Az LL-37 *emelkedett* kifejeződése volt megfigyelhető a humán keratinocitákban a következő dermatozisokban:

- psoriasis, lupus erythematosus, kontakt dermatitis (5).
- erythema toxicum neonatorum esetében; a peptid immunlokalizációja figyelhető meg a C15-öt kifejező neutrofilekben, EG-2-t kifejező eozinofilekben és a CD1-t kifejező dendrit sejtekben (14).
- verruca vulgaris, condyloma acuminatum (3).
- sebzésekben és a gyógyuló sebek hámjában (9).

Az LL-37 kifejeződés *csökkent*:

- atopiás dermatitis (= AD) (19).
- fekély-széli hámban (9).

Az LL-37 *serkenti* az angiogenezist, mely igen fontos a sebgyógyulásban és a szövet regenerációban (11).

A tünetes *psoriasisos betegek* bőrében sok AMP fokozott mértékben fejeződött ki és különösen a C.,  $\beta$ -defensinek, vagy az S100 proteinek jól vizsgáltak (16). Az AMP-ekről úgy gondolták, hogy rontják a betegek tüneteit, de az újabb adatok azt a lehetőséget sugallják, hogy az AMP kifejeződés gerjesztése javíthatja a beteg kilátásait. Az AMP-eknek a tünetes psoriasisos betegek szérumban való kifejeződése nincs összefüggésben a beteg-

ség súlyosságával. A fokozott AMP szinteknek a psoriasis esetében való előfordulása egy váratlan megfigyelés, amelyet még vizsgálni kell (7). A tünetes psoriasisos betegek keratinocitái fokozott Toll-like receptor (= TLR)-9-et fejeznek ki, amelyek hasonló módon lokalizálódnak a C.LL-37 emelkedett kifejeződésével. Tenyésztésben a normális humán keratinociták az LL-37-nek kitéve, növelik a TLR9 kifejeződést. Ezt követően, ha a keratinocitákat LL-37-nek tették ki és ezt követően TLR9 liganddal, pl. CpG (= Cytosin phosphate Guanin)-, vagy genom DNA-val kezelték, úgy ezek fokozott mértékben növelték az I. típusú IFN-okat. A vizsgálati adatok azt sugallják, hogy a keratinociták felismerik és válaszolnak a DNA-ra és aktív módon vesznek részt a psoriasist jellemző immunológiai környezet kialakításában (16).

Az *atopiás dermatitis*-es betegeknek hiányos permeabilitási barrierjük van, amely kedvez a patogén fertőzéseknek. Korábbi tanulmányok mutatták ki, hogy a gerjeszthető LL-37, HBD-2 és HBD-3 alacsonyabb szinten fejeződnek ki az AD-es betegek bőrében a psoriasisos betegekével szemben. Az AD-es betegeknek nagyobb a fogékonyságuk a *S.aureus* bőrfertőzésre, amely azt sugallja, hogy az AD-es betegek keratinocitái által kifejezett AMP-ek nem tudnak hatékonyan megküzdeni a fertőzéssel, vagy az AMP funkció megzavart. Az AD-es bőrben az AMP kifejeződés fokozása és a bőr barrier hiány korrigálása terápiás hatásúak lehetnek az AD-es betegek esetében (24).

Az AD-es betegek sokkal érzékenyebbek a *kután vírus fertőzések*re, különösen a *varicella zoster vírus (VZV) infekció*kra. Mind az LL-37-, mind a HBD-2-nek antivirális hatása van a VZV replikációra a HaCaT sejtvonal keratinocitáiban és a B-sejtekben, de ezek mechanizmusa különböző (4).

Az AMP-ek az immunrendszernek nemcsak effektorai, hanem fontos szerepet tulajdonítanak a tumor progressziónak és tumor szuppresszióknak néhány malignus folyamatban, mint a szájüreg laphám sejtés rákjában. A szerzők (25) az AMP-ek különböző csoportjait vették szisztemás vizsgálat alá: a laphám sejtés (squamous cell carcinoma = SCC) rák-, és rákelőző tüneteit. A HBD-1 szignifikánsan csökkent a SCC-ben szemben az UV-be sugárzott egészséges bőr-, aktinikus keratozis (= AK)-, és a SCC in situ (= SCCis)-val. Az RNase-7 kifejeződés fokozatosan csökkent a malignus átalakulás egyes lépéseivel párhuzamosan; az egészséges bőrben volt a legerősebb kifejeződés, míg a legalacsonyabb a SCC-ban. A HBD-2 és psoriasis jelentősen fejeződtek ki a SCC-, és SCCis-ban szemben az egészséges bőrbeni kifejeződéssel. A vizsgálatokból az vonható le, hogy a HBD-1 és RNase-7 tumor szuppresszorként, míg a HBD-2 és psoriasis tumor promotorként hathatnak. A HBD-2 és HBD-3 a farmakológiai terápia fejlődésében lehetséges célpontként szerepelhetnek.

Újabb kutatási eredmények szerint a vitamin-D3 kezelés az LL-37 fokozott kifejeződését idézte elő a tenyésztett *sebciták D-vitamin receptorán* át (12).

Egyes dermatológiai kórképekben (psoriasis, AD, stb) volt megfigyelhető, hogy a psoriasisos betegek keratinocitái a C-, LL-37-t erősebben fejezték ki az AD-szel szemben. Az előző kórképben fokozott TLR9 kifejeződés volt megfigyelhető. Az LL-37 és  $\beta$ -defensin-2 csökkentik a VZV-sal fertőzött keratinocitákban a vírus replikációt. Jelentős megfigyelés volt, hogy a bőr laphám sejtes rákjában és az ezt megelőző folyamatokban a HBD-1 és ribonuclease (RNase)-7 szintek csökkentek.

Az AMP-ek különböző formái a bőr felszínére kerülő kórokozók elpusztítását célozzák. Különböző dermatózisokban (psoriasis, lupus erythematosus, kontakt dermatitis) az LL-37 erősen kifejezett, míg AD-ben csökkent. AD-ben a HBD-2 és HBD-3 szint csökkent. Tumor vonatkozásban fontos, hogy a laphám sejtes rák (SCC) esetében a HBD kifejeződés jelentősen csökkent, míg a HBD-2 és psoriasin kifejezetten magas volt.

A fent tárgyalt természetes bioaktív peptidek igéretes perspektívájúak. Ezek a defensív/immun peptidek az élő szervezet természetes fegyverzetéhez tartoznak és a jövő fertőzés ellenes eszközeinek kialakulása előtt biztos kiinduló pontként szolgálnak.

#### IRODALOM

1. Aung Gyi., Niyonsaba F., Ushio H. et al.: Catestatin, a neuroendocrin antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology* (2011) *132*, 527-539.
2. Bardan A., Nizet V., Gallo R.: Antimicrobial peptides and the skin. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2004) *4*, 543-549.
3. Conner K., Nern K., Rudusill J. et al.: The antimicrobial peptide LL-37 is expressed by keratinocytes in condyloma acuminatum and verruca vulgaris. *J.Am.Acad.Dermatol.* (2002) *47*, 347-350.
4. Crack L. R., Jones L., Malavige G. N. et al.: Human antimicrobial peptide LL-37 and human  $\beta$ -defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin.Exp.Derm.* (2012) *37*, 534-543.
5. Frohm M., Agerberth B., Ahangari G. et al.: The expression of the gene coding for the antimicrobial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J.Biol.Chem.* (1997) *272*, 15258-15263.
6. Gallo R. L., Ono M., Povsic T. et al.: Syndecans cell surface heparan sulfate proteoglycans are induced by a prolin-rich antimicrobial peptide from wounds. *Proc.Natl. Acad.Sci. USA.* (1994) *91*, 11035-11039.
7. Gambichler T., Bechara F. G., Scola N. et al.: Serum levels of antimicrobial peptides and proteins do not correlate with psoriasis severity and are increased after treatment with fumaric acid esters. *Arch.Dermatol. Res.* (2012) *304*, 471-474
8. Harder J., Bartels J., Christophers E, et al.: A peptide antibiotic from human skin. *Nature* (1997) *387*, 861.
9. Heilborn J. D., Nilsson M. F., Kratz G. et al.: The cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 is involved in reepithelisation of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J.Invest.Dermatol.* (2003) *120*, 379-389.
10. Hoq M. I., Niyonsaba F., Ushio H. et al.: Human catestatin enhances migration and proliferation of normal human epidermal keratinocytes. *J.Dermatol. Sci.* (2011) *64*, 108-118.
11. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C. et al.: An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J.Clin.Invest.* (2003) *111*, 1665-1672.
12. Lee W. J., Cha H. W., Sohn M. Y. et al.: Vitamin D increases expression of cathelicidin in cultured sebocytes. *Arch.Dermatol. Res.* 2012.Jun.14. (ePub ahead of print)
13. Liu A. Y., Destoumieux D., Wong A. V. et al.: Human  $\beta$ -defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria and the state of differentiation. *J.Invest.Dermatol.* (2002) *118*, 275-281.
14. Marchini G., Lindow S., Brismari H. et al.: The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br.J.Dermatol.* (2002) *147*, 1127-1134.
15. Martinez A., Elsassar Th., Muro-Cacho C. et al.: Expression of adrenomedullin and its receptor in normal and malignant human skin: a potential pluripotent role in the integument. *Endocrinology* (1997) *138*, 5597-5607.
16. Morizane S., Yamashaki K., Mühleisen B. et al.: Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 135-143.
17. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A. et al.: Cathelicidin antimicrobial peptide expression in sweat, an innate defense system for skin. *J.Invest.Dermatol.* (2002) *119*, 1090-1095.
18. Nakatsuji T., Gallo R. L.: Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 887-895.
19. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al.: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N.Engl.J.Med.* (2002) *347*, 1151-1160.
20. Oppenheim J. J., Yang D.: Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr.Opin.Immunol.* (2005) *17*, 359-365.
21. Rieg S., Garbe C., Sauer B.: Dermcidin is constitutively produced by eccrine sweat glands and is not induced in epidermal cells under inflammatory skin conditions. *Br.J.Dermatol.* (2004) *151*, 534-539.
22. Schaubert J., Gallo R. L.: Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J.Allergy Clin.Immunol.* (2008) *122*, 261-266.
23. Schitteck B., Hippel R., Sauer B. et al.: Dermcidin: a novel human antimicrobial peptide secreted by sweat glands. *Nat.Immunol.* (2001) *2*, 1133-1137.
24. Schitteck B.: The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Curr.Probl. Dermatol.* (2011) *41*, 54-67.
25. Scola N., Gambichler T., Saklaoui H. et al.: The expression of antimicrobial peptides is significantly altered in cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *Br.J.Dermatol.* (2012) *167*, 591-597.
26. Senyürek I., Paulmann M., Sinnberg T. et al.: Dermcidin-derived peptides show a different mode of action than the cathelicidin LL-37 against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2009) *53*, 2499-2509 [PubMed].
27. Steffen H., Rieg S., Wiedemann I. et al.: Naturally processed dermicidin-derived peptides do not permabilize bacterial membranes and kill microorganisms irrespective of their charge. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2006) *50*, 2608-2620 [PubMed]
28. Zeeuwen P.L., van Vlijmen-Willems I.M., Janxsen B.J. et al.: Cystatin M/E expression is restricted to differentiated epidermal keratinocytes and sweat glands: a new skin-specific proteinase inhibitor that is a target for cross-linking by transglutaminase. *J.Invest.Dermatol.* (2001) *116*, 693-701.
29. Yang D., Chertov O., Bykonskaja S.N. et al.: Beta-defensin linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* (1999) *286*, 525-528.

