

371

Szász Orsolya dr., Horváth Gábor dr., Kádár Zsolt dr., Szepes Éva dr.,
Laczó Andrea dr., Varjú Cecília dr., Gaál Valéria dr., Battyáni Zita dr.

Szeronegatív spondylarthritis acne inversával és scleritissel társulva (SAPHO szindróma)



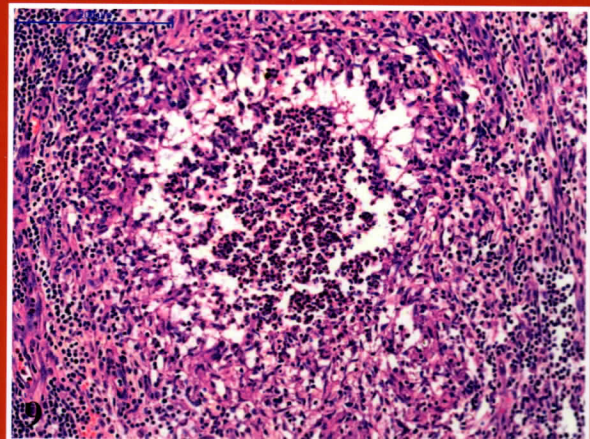
2. ábra
Axillában hegesezés



6. ábra
Műtét utáni állapot nedvezés nélkül



5. ábra
Kisízületi arthritis jelei a kezeken



9. ábra
Abscedáló granuloma (HE 40x)

Dy

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

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. Várkonyi Viktória dr.

TARTALOM

86. évf. 2010. 1. szám

Herédi Emese dr., Emri Gabriella dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.:
Új szerepben a D-vitamin 3

KAZUISZTIKA

Fekete Gyula László dr., Alexandru Oanta dr., Marius Irinrie dr., Fekete Júlia Edit dr.:
Graves betegen jelentkező EMO vagy Diamond szindróma – esetbemutás 8

Rausch Ágota dr.:
Launois-Bensaude adenolipomatosis és psoriasis vulgaris társulása 11

*Szász Orsolya dr., Horváth Gábor dr., Kádár Zsolt dr., Szepes Éva dr., Laczó Andrea dr.,
Varjú Cecília dr., Gaál Valéria dr., Battyáni Zita dr.:*
Szeronegatív spondylarthritiss acné inversával és scleritissel társulva (SAPHO szindróma) 14

Halmy Klára dr., Juhász Ágnes dr., Bálint Ágnes dr.:
A nem dermatophyton penészgombák előfordulása onychomycosisban 18

Soós Gyöngyvér dr., Temesvári Erzsébet dr.:
Lokális corticosteroid terápia biztonsága 22

Varga Gabriella dr., Ládi Éva dr.:
In memoriam Dr. Kelemen Zsigmond 27

Könyvismertetés 28

Kongresszusi naptár 32

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

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

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	V. Várkonyi MD

CONTENTS

Vol. 86. N° 1. 2010.

Emese Herédi, Gabriella Emri, Éva Remenyik, Andrea Szegedi:

Novelties in the role of vitamin D 3

CASE REPORTS

Gyula László Fekete, Alexandru Oanta, Marius Irimie, Júlia Edit Fekete:

The presence of EMO or Diamond syndrome on a patient with Graves disease – case report 8

Ágota Rausch:

Launois-Bensaude adenolipomatosis associated with psoriasis vulgaris 11

Orsolya Szász, Gábor Horváth, Zsolt Kádár, Éva Szepes, Andrea Laczó,

Cecília Varjú, Valéria Gaál, Zita Battyáni:

Seronegative spondylarthritis with acne inversa and scleritis (SAPHO syndrome) 14

Klára Halmy, Ágnes Juhász, Ágnes Bálint:

Occurrence of non — dermatophytic moulds in onychomycosis 18

Gyöngyvér Soós, Erzsébet Temesvári:

Safety of topical corticosteroid therapy 22

Gabriella Varga, Éva Ládi:

In memoriam Dr. Kelemen Zsigmond 27

Book reviews 28

Congress calendar 32

*Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)*

Új szerepben a D-vitamin Novelties in the role of vitamin D

HERÉDI EMESE DR., EMRI GABRIELLA DR., REMENYIK ÉVA DR., SZEGEDI ANDREA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évek kutatásai alapján a D-vitamin kalcium- és foszfor anyagcserében betöltött szerepén túl újabb, szereteágazó hatásai váltak ismertté, melyeket összefoglalóan nem kalcaemiás hatásoknak nevezünk. Újabb vizsgálatok kimutatták, hogy a D vitamin nélkülözhetetlen mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer megfelelő működéséhez és a vitaminhiány kóros szerepe több autoimmun megbetegedés hátterében is felmerül. Epidemiológiai és kísérletes adatok alapján a D vitaminhiány többféle tumoros megbetegedés kialakulásához is hozzájárulhat, emellett növelheti a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát.