Érkezett: 2012. 09. 07.

Közlésre elfogadva: 2012. 09. 14.

## Multiplex pilaris leiomyoma (a szőremelő izmok daganata)

### Multiple pilar leiomyoma (tumor of the arrector pili muscles)

POLMAN ERZSÉBET DR.<sup>1</sup>, GYÖMÖREI CSABA DR.<sup>2</sup>, TÓTH CSABA DR.<sup>2</sup>,  
TELEGDY ENIKŐ DR.<sup>1</sup>

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Egyetemi Oktatókórház Nonprofit ZRT.,  
Bőrgyógyászati Osztály<sup>1</sup>, Patológiai Osztály<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a szőremelő izmok kifejezetten ritka, jóindulatú simaizom daganatát mutatják be. A beteg photocontact dermatitis bőrtünetei miatt fordult orvoshoz, vizsgálatakor multiplex pilaris leiomyomát is diagnosztizáltak. A photocontact dermatitis meggyógyult. A multiplex pilaris leiomyoma kezelése főként kisszámú elváltozás esetén eredményes. Az életminőséget rontó betegségekkel, esetenként rosszindulatú daganatokkal társulhat, kórismézésekor el kell végezteni a társbetegségek felderítéséhez szükséges vizsgálatokat.

**Kulcsszavak:**  
multiplex pilaris leiomyoma - multiplex papulák - uterus leiomyoma - hysterectomia - veserák

A bőr jóindulatú simaizom daganatai, a cutan leiomyomák ritka tumorok. Kiindulhatnak az érfalakból (angioleiomyoma), a bőr szőremelő izmaiból (pilaris leiomyoma vagy piloleiomyoma), az emlő bimbóudvarának simaizomból, valamint a vulva és a here tunica dartosának izomrostjaiból. A pilaris leiomyoma fiatal felnőttkorban jelentkezik solitaer vagy multiplex formában. A multiplex forma társulása uterus leiomyomatosisal egy autosomalis domináns öröklődésű tünetegyüttest eredményez (1).

#### Esetismertetés

Az 57 éves nő napos időben, szőlőskertben permetezett. Elmondása szerint ekkor vette észre viszkető, hólyagos bőrelváltozásait a karjain és a csuklóin (1. ábra). Osztályos felvételét követően, a kézfejek és az alkarokon oedemás, erythemás alapon, szimmetrikusan elhelyezkedő bullák, a vállakon, a felkarokon elszórtan, a mellkas bőrén csoportosan, follicularis mintázat szerint elrendeződő kicsi, 0,5 cm-es, gömbölyded, sima felszínű, tömött tapintatú, vörösesbarna papulák, tumorok voltak láthatók (2., 3., 4. ábrák). Az anamnézis felvétel alkalmával a beteg megemlítette, hogy 1994 óta ismert pajzsmirigy túlműködése, méhét ugyanazon évben eltávolították, vérszegénységet okozó myomatosis miatt. A mellkason található papulákat azóta észleli, a vállak ugyanilyen elváltozásai azonban csak három éve jelentek meg. Családban nem fordult elő pilaris

#### SUMMARY

Authors present multiple pilar leiomyoma, a very rare benign smooth muscle tumor of arrector pili origin. Although the patient presented primarily with photocontact dermatitis, multiple pilar leiomyoma was diagnosed simultaneously. Photocontact dermatitis healed. The treatment of multiple pilar leiomyoma may be successful if only a few lesions are present. When multiple pilar leiomyoma is diagnosed, adequate diagnostic procedures should be made to detect underlying life quality worsening conditions and malignancies.

**Key words:**  
multiple pilar leiomyoma - multiple papules - uterine leiomyoma - hysterectomy - kidney cancer

leiomyoma és nem tudtak uterus leiomyomatosisról sem. Korábban elvégzett hasi ultrahang vizsgálat diffúz máj laesióra utalt, vese tumor nem látszott, nyaki ultrahang vizsgálat normális méretű pajzsmirigyet talált.

Az anamnézis és a csuklókon, alkarokon észlelt bőrtünetek photocontact dermatitisnek feleltek meg. A papulák nem részei a kórkép-



1. ábra  
Erythema, oedema, bullák, nedvedzés, bevérzés az alkaron



2. ábra  
Csoportos papulák a mellkason

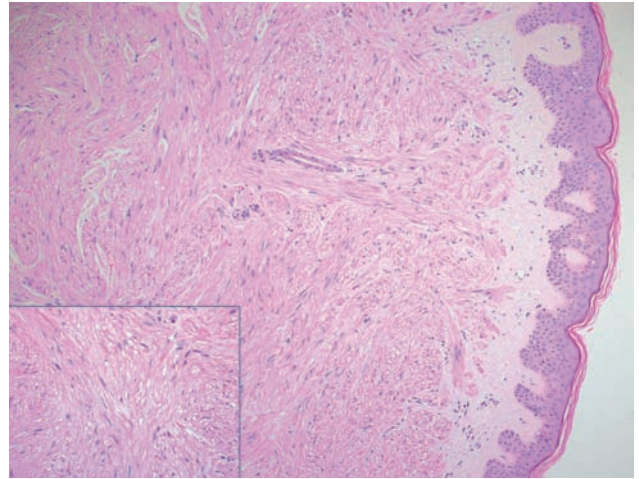


3. ábra  
Barna papulák a bal vállon és a mellkason

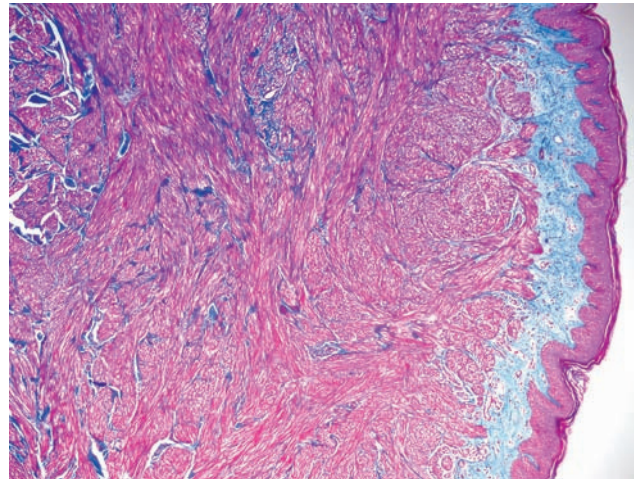


4. ábra  
Barna papulák a jobb vállon

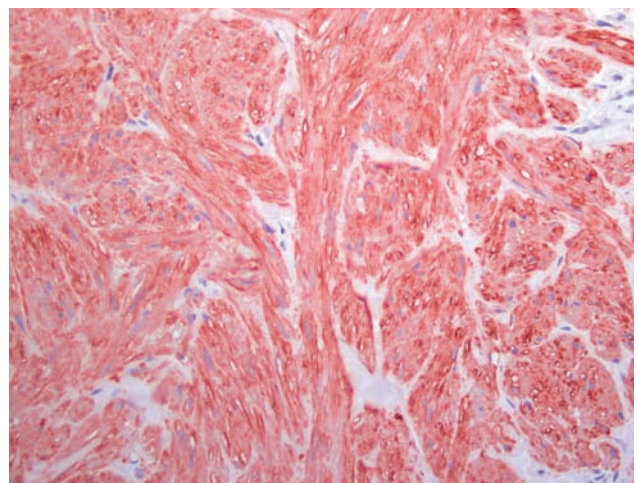
nek, ezért punch-biopszia történt a bal váll bőréből. Szövetani vizsgálattal a reticularis dermis felső felében elmosott határú, a környező kötőszövetnél intenzívebben festődő, infiltratív növekedésű szövetszaporulat látszott, amelyet az ép epidermistől keskeny határvonal választott el. Az elváltozást kötegekbe rendezett, bőséges eosinophil, perinuclearisan vacuolisált cytoplasmával, hosszúkás, lekerekített végű, szivarra emlékeztető maggal, egyenletesen eloszló kromatinnal bíró típusos simaizom sejtek alkották (5. ábra), amelyek Masson-trikróm festéssel vörösré festődve jól elkülönültek a kék színben megjelenő dermalis kötőszövetből (6. ábra). A sejtek erős simaizom actint (SMA) és h-caldesmont expresszáltak (7. ábra). A felső-, és a



5. ábra  
Infiltratív szövetszaporulat a dermisben (HE 10x)  
Inzert: kötegekbe rendezett simaizomsejtek (HE 40x)



6. ábra  
A vörös simaizom sejtek jól elkülönülnek a kék dermalis kötőszövetből (Masson-trikróm 10x)



7. ábra  
Simaizom actin-, és h-caldesmon expressio (Caldesmon 40x)

mély dermalis plexus körül enyhe lymphocytás beszűrődés volt megfigyelhető. Osztódás, polymorph, bizarr sejtalak, necrosis nem volt kimutatható. A histomorphologia alapján multiplex pilaris leiomyoma cutist kórisméztünk (5., 6., 7. ábrák).

Szisztémás steroid és lokális steroid tartalmú externa hatására bullái meggyógyultak, ugyanakkor a mellkas és a vállak papulái nem változtak (2.-4. ábrák).

## Megbeszélés

A pilaris leiomyoma feltételezhetően a szőremelő izmokból ered, noha a tumor izommal való összefüggése csak igen ritkán észlelhető (2). Esetenként – inkább férfiakban – solitaer formában, elsősorban a végtagokon fordul elő (3). A solitaer laesiok általában nagyobbak és mélyebben helyezkednek el, de kevésbé fájdalmasak (4). Gyakrabban multiplex formában jelentkeznek, rendszerint fiatal felnőttkorban, néha százával, leginkább a törzsön vagy a végtagok feszítő felszínén (3-9). Az elváltozások megjelenhetnek csoportosan, lineárisan, a dermatómák mentén, vagy disszemináltan, zosteriform elrendeződésben (10, 11). Esetünkben multiplex formát észleltünk, az irodalmi adatokkal egyezően, csoportos eloszlásban a mellkason, disszemináltan a vállakon és a felkarok feszítő felszínén (2.-4. ábrák). A rendszerint egy centiméternél kisebb papulák lassú növekedésűek, nyomásra érzékenyek vagy fájdalmasak (3). A fájdalmat a hideg külső hőmérséklet, trauma, kompresszió és emocionális tényezők provokálhatják (12). A fájdalomérzet létrejöttében feltételezhetően az izomzat összehúzódása, a szomszédos idegek kompressziója, vagy az idegek számának felszaporodása játszik szerepet (9). Betegünknel fizikai terhelés, érintés, hideg hőmérséklet és stressz váltja ki a fájdalmat, meleg hőmérséklet, fűszeres ételek fogyasztása után az eredetileg barnás papulái vörösre színeződnek.

A multiplex pilaris leiomyomát leírták human immunodeficiencia vírus (HIV) fertőzéshez, chronicus lymphoid leukaemiához társulva (13, 14). A tumorok egy része erythropoetint termel, ami polycythemiát okoz (15).

Betegünknel hysterectomiát végeztek anaemiát okozó, vérzéssel járó uterus leiomyomatosis miatt. A bőr multiplex leiomyomáinak együttes előfordulása uterus leiomyomatosis (Reed szindróma) évtizedek óta ismert (16,17,18). Irodalmi adatok szerint a cutan laesiok rendszerint a második vagy a harmadik évtizedben jelennek meg, gyakran az uterus leiomyomáinak kórismézése előtt. A multiplex cutan leiomyomás nőbetegek többségénél az uterus leiomyoma is korábban alakul ki (19). Betegünknel 40 éves korában jelentkezett az uterus leiomyomatosis a mellkasi bőrtumorokkal közel egy időben, a daganatok három éve a vállakon is megjelentek (3., 4. ábrák). Újabban a multiplex cutan leiomyomatosis papilláris- és a gyűjtőcsatorna eredetű veserákhoz való társulásáról is beszámoltak (20, 21). Az elvégzett hasi ultrahangvizsgálattal veserákot nem találtunk. A multiplex pilaris leiomyoma uterus leiomyomatosis (Reed szindróma) és veserákkal társult eseteinek nagy részében kimutatható az 1-es kromoszóma hosszú karján (1q42.3–q43) elhelyezkedő fumarát-hidratáz enzim génjének mutációja. A fumarát-hidratáz a Krebs-ciklus egyik enzime, a fu-

marát-malát átalakulásban vesz részt, génjének tumor szupresszor szerepe is van. A tumorok kialakulási mechanizmusában betöltött szerepe még nem ismert pontosan (22). Jelenleg hazánkban a génmutáció vizsgálatára nincs lehetőség.

A solitaer vörösesbarna elváltozás elkülönítő diagnózisában a Spitz naevus (arc, hát bőre) és a mastocytoma tumor (dörzsölésre narancshéjszerű relíefet mutat – urtica) jön elsősorban szóba. A bőrszínű papuláknál figyelembe kell venni a fájdalmas tumorokat, így az eccrin spiradenomát, a neuromát, a dermatofibromát, az angioliipomát, a neurilemmomát, az endometriomát, a glomus tumort és a granularis sejtes tumort (23, 24). Szövettanilag első helyen a differenciáldiagnózis szempontjából a leiomyosarcoma áll, amelyre a hypercellularitás, kifejezett nuclearis atípiá és emelkedett mitosis szám (2 mitosis/10 nagy nagyítású látótér) jellemző (24).

A pilaris leiomyoma kezelését az elváltozások számán kívül a beteg szubjektív diszkomfort érzésének nagysága is befolyásolja (25).

Solitaer vagy kisszámú elváltozás esetén a sebészi excízió a gold standard eljárás, de a kiújulás gyakori, s a nagyobb elváltozások eltávolítása után bőr graft beültetésére lehet szükség (10).

Alkalmazhatók destruktív eljárások is, mint például a cryoterapia, melynek következménye lehet, a recurrencián túl, a nem kívánt hegesezés is (26). A simaizom összehúzódás befolyásolásán keresztül ható gyógyszerek, mint a nitrátok, kalcium-csatorna blokkolók, phenoxybenzamin és doxazosin, hatékonyan csillapíthatják a fájdalmat (10). A gabapentin és a helyi érzéstelenítők, mint a lidocain, vagy a capsaicin hatékonyak lehetnek a hőmérséklet indukálta érzékenység befolyásolásában (27). A legújabb eljárások közé tartozik a botulinum toxin és a CO<sub>2</sub> lézer ablatio alkalmazása (28, 29).

A multiplex pilaris leiomyoma azon kívül, hogy esztétikai problémát jelent, az életminőséget rontó betegségekkel, ritkábban rosszindulatú daganatokkal társulhat, ezért kórismézése esetén el kell végezteni az esetenként társuló betegségek felderítéséhez szükséges vizsgálatokat, és a beteget gondozásba kell venni a rosszindulatú daganatok korai felismerése érdekében. Társuló multiplex cutan pilaris leiomyoma esetén az uterus simaizom daganatai korábbi életkorban jelentkeznek, erről tájékoztatni kell a fertilis korú nőbeteget, hogy a családtervezésnél ezt vegye figyelembe.

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Garzuly Ferenc főorvos úrnak a hasznos tanácsaiért.

## IRODALOM

1. Barnhill, R. L.: Textbook of dermatopathology, 3rd ed: Leiomyoma. The McGraw-Hill Companies; (2010), p. 869.
2. Barnhill, R. L.: Textbook of dermatopathology, 3rd ed: Pilar leiomyoma. The McGraw-Hill Companies; (2010), p. 714.
3. McKee, P. H., Calonje E., Granter S. R. (eds.): Pathology of the skin with clinical correlations, 3rd ed: Pilar leiomyoma. Philadelphia: Elsevier-Mosby; (2005), p. 1797-1798.
4. Braun-Falco, O. és mtsai: Dermatologie und Venerologie 5. Auflage: Piloleiomyome. Springer; (2005), S. 1340