Az újabb kutatási eredmények alapján a jelenleg általánosan elfogadottnál magasabb D-vitamin bevitel és magasabb aktív hormon plazmakoncentráció elérése javasolt a vitamin nem kalcaemiás hatásainak optimalizálása szempontjából, azonban ennek mértékéről konszenzus még nem született. Vitaminhiány esetén a pótlás lehetséges formái (napozás vagy per os szupplementáció) közül a megnövelt ultraibolya sugárzás nagyobb karcinogén rizikója miatt inkább a per os vitaminbevitel javasolt.

Kulcsszavak:
D-vitamin - immunmoduláció -
psoriasis - malignoma - UV-sugárzás

SUMMARY

Beyond the traditional roles of vitamin D in the metabolism of calcium and phosphorus new, widespread effects (named for non-calcaemic effects) have also been identified in the last years. According to recent publications vitamin D is crucial in the function of both the innate and acquired immunosystem and the pathophysiological role of vitamin D deficiency in the background of certain autoimmune diseases has been suggested. Several epidemiologic and experimental studies raised the possible contribution of vitamin D deficiency in the evolution of several malignomas and cardiovascular diseases as well.

Based on these recent results higher vitamin intake and higher serum concentration of active metabolite is required to optimize non-calcaemic effects of vitamin D, however defining exact doses is under further investigations. In case of vitamin deficiency two options are for supplementation: sunbathing and per os vitamin intake, but due to the higher carcinogenic risk of increased ultraviolet radiation vitamin supplementation is rather recommended orally.

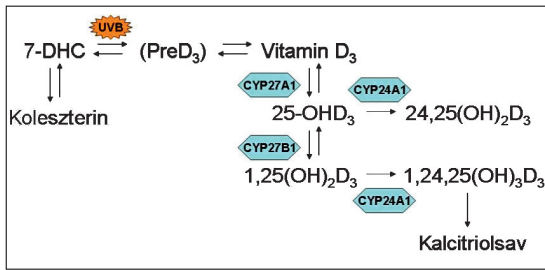
Key words:
vitamin D - immunmodulation -
psoriasis - malignancy - UV-radiation

A D vitamint a XX. század második felének kutatási eredményei alapján ma már nem a vitaminok közé soroljuk, hanem prohormonnak (D-hormon) tekintjük, ugyanis megfelelő körülmények között felnőttkorban a szervezet elegendő mennyiségben szintetizálja, másrészt nem kofaktora egyetlen enzimnek sem. Az utóbbi években a kalcium- és foszforháztartásban betöltött szerepén túl számos új – immunmoduláns, tumorellenés, kardiovaszkuláris – hatására is fény derült. A D-vitamin élettani és kóreltani hatásairól rendelkezésünkre álló bővülő ismeretek miatt egyre újabb és újabb ajánlások látnak napvilágot a szervezet napi D-vitamin szükségletének meghatározására.

Újdonságok a D-vitamin és a bőr kapcsolatában

A szervezet D-vitamin szükségletének hozzávetőleg 90%-át a bőr szintetizálja. A folyamat során a keratinocyták