5. Stout, A. P.: Solitary cutaneous and subcutaneous leiomyoma. *Am J Cancer* (1937), 29, 435-469.
6. Fisher, W. C. és Helwig, E. B.: Leiomyomas of the skin. *Arch Dermatol* (1963), 88, 78-88.
7. Joliffe, D. S.: Multiple cutaneous leiomyomata. *Clin Exp Dermatol* (1978), 3, 89-92.
8. Yokoyama, R. és mtsai: Superficial leiomyomas. A clinicopathologic study of 34 cases. *Acta Pathol Jpn* (1987), 37, 1415-1422.
9. Raj, S. és mtsai: Cutaneous pilar leiomyoma: clinicopathologic analysis of 53 lesions in 45 patients. *Am J Dermatopathol* (1997), 19, 2-9.
10. Holst, V. A. és mtsai: Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* (2002), 46, 477-490.
11. Sahoo, B. és mtsai: Zosteriform pilar leiomyoma. *J Dermatol* (2001), 28, 759-761.
12. Straka, B. F. és mtsai: Multiple papules on the leg. *Arch Dermatol* (1991), 127, 1717-1722.
13. Kanitakis, J. és mtsai: Cutaneous leiomyomas (piloleiomyomas) in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* (2000), 143, 1338-1340.
14. Vergani, R. és mtsai: Eruptive multiple sporadic cutaneous piloleiomyomas in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* (2000), 143, 907-909.
15. Venencie, P. Y. és mtsai: Multiple cutaneous leiomyomata and erythrocytosis with demonstration of erythropoietic activity in the cutaneous leiomyomata. *Br J Dermatol* (1982), 107, 483-486.
16. Reed, W. B. és mtsai: Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol* (1973), 53, 409-416.
17. García Muret, M. P. és mtsai: Familial leiomyomatosis cutis et uteri (Reed's syndrome). *Arch Dermatol Res* (1988), 280, S29-32.
18. Fearfield, L. A. és mtsai: Association of multiple familial cutaneous leiomyoma with a uterine symplastic leiomyoma. *Clin Exp Dermatol* (2000), 25, 44-47.
19. Weedon, D.: *Weedon's Skin Pathology* 3rd ed: Leiomyoma. Churchill Livingstone Elsevier (2010), 858.
20. Kiuru, M. és mtsai: Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* (2001), 159, 825-829.
21. Wei, M. H. és mtsai: Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet* (2006), 43, 18-27.
22. Alam, N. A. és mtsai: Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis. *Arch Dermatol* (2005), 141, 199-206.
23. Apatenko, A. K. és Turusov, V. S.: The painful tumours of the skin. *Neoplasma* (1968), 15, 187-202.
24. Malhotra, P. és mtsai: Leiomyoma cutis: A clinicopathological series of 37 cases. *Indian J Dermatol* (2010), 55, 337-341.
25. Emer, J. J. és mtsai: Reed's syndrome: a case of multiple cutaneous and uterine leiomyomas. *J Clin Aesthet Dermatol* (2011), 4, (12) 37-42.
26. Montgomery, H. és Winkelman, R. K.: Smooth-muscle tumors of the skin. *AMA Arch Derm* (1959), 79, 32-40.
27. Haugen, R. N. és Tharp, M. D.: The use of gabapentin for recurrent painful attacks with multiple piloleiomyomas. *J Drugs Dermatol* (2008), 7, 401-402.
28. Onder, M. és Adisen, E.: A new indication of botulinum toxin: leiomyoma-related pain. *J Am Acad Dermatol* (2009), 60, 325-328.
29. Christenson, L. J. és mtsai: Treatment of multiple cutaneous leiomyomas with CO2 laser ablation. *Dermatol Surg* (2000), 26, 319-322.

Érkezett: 2012. 05. 24.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 20.

## Papuloerythroderma Ofuji

## Papuloerythroderma Ofuji

BOGNÁR PÉTER DR., HOLLÓ PÉTER DR., ERŐS NÓRA DR.,  
HÁRSING JUDIT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

### ÖSSZEFOGLALÁS

A papuloerythroderma egy ritka klinikai entitás, amely elsősorban idős férfibetegeken jelentkezik, lapos, livid-erythemás, erythrodermává konfluáló papulák képében. Sajátos jellemzője az összefekvő bőrterületek megkíméltsége, amelyet az irodalom „deck-chair sign”-ként („nyugágytünet”) ismer. A fenti klinikai képet jellemzően intenzív pruritus, gyakran eosinophilia, emelkedett szérum IgE szint, lymphopenia, ritkábban lymphadenopathia, valamint palmoplantaris keratoderma kíséri. Etiopatogenezise mindmáig nem pontosan tisztázott. Leírták idiopathiás formában, paraneoplasziás tünetként, gyógyszereszedéshez kapcsolódóan, azonban cutan T sejt lymphoma (elsősorban mycosis fungoides) is jelentkezhet papuloerythroderma képében.

A szerzők egy 65 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinél a típusos klinikai kép és szövettan alapján Ofuji-féle papuloerythroderma diagnózis igazolódott. A háttérben sem belservesi malignus folyamatot, sem cutan lymphomát bizonyítani nem sikerült. Lokális szteroid kezelés, valamint narrowband UVB fototerapia hatására két hónap alatt teljes remisszió következett be.

**Kulcsszavak:**  
papuloerythroderma - deck chair sign -  
cutan T-sejt lymphoma,  
narrowband UVB

### SUMMARY

Papuloerythroderma of Ofuji is a rare, distinct clinical entity. It affects predominantly elderly men, characterized by the appearance of red-brown, flat-topped, extremely pruritic papules, which tend to coalesce forming erythroderma. The lesions typically spare the skin folds and creases, which phenomenon is known as ‘deck-chair sign’. Eosinophilia, elevated serum IgE level, lymphopenia, on occasion lymphadenopathy or palmoplantar keratoderma may accompany the clinical setting. Neither the etiology nor the underlying pathological processes are known exactly. There are case reports describing this entity as an idiopathic disorder, or paraneoplastic symptom in the context of internal malignancies, however cutaneous T-cell lymphomas (mainly mycosis fungoides) may also present as papuloerythroderma of Ofuji. The authors present a case of a 65 year old man, in whom the diagnosis of papuloerythroderma of Ofuji was made by the typical clinical appearances and histologic findings. No underlying disease was detectable, and a complete remission was achieved with topical corticosteroid, and nb-UVB phototherapy over a few month.

**Key words:**  
papuloerythroderma - deck chair sign -  
cutaneous T-cell lymphoma,  
narrowband UVB

### Esetismertetés

A 65 éves férfibeteg anamnesisében hypertonia szerepel. A beteg egy hónapja fennálló erősen viszkető bőrtünetekkel jelentkezett ambulanciánkon. Kezdetben az alkarok hajlító felszínén észlelte halványvörös foltok megjelenését, melyek testszerte szóródtak, beszűrtté váltak, majd papuláris jellegüket megőrizve erythrodermává konfluáltak. Felvételekor testszerte erythemás, infiltrált, száraz, hámló bőrt, illetve 0.5-1 cm-es, livid erythemás, lapos felszínű, bőrnívóból alig kiemelkedő, konfluáló papulákat láttunk (1. ábra.). A bőrtünetek az arcot, az összefekvő bőrterületeket, az axilláris, inguinális, submammaris régiót, a sacrum melletti bőrterületeket megkímélték, mely „deck-chair sign”-nak (nyugágytünet) megfelelt (2. ábra). Lymphadenopathiát, nyálkahártya-tüneteket nem észleltünk.

Laboratóriumi vizsgálat eosinophiliát (0.95G/L, normál érték:0.0-0.7G/L) emelkedett LDH szintet (562U/L, normál érték:230-460U/L), valamint extrém magas 1000U/ml feletti (normál érték < 100U/ml) szérum IgE szintet igazolt.

Részletes kivizsgálása során (fül-orr-gégészeti, fogászat, urológia, mellkas rtg., hasi, -kismencedei UH, és CT) kóros eltérést nem találtunk. Az eosinophilia egyéb okának kizárására végzett széklet parazitológiai vizsgálat negatív eredménnyel zárult. A bőrbioptia szövettani vizsgálata nem specifikus dermatitist igazolt. A hám mérsékelt kiszélesedését, helyenként kisméretű parakeratosiszt, a dermis perivascularis lymphoid beszűródését, helyenként enyhe epidermotropizmust figyeltünk meg (3. ábra). A dermis lymphocytas infiltrátumát túlnyomórészt szabályos lymphocyták, kisebb részt középnyag, irreguláris magvú lymphoid sejtek alkották. Immunhisztokémiai



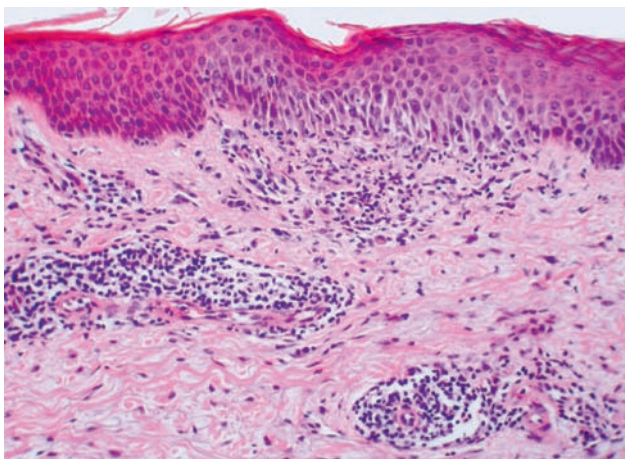
1. ábra

Papuloerythroderma.  
Erythrodermává confláló lividvörös papulák  
a háton és a felső végtagokon



2. ábra

Deck chair sign.  
A submammalis és axilláris régiókat  
a bőrtünetek nem érintik



3. ábra

Bőr szövettani vizsgálata:  
mérsékelten parakeratotikus epidermis, a dermisben  
mérsékelt perivascularis lymphoid beszűrődés

vizsgálattal az infiltrátum dominálón CD3 +, CD4 + T-sejtekből állt, clonalis restrictio nélkül. Sem a vérből, sem a bőrből preparált DNS-en elvégzett T-sejt receptor génátrendeződés vizsgálat nem igazolt clonalis folyamatot. A perifériás vér fenotípus megoszlása flow cytometriával normálisnak bizonyult. A klinikai kép és a szövettani vizsgálat ismeretében papuloerythroderma Ofuji diagnózist állítottunk fel, a szöveti kép nem utalt cutan T-sejtes lymphoma jelenlétére.