sejtmembránjában elhelyezkedő 7-dehidrokoleszterol az UVB fény hatására previtaminná alakul, majd izomerizáció során, hő hatására jön létre a D3 vitamin (1). A kerin- gésbe jutó D3 vitamin a májban egy cytochrom P-450 izoenzim (CYP27A1) hatására 25-OH-kolekalciferollá [(25-(OH)-D3 vitamin)] alakul. A szervezet D-vitamin el- látottságának markere a sérum 25-(OH)-D3 vitamin szintje, mivel ez tükrözi a táplálékkal bejutó, illetve a bőr- ben képződött D vitamin együttes mennyiségét. Ezt köve- tően a D-vitamin kötőfehérje segítségével a vesébe jut, ahol a szükségletnek megfelelően az 1-alfa hidroxiláz (CYP27B1) enzim hatására alakul át aktív metabolitá, 1,25(OH)₂-kolekalciferollá [(1,25-(OH)₂-D3 vitamin)] (2) (1. ábra). Újabb kutatási eredmények szerint a bőr nem csupán a D3 vitamin előállítására, hanem annak az előbb említett, májban és vesében lezajló aktiválására is képes, mivel önmagában is rendelkezik a biológiailag ak- tív D3 vitamin előállításához szükséges enzimekkel



1. ábra

D-vitamin képződése

(CYP27A1, CYP27B1). Ezt a két enzimatis lépést a megfigyelések szerint más sejtek (sebcyták, macrophagok, tumorsejtek) is képesek végrehajtani (3). A biológiai- lag aktív D3 vitamin hatására a D-vitamin receptor (VDR) aktivációja, a retinoid-X receptorral (RXR) történő heterodimerizációja és sejtmagba történő transzlokációja következik be. Az RXR-VDR heterodimerek a sejtmagban a "D3-vitamin-response-elements" (VDRE) génszakaszokhoz való kötődésük által közel 200 célgén működését befolyásolják (5, 6).

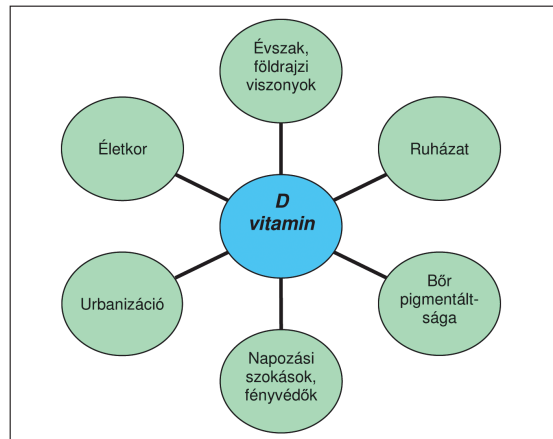
A bőr vonatkozásában a keratinocyták nem csupán a D-vitamin képzésére és aktiválására képesek, hanem egyben a vitamin célsejtjei is, hiszen rendelkeznek a megfelelő D vitamin receptorral. Ennek eredményeként a bőrben loká- lisan képződött D3 vitamin autocrin és paracrin módon egyaránt befolyásolja az itt található keratinocyták, sebcy- ták, macrophagok működését, elsősorban a proliferáció és differenciálódás szabályozása révén (3). A legújabb adatok szerint a megfelelő D-vitamin ellátottság elen- detlen ahhoz is, hogy a bőr sejtjei a veszületett im- munválasz részeként bakteriális fertőzések esetén elegendő antimikrobiális peptidet termeljenek. Ez az elmélet alá- támasztja azt a régi megfigyelést, hogy a bőr tuberkuloti- kus fertőzéseit a napsugárzás, illetve a fényterápia jelentő- sen javítja (11, 12) (1. táblázat).

1. D- vitamin képzés (egyedülálló)
2. D- vitamin aktiválás
3. D-vitamin receptor – autokrin/paracrin hatás
4. Antimikrobiális peptid termelés

1. táblázat

A D-vitamin és a bőr kapcsolata

A bőrünket érő UV expozíció mértékét megszabja az Egyenlítőtl való távolság, a viselt ruházat, a szabadban töltött órák száma, befolyásolja a légszennyezettség, a légkör ózonrétegének aktuális vastagsága. Nem régóta tudott, hogy a bőr D-vitamin termelését befolyásolja a bőr pigmentáltsága, a bőr öregedése és a fényvédő externák használata is (2). A IV-es, V-ös és VI-os bőrtípusú populá- ciónak a leginkább hajlamos D-vitaminhiány kialakulására, valószínűleg azért, mert a bőr melanin tartalma abszor- beálja a vitaminszintézis szempontjából jelentős UVB su- gárzást. Ugyanolyan mértékű UVB expozíció után I-II-es



2. ábra

A D-vitamin képződését befolyásoló tényezők

bőrtípus esetén jelentősen nagyobb mennyiségben képző- dik D-vitamin, mint IV-VI bőrtípus esetén. Az öregedéssel csökken a D-vitamin előanyagának számító 7-dehidrokoleszterol szintje a sejtmembránban (2. ábra).