Lokális emolliens és steroid (mometasone furoat), majd nb-UVB fototerápiát kezdtünk, mely mellett a beteg viszketése megszűnt, két hónap alatt teljes remisszió következett be. A beteg fél évvel a kezelés befejezése után is remisszióban volt.

## Megbeszélés

A papuloerythrodermát, mint önálló klinikai entitást *Ofuji és munkatársai* írták le 1984-ben (1). *Torchia és munkatársai* a nemzetközi irodalmat áttekintve, összesen 170 eset közléséről számoltak be (2).

A kórkép jellemzően idős férfibetegeken jelentkezik, lassú körlefolysást mutat. A férfi : nő arány 4:1, az átlag-életkor a diagnózis felállításakor 73 év, valamint a tünetek rendszerint már hónapok, évek óta fennállnak.

A ritkán előforduló kórállapot jellemzője az intenzív pruritus kíséretében megjelenő számos livid-erythemás, lapos papula, melyek erythrodermává konfluálnak, de az összefekvő bőrterületeket érintetlenül hagyják. Ezt a tünetet az irodalom „deck-chair sign”-ként ismeri.

A kínzó pruritus és a „deck chair sign” minden esetben jelentkezik, perifériás eosinophilia az esetek közel 85%-ában, emelkedett szérum IgE szint a betegek több mint felénél, lymphadenopathia és lymphopenia az esetek közel harmadában, míg palmoplantaris keratoderma csak az esetek ötödében figyelhető meg (2, 3).

Bár a „deck-chair sign” minden papuloerythrodermás esetben előfordul, de nem specifikus jel, hiszen előfordulhat psoriasis, vagy kiterjedt atópiás dermatitis esetében is (2, 4). A jelenség hátterében egyes szerzők felvetik a nyomás általi vascularis oclusio, mint az immunválasz effereus ágát befolyásoló tényező szerepét, a jelenség oka azonban pontosan nem tisztázott (5).

A szövettani kép nem specifikus, chronicus dermatitisnek felel meg. Gyakori jellemző a hám kisméretű kiszélesedése, helyenként parakeratosis, spongiosis, a dermisben nem specifikus kevert sejtes perivascularis infiltrátum, melyben lymphocyták, plasmasejtek, eosinophilek mutathatók ki. Egyes esetekben korai cutan T-sejtes lymphomára jellemző eltérések lichenoid dermalis lymphoidsejtes infiltrátum, kiterjedt epidermotropizmus is megfigyelhető.

A kórkép etiopathogenesise napjainkig ismeretlen, leggyakoribb az idiopathias forma, melynek hátterében egyéb betegség kizárható.

Több közlemény számol be a papuloerythroderma és cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) kapcsolatáról (8, 9, 10). Egyes esetekben később alakult ki mycosis fungoides (11, 12), míg más esetek már kezdetben is kimerítették a CTCL szövettani és immunhisztokémiai kritériumait (13).

A *Torchia és mtsai* által készített retrospektív tanulmány kimutatta, hogy a kórkép mindössze 10%-ban társult lymphomához, jóval gyakoribb a belsőszervi malignus tu-

morokhoz társulás, főként a Távól-Keleten, ahol a kórkép előfordulása is gyakoribb (14, 15, 16). Néhány esetet gyógyszer-provokációval magyaráztak (7).

A papuloerythroderma kezelésében a lokális és/vagy szisztémás kortikoszteroid kezelés, ill. nb-UVB, PUVA, retinoid ill. Re-PUVA tűnik a leghatékonyabb kezelési alternatívának, de terápiás sikereket értek el interferon- $\alpha$  alkalmazásával is (17, 18).

Az első esetet Magyarországról *Stehlich és mtsai* közölték, akinél psoriasisnak induló bőrtünetekből bontakozott ki az Ofuji-féle papuloerythroderma klinikai képe (19). A szövettani eltérések hasonlóak voltak az irodalomban leírtakhoz, azonban szokatlan volt a beteg fiatal életkora (40év), valamint hiányzott a legtöbb esetben előforduló eosinophilia is. A fenti közleményen kívül még két további esetismertetés jelent meg Magyarországról, melyből az utóbbi már a kezdetektől kimerítette a mycosis fungoides diagnosztikus kritériumait (20, 21).

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a papuloerythroderma Ofuji jellegzetes klinikai képpel jelentkező, az esetek nagy részében idiopathiás kórkép, melynek ismerete azért fontos, mert paraneoplasias tünet, vagy cutan T-sejtes lymphoma sajátos manifesztációja is lehet.

## IRODALOM

1. *Ofuji S., Furukawa F., Miyachi Y., Ohno S.*: Papuloerythroderma *Dermatologica* (1984) *169*, 125-130.
2. *Torchia D., Miteva M., Shasa H. és mtsai.*: Papuloerythroderma 2009: Two new cases and systematic review of the worldwide literature 25 years after its identification by Ofuji et al. *Dermatology* (2010) *220*, 311-320.
3. *Hur J., Seong J. Y., Choi T. S., Jang J. G. és mtsai.*: Mycosis fungoides presenting as Ofuji's papuloerythroderma, *JEADV* (2002) *16*, 393-396.
4. *Bettoli V., Pizzigoni S., Borghi A., Virgili A.*: Ofuji Papuloerythroderma: A reappraisal of the Deck-Chair Sign. *Dermatology* (2004) *209*, 1-4.
5. *Wakeel R. A., Keefe M., Chapman R. F.*: Papuloerythroderma. *Arch Dermatol* (1991) *127*, 96-98.
6. *Munoz P. M. A., Camacho Martinez F.*: Ofuji's papuloerythroderma. Presentation of 3 cases and review of its concept and etiology. *Rev Clin Esp* (2003) *203*, 536-539.
7. *Sugita K., Kabashima K., Nakamura M., Tokura Y.*: Drug-induced papuloerythroderma: Analysis of T-cell populations and a literature review. *Acta Derm Venerol* (2009) *89*, 618-622.
8. *Grob J. J., Collet-Villette A. M., Horchowski N. és mtsai.*: Report of a case with T-cell skin lymphoma and discussion of the nature of this disease. *J Am Acad Dermatol* (1989) *20*, 297-31.
9. *Shah M., Reid W. A., Layton A. M.*: Cutaneous T-cell lymphoma presenting as papuloerythroderma – a case and review of the literature. *J Clin Exp Dermatol* (1995) *20*, 161-163.
10. *M. W. van Gasselt, Hulsmans R. F. H.*: Papuloerythroderma of Ofuji. *Br J Dermatol* (1995) *132*, 300-307.
11. *Tay Y. K., Tan K. C., Wong W. K., Ong B. H.*: Papuloerythroderma of Ofuji: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* (1994) *130*, 773-776.
12. *Tay Y. K., Tan K. C., Wong W. K., Ong B. H.*: Papuloerythroderma of Ofuji and cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* (1997) *137*, 160-161.
13. *Pereiro M. Jr., Sánchez-Aguilar D., Pereiro Ferreirós M. M. és mtsai.*: Cutaneous T-cell lymphoma: an expression of papuloerythroderma of Ofuji (letter). *JEADV* (2003) *17*, 240-241.
14. *Teraki Y., Aso Y., Sato Y.*: High Incidence of Internal Malignancy in Papuloerythroderma of Ofuji: A Case Series from Japan *Dermatology* 2012 Feb 8 (Epub)
15. *Nishijima S.*: Papuloerythroderma associated with hepatocellular carcinoma. *Br J Dermatol* (1998) *139*, 1115-1116.
16. *Toshifumi N., Kazuo N. K., Reine M. és mtsai.*: Papuloerythroderma of Ofuji associated with early gastric cancer. *Int J Dermatol* (2008) *47*, 590-591.
17. *Fujii K., Kanno Y., Ohgo N.*: Etretnate therapy for papuloerythroderma. *Eur J Dermatol* (1999) *9*, 610-613.
18. *Mutluer S., Yerebakan O., Alpsy E. és mtsai.*: Treatment of papuloerythroderma of Ofuji with Re-PUVA: a case report and review of the therapy. *JEADV* (2004) *18*, 480-483.
19. *Stehlich G., Hársing J., Cserhalmi P. és mtsai.*: Papuloerythroderma. *BVSZ* (1992) *2*, 327-328.
20. *Mojzes J., Schneider I.*: Papuloerythroderma Ofuji with some unusual features. *Eur J Dermatol* (1995) *5*, 36-39.
21. *Erős N., Károlyi Zs., Matolcsy A.*: Mycosis fungoides presenting as papuloerythroderma of Ofuji. *JEADV Supplement* (2004) *1*, 7.

Érkezett: 2012. 09. 03.

Közlésre elfogadva: 2012. 09. 14.

### **BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

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

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

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu)

## Pemphigus vulgaris, mint az arany kontakt szenzibilizáció Köbner tünete

### Pemphigus vulgaris as Köbner phenomenon of gold hypersensitivity

SAS ANDREA DR., PÓNYAI GYÖRGYI DR., WIKONKÁL NORBERT DR.,  
NÉMETH ILONA, HÁRSING JUDIT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.,  
TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők pemphigus vulgarisban szenvedő 40 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél a kiterjedt szájnyalakahártya tünetek és az alkalmazott fém fogpótlás kontakt Köbner reakció lehetőségét vetették fel. A fogászati allergénekre végzett teszt során az aranyra kialakuló bullosus reakcióból végzett szövettani és IF vizsgálat pemphigus vulgarist igazolt. Az allergén relevanciáját a szájból az arany fogpótlás igazolta. A dekoltázsra és a hajás fejbőr határra lokalizálódó, bullosus tüneteket az arany tartalmú kozmetikum (krém) indukálta.