D vitamin és a psoriasis

A legelső klinikai megfigyelés, melyben osteoporosisos beteg 1-alfa-hydroxyvitaminnal történő kezelése a kísérő psoriasis jelentős javulását eredményezte vezetett el a VDR-ligandok alkalmazásához psoriasisban. A VDR analó- gok csökkentik a keratinocyták proliferációs aktivitását, fo- kozzák a sejtek terminális differenciálódását, emellett csök- kentik az IL-6 és IL-8 expresszióját, növelik az IL-10 re- ceptor szintjét és további immunmoduláns hatással rendel- keznek a T-és dendritikus sejtek szintjén (5). A VDR ligan- dok, így a lokálisan alkalmazott calcitriol és a calcipotriol főleg enyhe és közepesen súlyos psoriasisban javasoltak. A calcipotriol, mely egy szintetikus 1,25-(OH)₂-D3 vitamin analóg gyorsan metabolizálódik a szervezetben, emellett 100-200x kisebb a kalcium anyagcserére kifejtett hatása az 1,25-(OH)₂-D3 vitaminhoz viszonyítva. Több tanulmány bizonyította hatékonyságát psoriasis vulgarisban (10).

D-vitamin szerepe az immunrendszer működésében

A D vitamin hatásai közül hagyományosan a kalcium és foszfor anyagcserében és a csontszövet felépítésében be- töltött szerepe ismert leginkább. Újabb eredmények alap- ján azonban a D-vitamin sejtmagbéli receptora a csonton, vesén, bélrendszeren és mellékpajzsmirigyen kívül egyéb szövetekben is megtalálható, az ezekre kifejtett hatásait összefoglalóan nem kalcaemiás hatásoknak nevezzük. Ma már tudjuk, hogy a D-vitamin szerepet játszik a sejtproli- feráció, sejtérés szabályozásában és immunmoduláns ha- tással is rendelkezik. Patofiziológiai szerepét tekintve pél- dául az aktivált T és B lymphocitákban, rheumatoid arth- ritises betegek synoviasejtjeiben és macrophagjaiban, Ka-

posi sarcoma, prosztatata-, emlő-, és vastagbél carcinoma sejtjeiben is nagyobb mennyiségben van jelen a VDR protein a normál sejtekhez viszonyítva. Ennek okát, szerepét jelenleg is vizsgálják, de úgy tűnik, hogy a VDR ligandok befolyásolhatják ezen betegségek kimenetelét is.

A D-vitamin immunmoduláns hatása a veleszületett és a szerzett immunrendszert egyaránt érinti. Fokozza a macrophagok kemotaxisát és fagocita funkcióját, amely a D vitamin antitumor és antimikrobiális hatásához járul hozzá (7). Humán keratinocytákban, monocytákban, neutrophilekben indukálja az antimikrobiális peptid gének (alfa- és béta defensin, cathelicidin) expresszióját. A Toll-like receptorok aktivációja fokozza a VDR és az 1-alfa hidroxiláz szintjét a macrophagokban és a keratinocytákban, mely D3 vitamin jelenlétében tovább növeli az imént már említett cathelicidinek termelődését. Ezek a peptidok fontos szerepet töltenek be az intracelluláris kórokozók, pl.: Mycobacterium elpusztításában. Afroamerikaiakon végzett epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy fokozott fogékonyságuk a tuberkulózisra alacsonyabb szérumban 25-(OH)-D3 vitamin szinttel társul (3, 11).

Általánosságban elmondható, hogy a D vitamin a veleszületett immunrendszer működését serkenti, ezzel ellenében a szerzett immunválasz működését inkább visszafogja. Gátolja például a T_{H1} lymphocyták proliferációját és citokin szekrécióját. A IFN-gamma és az IL-2 szintjének következményes csökkenése gátolja az antigén prezentációt, T lymphocyták aktivációt és proliferációt, egyúttal a T helper 2 irányba történő differenciálódást segíti elő (14).

Fokozza továbbá a tolerogén dendritikus sejtek és regulatorikus (CD4+ CD25+) T lymphocyták számát és gátolja az antigén specifikus T sejt aktivációt (7, 14).