**Kulcsszavak:**  
pemphigus vulgaris - arany - kontakt  
szenzibilizáció

#### SUMMARY

Authors present a 40-year old woman with pemphigus vulgaris, with extended symptoms on the buccal mucosa. The oral metal prosthesis suggested the possibility of contact Köbner phenomenon. Histological and immunofluorescent investigation of the bullous lesions developing along the site of allergy testing with stomatological allergens have confirmed the diagnosis of PV. Relevance of the allergen positivity was proved by her gold prosthesis in the oral cavity. The bullous lesions in the neckline and at the border of the scalp have been induced by gold containing cosmetics.

**Key words:**  
pemphigus vulgaris - gold - contact  
sensibilisation

Az aranyról, mint kontakt allergénről az 1980-as évek végéig az irodalomban tulajdonképpen csak elszórtan találunk utalásokat. Az arany nem erős allergén, ugyanakkor az utóbbi időben a fogászati beépítése kapcsán széles körben elterjedt, így egyre gyakrabban találkozunk vele elsősorban, mint fogászati fém provokálta szenzibilizációval. Az újabban megjelent arany tartalmú externák expozíciója szintén klinikai tünetekhez vezethet.

#### Esetismertetés

A 40 éves nőbeteg erodált szájnyalakahártya tünetei a buccalis és pharyngealis nyálkahártyán fogínygyulladásal és szűrő torokkaparrással kezdődtek (1., 2. ábra), majd a bal halántékon alakult ki egy 1 cm-es hólyag, illetve a hajás fejbőrön pár vaskos hyperkeratosissal fedett papula volt látható. Később a labia majoron, majd nőgyógyászati vizsgálat során a hüvelyfalán is észleltek erosiókat, később a gát anterior felszínén alakultak ki hólyagok. Parodontológiai Klinikán a torokból vett Tzanck sejt cytologia negatív volt. Steroid externák és antibiotikum, antimycoticum, és aciclovir tartalmú gyógyszerek szedése után folyamata progrediált.

Klinikánkon a lány szájpadról történt szövettani vizsgálat során pemphigus vulgarisra utaló szöveti képet észleltünk, direkt immunfluoreszcens vizsgálata pemphigus vulgarisra jellemző festődést mu-



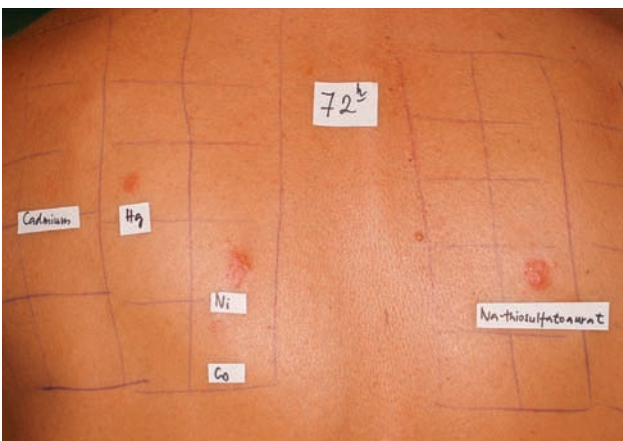
1. ábra

A gingíván észlelt nyálkahártya erosiók



2. ábra

A kemény és a lágy szájpadon fájdalmas erosiók



3. ábra

Az epicutan teszt (brial allergen GmbH) felhelyezés utáni 72 órás értékelése

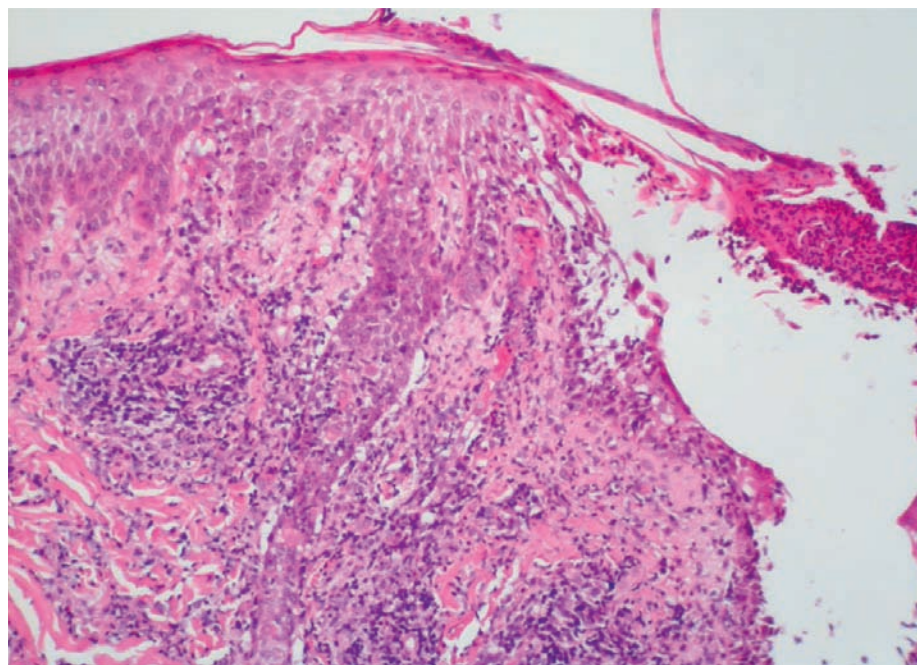


4. ábra

Az arany epicutan próba 7. napos értékelése

tatott, indirekt immunfluoreszcens vizsgálata 1:160 arányban pemphigus vulgaris típusú IgG antitesteket írt le. Gégészeten a garatban erosiokat észleltek intralaryngealis manifesztáció nélkül, gastroenterológiai vizsgálata a nyelőső érintettségét kizárta, helicobacter pylori pozitivitása miatt eradikációban részesült. EMA, mellkas rtg, STD vizsgálat negatív, EBV szerológia során IgG pozitívítás, *M. pneumoniae* IgG pozitívítás, hepatitis B, C szerológia negatív, hasi Uh pedig eltérést nem mutatott.

Kikérdezése során derült fény a tünetek megjelenése előtt fél évvel végzett fogászati beavatkozásra. Mivel a klinikai képet a diszkrét bőrtünetek mellett a kifejezett szájnyalkahártya tünetek dominálták, felvetődött a fogpótlás provokáló szerepe. Epicutan tesztelést végeztünk brial fogászati sorral, mely nikkel, kobalt, kadmium, higany, amalgam és Na-thiosulfatoaurat kontakt szenzibilizációt (3., 4. ábra) igazolt. A hetedik napon az arany provokálta bullosus reakcióból (4. ábra) szövettani (5. ábra) és IF vizsgálat történt, melyek a pemphigus vulgaris diagnózisát igazolták.



5. ábra

A pozitív reakció helyéről vett biopszia szövettani képe



6. ábra

A lágy és kemény szájpad nyálkahártyáján észlelt kiterjedt, helyenként sárgás-fehér lepedékkel fedett erosiók és erythema

A beteg hajhátára, dekoltázsra lokalizálódó bullosus tüneteivel valószínűleg látszik az a feltételezés, hogy ezeket elsősorban az ezeken a testtájakon alkalmazott arany tartalmú krém használata indukálhatta.

Egy hónappal később a pharyngealis szájnyálkahártyán, lágy és kemény szájpadon (6. ábra), mindkét oldali buccalis nyálkahártyán észlelt kiterjedt sárgás-fehér lepedékkel fedett erosiók, erythema és kifejezett gingivitis miatt tüneteinek kezelése céljából osztályos felvétele történt. Szisztémásan elsőként i.v. majd p.o. napi 2 mg/ttk dózisu szteroid, majd egyidejűleg 2x50 mg azathioprin kezelést indítottunk adekvát szupportív és lokális kezelés mellett. Az alkalmazott terápiára a beteg tüneti regressziót mutatott. Majd a szteroid adagjának csökkentése mellett az alsó fogsornál egy új bulla jelentkezett. Az észlelt májenzim emelkedés, hypotensio, palpitatio-érzés miatt az azathioprin terápiát elhagytuk és a kívánt graviditás miatt a cyclophosphamid helyett, a szteroid terápia mellett ciclosporint (3x50 mg) kezdtünk. A további mellékhatások miatt IVIG terápiára térünk át.

### Megbeszélés

Az arany kontakt túlérzékenységet korábban extrém ritkának vélték, újabb vizsgálatokban a patch teszttel vizsgált betegek 6%-10%-nál igazolható (1, 2). Az aranyat gyógyszerként alkalmazzák rheumatoid arthritisben, de adjuváns szerként a pemphigus oris terápia rezisztens eseteiben is (3, 4). Az arany a bőrön, illetve nyálkahártyán provokálhat szemhéj- és kézekzemát, pruritust, lichenoid és maculo-papulosus kiütéseket, urticariát, ritkán erythema nodosumot, alopeciát, exfoliatív dermatitist, stomatitist, mucositist, orális ulcerációkat (1, 3). Közöltek subcornealis pustularis dermatosis-típusú IgA pemphigust és

contact orofaciális granulomatosis is az arany terápiával összefüggésben (5, 6).