A fenti immunológiai hatások alapján érthetőek azon epidemiológiai megfigyelések, melyek kapcsolatot írnak le a D-vitamin ellátottság és bizonyos autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága között. A sclerosis multiplex állatkísérletes modelljében a D-vitamin pótlás nemcsak megelőzte a betegség kialakulását, hanem a már kialakult kórkép javulását is eredményezte, a háttérben feltételezhetően az autoreaktív T-helper 1 sejtek gátlása állhat (4, 5). Újszülöttek D-vitamin hiánya növeli az I-es típusú diabetes kialakulásának valószínűségét, illetve experimentális modellben a D-vitamin hiány felgyorsította a cukorbetegség kialakulását (5). Ezen kívül a szisztémás lupus erythematosus, a rheumatoid arthritis, illetve gyulladáscsökkentő bélbetegségek pathomechanizmusában is felvetődik a D3 vitaminhiány kóros szerepe (4).

A D-vitamin tumorelles hatásai

Az utóbbi években több mint 50 tanulmány vizsgálta, hogy a szervezet D-vitamin ellátottsága hogyan befolyásolja egyes malignomák előfordulási gyakoriságát. Ezek döntően epidemiológiai vizsgálatok voltak, melyek pozitív kapcsolatot találtak a megfelelő D-vitamin ellátottság és egyes rákos megbetegedések alacsonyabb incidenciája között, felvetve ezen betegségekben a D-vitamin pro-

tektív szerepét. Elsősorban a colon-, emlő-, prosztatata- és ovarium carcinomák előfordulási gyakorisága volt alacsonyabb megfelelő vitaminellátottság mellett (8). Prospektív vizsgálatok is történtek, melyek szerint a napi 400-600 NE D-vitamin per os szupplementációban részesülő betegek körében alacsonyabb volt a fenti malignomák előfordulási gyakorisága a kontroll csoportokhoz képest (8).

A tumorelles hatás magyarázatául szolgálhat, hogy D-vitamin receptorok tumorsejtben is kimutathatók, emellett laboratóriumi vizsgálatokban a D-vitamin egészséges és rákos sejteken egyaránt csökkentette a sejtproliferációt és elősegítette a differenciációt. Előrehaladott prosztatarák esetében figyelték meg, hogy a D-vitamin érzékenyítette a tumorsejteket a kemoterápiás kezeléssel szemben (5). Ugyanakkor egy a közelmúltban megjelent nagy betegszámú vizsgálat eredményei szerint a colorectális carcinomában szenvedő betegek körében a feltételezett alacsonyabb kumulatív napfényexpozíció ellenére a non-melanoma típusú bőrtumorok incidenciája nem csökkent, illetve a prostata-és emlőtumorok incidenciája nem növekedett (9).

Fontos azonban megemlíteni, hogy az itt felsorolt eredmények ellenére a D-vitamin még nem általánosan elfogadott szer a rákos megbetegedések megelőzésére. A vizsgálatok nagy része ugyanis epidemiológiai jellegű, mely fokozott UV expozíciójú régiókban élő emberek alacsonyabb tumorincidenciáját írja le, azonban kauzalitást nem jelent, ugyanis nem veszi például figyelembe az eltérő populációk genetikai, kulturális és életmódbeli különbségeit (4).

A D-vitamin kardiovaszkuláris hatásai

Epidemiológiai tanulmányokban az alacsony mértékű UV expozíció és az ezzel összefüggésben álló alacsonyabb szérumban 25-OH D-vitamin szint magasabb vérnyomásértékekkel társult. Ezzel összhangban ismert, hogy az Egyenlítő felől északra haladva fokozatosan nő a hypertonia és más kardiovaszkuláris betegségek előfordulási gyakorisága. Állatkísérletekben ugyanakkor VDR knockout egereket vizsgálva a vesékben fokozott renin termelést és magasabb keringő angiotensin II szintet figyeltek meg, mely következményesen hypertoniához és szívizomhypertrophiához vezetett (5, 8).

Ezen megfigyelések alapján prospektív vizsgálatok is történtek hypertoniás betegeken, akiknél a fokozott UVB expozíció a keringő 25-OH D-vitamin szint növekedéséhez és ehhez társuló vérnyomáscsökkenéshez vezetett (8).

D-vitamin szükséglet

Nincs egyértelmű állásfoglalás a 25-(OH)-D3 vitamin normál plazmakoncentrációját illetően, de általánosságban 20 ng/ml alatt beszélünk vitaminhiányról, a 20-30 ng/ml koncentrációt pedig experimentális adatok alapján relatív vitaminhiányos állapotnak tekinthetjük. Hagyo-

mányosan a 30 ng/ml feletti vitamin koncentráció az elégséges, 150 ng/ml felett pedig intoxikációról beszélünk (8). Újabb adatok szerint azonban az optimális D-vitamin plazmakoncentráció a ma általánosan elfogadottnál lényegesen magasabb, sőt egyes szakértők a jelenleg hivatalos maximális napi dózis (2000 NE) feletti bevitt látnának szükségesnek a megfelelő D-vitamin ellátottság eléréséhez (3, 15). De ha csak a hagyományos koncentráció értékeket vesszük alapul, világszerte közel egy milliárd ember tekinthető elégtelenül ellátottnak (8). Az amerikai és európai idős lakosság 40 vagy egyes tanulmányok szerint akár közel 100%-a is relatíve vitaminhiányos. Hazánkban az irodalmi adatok alapján a 60 év feletti felnőttek harmada vitaminhiányos (17). Általánosságban D-vitamin hiányra hajlamosíthat a gyermekkor, a terhesség, a szoptatás, a vallási előírásoknak megfelelő ruhaviselet (pl.: burka), földrajzi tényezők, idős kor, a fokozottan pigmentált bőr és a napozási szokások, beleértve a fényvédők használatát is.

A szervezet D-vitamin raktára pótlás nélkül 2-3 hónap elteltével kezd kimerülni (17). A D-vitamin szükségletét biztosítani lehet a bőrben képződő previtamin termelődésének fokozása illetve per os bevitel révén is, azonban vita tárgya ma is, hogy melyik módot részesítsük előnyben. Bizonyos orvosszakmák inkább a fényexpozíció fokozását javasolják a napozás „ésszerű” élvezete illetve a szolárium használata révén. Kísérletes eredmények alapján fürdőruhában a minimális erythema dózis (MED) elérése kb. 20.000 NE D-vitamin per os bevitelével egyenértékű (1NE = 25ng). A ruházkodási szokásokat is figyelembe véve áprilistól szeptemberig napi fél óra szabadban tartózkodás elegendő napi 1000NE D3 vitamin képződéséhez (3, 15), melyet hazai adatok is alátámasztanak (17). Ugyanakkor a napozás során a bőr D vitamin szintetiáló képessége rövid idő alatt eléri maximumát és a további UV sugárzás hatására a képződött előanyagok lebomlása következik be, emiatt nem lehetséges intoxikáció. Ez azért lényeges, mert a bőrt érő napsugárzás, azon belül is éppen a D-vitamin szintéziséért felelős UVB sugárzás fontos kóroki tényező a non-melanoma bőrtumorok kialakulásában, sőt az intermittáló nagy dózisu UV sugárzásnak szerepet tulajdonítanak a melanoma malignum patogenezisében is. Ez azt jelenti, hogy a napozás mértékének fokozásával aránytalanul nő a daganatképződés rizikója miközben a D vitamin ellátottság már nem fokozódik.

Ugyanakkor az UV-sugárzás növelése nem megoldható a téli hónapokban a megfelelő D vitamin szint biztosítására az alacsony UVB erősség miatt. A szolárium UVA sugárzása a D vitamin képződésben nem hatékony. Ezért ezekben a hónapokban egyértelműen a per os bevitel fokozására kell törekedni.

Továbbá éppen azon népcsoportok (európai, észak-amerikai, I-II-es bőrtípusú fiatalok) esetében a legnagyobb az UV sugárzás karcinogén hatása, akik feltehetően bőrtípusuk miatt is legkevésbé hajlamosak vita-

Forrás	D-vitamin tartalom (NE)
Természetes források	
Tengeri halak	300-600/100gramm
Tojássárgája	20/db
Fényhatás	3000/MEDx0,5
Dúsított élelmiszerek	
Margarin	430/100gramm
Gabonapehely	100/1 adag
Étrendkiegészítők	
<i>Vénykötelesek</i>	
Colecalciferol tbl.	1.000/tbl.
Colecalciferol olaj	20000/ml
<i>Nem vénykötelesek</i>	
Multivitaminok (D2 vagy D3)	400/nap