Az arany kontakt túlérzékeny esetek száma nő. Erre való hajlamot jelentősen megnöveli az arany fogpótlás, a női nem és a társuló nikkkel és kobalt túlérzékenység (2,7). A fogba beépített, illetve a bőrön hordott arany jelentősége más, mert szolubilitásuk eltérő. Ahhoz, hogy az arany hapténként viselkedjen, ionizálnia kell. A szájban magasabb a hőmérséklet, az arany az élelmiszerek révén különféle aminosavakkal érintkezik, az ötvözetekből arany oldódik ki és fémionok képződnek. Az allergiás reakció kialakulásának esélyét a nyál és a mechanikai irritáció is növeli (6).

Pemphigus vulgaris gyógyszerek, vírusok, és kozmetikumok provokálhatnak. Genetikusan predisponált betegekben az autoantitest választ a kozmetikum okozta krónikus antigén stimuláció triggereli és tartja fenn (8, 9). Esetünkben az arany kontakt túlérzékenység pemphigus vulgaris provokáló szerepét a szájban lévő aranypótlás, a bőrtüneteknél az arany tartalmú kozmetikum használata igazolta.

### IRODALOM

1. Rietschel R. L., Warshaw E. M., Sassequille D. és mtsai: Common contact allergens associated with eyelid dermatitis: data from the North American Contact Dermatitis Group 2003-2004 Study period Dermatitis (2007) 18, 78-81.
2. Svensson A., Möller H., Björkner B. és mtsai: Rheumatoide arthritis, gold therapy, contact allergy and blood cytokines BMC Dermatol online 01. Febr. 2002.
3. Pandya A. G., Dyke C.: Treatment of pemphigus with gold Arch Dermatol (1998) 134, 1104-1107
4. Lange D., Meiss F., Fiedler E. és mtsai: Gold –Effektive Therapie bei Schleimhautläsionen des pemphigus vulgaris Hautarzt online 09. März 2006.
5. Kishimoto K., Iwatsuki K., Akiba H. és mtsai: Subcorneal pustular dermatosis like IgA pemphigus induced by thiol drugs Eur J Dermatol 2001 11:41-44.
6. Lazarov A., Kidron D., Tulchinsky Z., Minkow B.: Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury J. Am Acad Dermatol. (2003) 49, 1117-1120.
7. Fowler J. F., Taylor J. S., Storrs F. J. és mtsai: Gold allergy in North America Am J Cont Dermat (2001) 12, 3-5.
8. Bastuj-Garin S., Turki H., Mokhtar I. és mtsai: Possible relation of tunisian pemphigus with traditional cosmetics: a multicenter case-controll study Am J Epid (2002) 155, 249-256.
9. Scully C., Challacombe S. J.: Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestation and management Crit Rev Oral Biol Med (2002) 13, 397-408.

Érkezett: 2012. 07. 26.

Közlésre elfogadva: 2012. 08. 27.

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

## In memoriam Dr. Ladányi Éva



Dr. Ladányi Éva 1939. január 12-én született Debrecenben. 1957-ben érettségizett a debreceni Csokonai Gimnáziumban kitűnő eredménnyel. Az orvosegyetemre jelentkezett, de nem vették fel, mivel édesapja önálló kisiparos volt. Ezért munka mellett elvégezte a gyógytornászképző tanfolyamot és gyógytornászként dolgozott, előbb az ózdi sebészeti osztályon, majd a debreceni Megyei Tanács Kórház ideggyógyászati osztályán. Végül négy év után, 1961-ben felvételt nyert a Debreceni Orvostudományi Egyetemre. Mint kiváló tanuló, 1963-tól Népköztársasági ösztöndíjban részesült. 1967-ben „summa cum laude” minősítéssel kapott diplomát. 1965-ben házasságot kötött Bertók Lajossal. A házasságból két gyermek született. Nagyobbik fia Bertók Lajos, a tragikus körülmények között, fiatalon elhunyt kiváló képességű, Jászai Mari-díjjal kitüntetett színművész volt. Kisebbik fia Gábor, pszichológiát végzett, két gyermeke van.

1967. október 1-től a Bőrgyógyászati Klinikán dolgozott, 1970-ben szakvizsgázott. Orosz és angol nyelvből rendelkezett középfokú nyelvvizsgával. Évekig gyógyszerfelelősi és tanulmányi felelősi teendőket is ellátott. 1981-ben nevezték ki adjunktusnak.

Tudományos kutatási területe a scleroderma és a kötőszöveti betegségek voltak. E témából védte meg 1989-ben

„A lokalizált scleroderma és kezelése” címmel kandidátusi értekezését. De klinikusként is szívügyének tekintette a sclerodermás betegek gondozását. Számos közleménye jelent meg hazai és külföldi folyóiratokban. Mint oktató, rendszeres előadója volt tudományos és továbbképző konferenciáknak. Tagja volt a Magyar Dermatológiai Társulatnak és a MAKIT-nak, néhány évig az MDT vezetőségének is.

39 évi közalkalmazotti jogviszony után 2002. novemberében vonult nyugdíjba. De ezt követően még évekig rendelt klinikákon, majd 2012. január elejéig, betegségéig a Bőr- és Nemibeteg gondozó Intézetben. Nagy lelkesedéssel és energiával vett részt 2004-ben mestere, Szodoray Lajos professzor úr 100. születésnapjára rendezett emlékülés megszervezésében, majd 2011-ben a szoboravatás előkészületeiben.

Mint ember, rendkívül aktív, vidám és színes egyéniség volt. Tehetsége, kitartása, egészséges életmódja átsegítette élete sok nehézségén, próbatételén. A váratlanul rátört végzetes betegséget hallatlan lelkierővel és önfeleggyelemmel fogadta el, és élete utolsó percéig türelemmel viselte. Így őrizzük emlékét szívünkben, volt kollégái és barátai.

*Prof. Dr. Horkay Irén*



## Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma

### Tagozat:

Dr. Kárpáti Sarolta  
(elnök)  
Dr. Remenyik Éva  
Dr. Liszkay Gabriella


### Tanács:


Dr. Kemény Lajos  
(elnök)  
Dr. Bata-Csörgő  
Zsuzsanna  
Dr. Battyáni Zita  
Dr. Együd Katalin  
Dr. Hunyadi János  
Dr. Juhász István  
Dr. Károlyi  
Zsuzsanna  
Dr. Temesvári  
Erzsébet  
Dr. Wikonkál Norbert

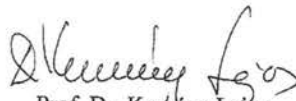
### Szakmai kollégiumi állásfoglalás a tacrolimus helyi kezelésének biztonságáról

1. Ez ideig sem klinikai, sem pre-klinikai adatok nem támasztották alá a tacrolimus helyi kezelés kapcsán feltételezett potenciális rosszindulatú lymphoma és bőr tumor kockázatát (1).
2. Ugyanakkor az atopiás dermatitissel kapcsolatos lymphoma kockázat értelmezése során figyelembe kell venni azt a tényt, hogy a kórkép egyébként is fokozott lymphoma kockázattal társul (2).
3. A szer 6 éves alkalmazása során sem a lymphoma gyakoriság növekedés kockázatát (2), sem a fotocarcinogenezist (3–4) nem igazolták. Ezen mellékhatások kockázatának feltevését a calcineurin inhibitor (tacrolimus) folyamatos orális alkalmazása kapcsán észlelt megnövekedett fotocarcinogenitás kockázata sugallta, melynek megelőzésére a szert ilyen módon használó transzplantált betegeknek UV védelmet tanácsolnak (5).
4. EMA direktíva kötelezte a tacrolimus kenőcsöt gyártó céget arra, hogy levelet juttasson el 2012 tavaszán az Európai Unió valamennyi felírója – hazánkban a bőrgyógyászok és gyermekorvosok – számára, melyben malignanciát potenciális hosszú távú kockázatnak érzékelteti anélkül, hogy ezt bármilyen biztonságot veszélyeztető adattal alátámasztaná. Ugyanakkor a szert alkalmazó orvosoknak a tacrolimus kenőcs jelenlegi használati utasítását nem változtatta meg.
5. Jelenleg nincs tudományos bizonyíték a helyi kezelésben alkalmazott calcineurin inhibitorok eredményezte malignitás megnövekedett kockázatára (6).
6. A szer helyi alkalmazása során figyelembe kell venni azonban, hogy nedvedző illetve erodált bőr felületen vagy a szer okkluzív alkalmazásában a szisztémás hatás lehetőségének kockázata megnő (1)

2012. október 2.

  
Prof. Dr. Kárpáti Sarolta  
Tagozati Elnöke

  
Prof. Dr. Remenyik Éva  
Tagozati Tag

  
Prof. Dr. Kemény Lajos  
Tanács Elnöke

1. Guidelines: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. JADV 2012 26, 1045–1060
2. Arrelano Wentworth C.E., Arana A., Fernandez C., Paul C. F.: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2007, 127, 808–816
3. Margolis D. J., Hoffstad O., Bilker W.: Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology 2007, 214, 289–295
4. Ring J., Baker J., Behrendt H et al.: Review of the potential photocarcinogenicity of topical inhibitors. J Eur Acad Dermatol Venerol 2005 19, 663–671
5. Reitamo S., Rustin., Ruzicka T et al.: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002, 109, 547–555
6. Thaci D. Salgo R.: Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: Facts and Controversies. Clin Dermatol 2010 28, 52–56

Prof. Dr. Kárpáti Sarolta  
Semmelweis Egyetem ÁOK  
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
H-1085 Budapest, Mária utca 41.  
Tel.: 1/266-0471  
Fax: 1/267-6974  
E-mail: szakkoll@bor.sote.hu

## HAZAI HÍREK

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztőbizottsága a lap  
**2011. évi Nívódíját** az alábbi közleményeknek ítélte:

### Legjobb összefoglaló munka:

*Kovács László András dr., Péter Iván dr., Szász Orsolya dr., Kálmán Imre dr., Pytel Ákos dr.,  
 Beöthe Tamás dr., Schneider Imre dr., Battyáni Zita dr.:*

Penisre lokalizálódó malignus bőrfolyamatok differenciáldiagnosztikája (87. évf. 2011/2. szám 49-55.)

### Legjobb kazuisztika:

*Kuzmanovszki Daniella dr., Wikonkál Norbert dr., Szigeti Ágnes dr., Kárpáti Sarolta dr.:*  
 Coloncarcinómával társult dermatomyositis (87. évf. 2011/2. szám 57-60.)

### Legjobb kísérletes munka:

*Herédi Emese dr., Csordás Anikó dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.:*

Komorbidityások psoriasisban: saját eredmények és irodalmi áttekintés (87. évf. 2011/5. szám 143-148.)

### Legjobb terápiás közlemény:

*Bata Zsuzsanna dr.:*

Szekvenciális terápia a mometasone furoát+szalicilsav és a mometasone fuoráttal: újabb lehetőség a pikkelysömör helyi kezelésében (87. évf. 2011/2. szám 65-68.)

## HAZAI HÍREK

2012. augusztus 24-én a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán a „Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, valamint a klinika munkatársai Földvári professzor úr születésnapjának évfordulóján ünnepséget tartottak.

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

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

Az alapítvány díját 2012-ben *Dr. Hidvégi Bernadett* klinikai adjunktus kapta meg.



Prof. Dr. Kárpáti Sarolta és  
 Dr. Hidvégi Bernadett

*Dr. Temesvári Erzsébet*  
 egyetemi tanár, kuratóriumi elnök

## KÖNYVISMERTETÉS

Murad Alam, Hayes B. Gladstone, Rebecca C. Tung:  
**COSMETIC DERMATOLOGY**  
 ISBN 978-0-7020-3143-4  
 ELSEVIER SANDERS 2009

A 2009-ben kiadott tankönyv 270 oldalon, számos színes ábrával és fotóval illusztrálva felöleli az esztétikai bőrgyógyászat minden ágát. A legalapvetőbb beavatkozásoktól kezdve a legmodernebb eljárásokig részletesen, didaktikusan veszi végig azokat a gyakorlati megoldásokat, amik egy jó szemlélethez, és szakmailag megalapozott esztétikai-kozmetológiai profil felépítéséhez szükségesek.

A könyv első fejezete az esztétikai beteg megközelítésével, megértésével kezd. Az első konzultáció legfontosabb mozzanatait veszi végig, a fotó dokumentációval, és a beleegyező nyilatkozattal együtt.

A második fejezet a bőrtípusnak, és bőrproblémának megfelelően kiválasztott kozmetikumokkal (cosmeceuticals) foglalkozik. Hatóanyagok, ill. hatásmechanizmus szerinti osztályozásban megismerkedhetünk a bőr tisztításra, hidratálására, a fény okozta öregedés vagy a pigmentációs rendellenességek kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel, vagy növényi hatóanyagokkal, növekedési faktórokkal, hormonokkal, peptidekkel és proteinekkel.

A harmadik fejezet a botulinum toxin kozmetikai használatát részletezi. A farmakodinamikai hatás mellett az egyes toxin típusok hatását is összehasonlítja, hígítási és tárolási útmutatókkal együtt. A részletezett kezelési területek részletezésénél a jelenleg off label alkalmazásokat is anatómiai rajzokkal kiegészítve tárgyalja a fejezet. Az injekciós pontok ismertetésén túl a pontos dozírozás, és a mellékhatásként fellépő nem kívánt izomtónus változások kezelése is segítségünkre lehet.

A könyv negyedik fejezetében a piacon lévő volumenpótlási lehetőségek kerülnek részletezésre. Az injekciós technikákat minden egyes terméknél megosztják az olvasókkal, alternatív kombinációkat is felajánlva a különböző anatómiai helyeken. A leggyakoribb mellékhatások algoritmus szerinti ellátása szintén összefoglalva olvasható.

A kémiai hámlasztást az ötödik fejezet tárgyalja. A hámlasztás előtti tennivalók, a betegek felvilágosítása után, az egyes – felületes, ill. mély – kémiai hámlasztások technikáját mutatják be a szerzők, következőket fotódokumentációval is alátámasztva.

A könyv 6., 7., 8. és 9. fejezete a gépi beavatkozásokról szól. A vasculáris és pigment lézerek, az ablatív és nonablatív beavatkozások felsorolásánál külön hangsúlyt fektettek a gyakorlati részletekre: az elő- és utókezelésre, ill. a különböző indikációban és különböző anatómiai helyen megválasztható energiatarományokra. A pontos fotódokumentáció a kezelések menetét, ill. az összes lehetséges és várható mellékhatást/szövődményt bemutatja, ami segít a saját beteganyag megfelelő vezetésében is.

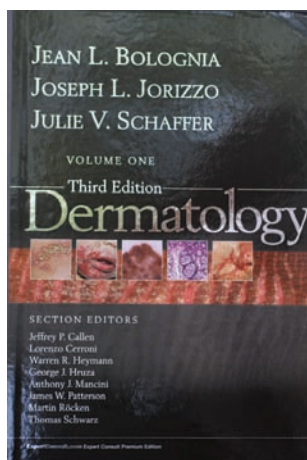
A könyv utolsó három fejezete (haj transzplantáció, zsírszívás és mini lifting megoldások) szintén nagyon részletes, és demonstratív, de hazai tekintetben, bőrgyógyászoknak inkább csak érdekességként olvasható.

Összességben mind kezdőknek, mind haladó kozmetológusoknak nagyon hasznos, gyakorlatias és a hétköznapokban kitűnően alkalmazható tankönyv, amelynek külön előnye az online – kóddal bizto-

sított – hozzáférés, power point előadásokkal, és külön képgalériával (<http://www.requisitesindermatology.com/cosmetic-dermatology.php>).

Pónyai Katinka dr.

Ed: Bologna J. L., Jorizzo J. L., Schaffer J. V.:  
**DERMATOLOGY-THIRD EDITION**  
 ISBN: 9780723435716  
 Ebook ISBN: 9780702051821  
 ELSEVIER SAUNDERS 2012



A 2003 és 2007-es kiadást követően ez évben megjelent összefoglaló szakmai kiadvány két kötetben, 22 fejezetben tömörítve foglalja össze a bőrgyógyászati kórképek patológiáját, klinikumát és az aktuális tudásanyagának megfelelő terápiás lehetőségeit.

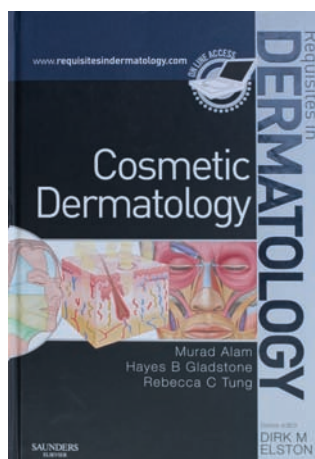
A vizualizációra koncentrált interpretációs variációk különös hangsúly fektetnek a szakma alapját adó vizuális tanulásra. A fejezetekben a pontos klinikai dokumentációk mellett demonstratív szövettani, immunhisztokémiai dokumentációkat találunk. A kórképek patológiai összefüggéseit könnyen értelmezhető ábrák foglalják össze, praktikus megközelítést adva a megfelelő terápia beállításához szükséges differenciáldiagnózisok felállítására.

A bevezető fejezetekben a bőr anatómiai, molekulárbiológiai jellemzőit, valamint immunológiai funkcióit értelmezik, továbbá a pruritus, a papulosquamosus kórképek, ekzémás megbetegedések, valamint az urticaria, erythemás és papulosus, vesiculobullösus kórképek következnek. A további fejezetekben az autoimmun kórképek, metabolikus megbetegedések, pigment eltérések, valamint haj, köröm és nyálkahártya betegségek olvashatók. Sajátos megközelítésben találkozunk a genodermatológiai fejezet kórképeivel.

A könyv második kötetében olvashatók az infekciós kórképek, környezeti ártalmak (UV, fotodermatológiai kórképek, gyógyszer mellékhatások, abuzusok), valamint a Langerhans sejtek, makrofágok kiváltotta kórképek, a kötőszöveti, zsírszövet betegségek, valamint a vasculitisek és a bőrtumorok. E kötet további fejezetei a modernnek tekinthető terápiás lehetőségek, köztük a fizikai, sebészeti, valamint a kozmetológiai sebészeti beavatkozások szerint csoportosítottak.

A könyv szerkesztői kiadványukat „szakértő kollégaként” ajánlják, „akinek” segítségét – a napi szakmai rutinban – napi, heti rendszerességgel lehet igénybe venni.

Temesvári Erzsébet dr.



## Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

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

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

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

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím, Például: Szerző Neve<sup>1</sup>
- Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi- és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország<sup>1</sup>;
- [levelezoszerzo.neve@email.hu](mailto:levelezoszerzo.neve@email.hu)
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttamozza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával írójának 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 húzódnak 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 ábraalírást külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülése a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

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

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

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratot elektronikus úton (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 újragépettés, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

*Szerkesztőség címe:  
1085 Budapest, Mária u. 41.*