2. táblázat
D-vitamin források

minhiányra (12). A nyári hónapokra visszatérve a fényvédők D-vitamin háztartást befolyásoló szerepe nem egyértelműen bizonyított. Használatuk az utóbbi évtizedekben vált széleskörűen elfogadottá, de a felmérések szerint az átlagpopuláció csak alkalmankénti, kifejezett napfényhatás előtt alkalmazza, akkor is az ajánlottnál kevesebb mennyiséggel és gyakorisággal. Összességében elmondható, hogy a fényvédők használata nem befolyásolja a D-vitamin ellátottságot, kivéve például a transzplantáción átesett, bőrdaganatokra hajlamos, vagy súlyos fotodermatitisban szenvedő, fényvédelmet szigorúan alkalmazó betegek esetében (18).

A fent említetteknek megfelelően a bőrgyógyász szakma a per os pótlást javasolja a diéta adta lehetőségek illetve az étrendkiegészítők, gyógyhatású készítmények révén (4, 12, 16). D3 vitamint például a lazac, tonhal, tőkehal, tojássárgája tartalmazza nagyobb mennyiségben, emellett a növényi eredetű D2 vitamint tartalmazó élelmiszerek is közel hasonló biológiai hasznosulást biztosítanak (2. táblázat). A per os pótlás hatását vizsgáló nagyobb tanulmányokban osteoporosis prevenciójára a napi 800 NE körüli adagok preventív hatását figyelték meg a fraktúrák megelőzésében, a napi 400 NE hatását vizsgáló tanulmányok negatív eredménnyel zárultak. A bevitt napi dózis NE-ben mért értékének helyes megválasztásán túl fontos, hogy megfelelő mértékben növekedjen a plazma 25-(OH)-D3 vitaminszintje. A colon-, prosztata carcinomák megelőzésére kedvező eredménye-

GYEREKEK	
Anyatejes csecsemő	400 NE/nap D3
Nem megfelelő fényhatás/diétahiba (1-18év)	400-1.000 NE/nap D3
FELNŐTTEK	
Nem megfelelő fényhatás/diétahiba, 50 év feletti életkor	800-1.000 NE/nap D3
Terhes vagy szoptató	1.000-2.000 NE/nap D3
Malabsorptio	50.000/hét D2
Obesitás/nephrosos	1.000-2.000 NE/nap D3
Granulomatosis megbetegedések, egyes lymphomák	400 NE/nap D3

3. táblázat
Profilaktikus D-vitamin kezelés vitaminhiányra hajlamosító betegségek esetén

ket kaptak a kisebb (napi 400 NE) adagok bevétele során is, azonban a 25-(OH)-D3 vitamin szérumszintjének monitorozása ebben az esetben is kiemelkedően fontos (12, 15).

Újabb szakértői vélemények szerint legalább napi 1000 NE D-vitamin bevétele lenne szükséges a tumor ellenes hatás maximalizálásához is (3), azonban ilyen magas dózissal klinikai vizsgálatok még nem történtek.

Összefoglalás

A D-vitaminról alkotott ismereteink az utóbbi időben számottevően gyarapodtak és a korábban csak a csont-és kalcium anyagcserére korlátozódó szerepkör jelentősen kibővült: ismertté vált széleskörű immunmoduláns, valamint tumorszuppresszív hatása, vizsgálják a kardiovaszkuláris rendszer működésében betöltött szerepét. A D-vitamin nem kalcaemiás hatásainak megismerésével a korábban megfogalmazott ajánlásokkal szemben ma már nagyobb bevitt, magasabb szérumszint elérését javasolják, ennek mértékére azonban még nem született konszenzus.

A jelenleg normál értékek tekintett 25-(OH)-D3 vitamin szérumszintjét alapul véve az elégtelen ellátottság világszerte közel egy milliárd embert érint, az újabb ajánlásokat tekintve pedig ennél is lényegesen többet. A D-vitamin szint növelése két forrásból lehetséges: a bőrt érő UV fény mennyiség fokozásával napozás vagy táplálék kiegészítés révén (D-vitaminnal dúsított élelmiszerek, vitaminkészítmények). Az egészséges fiatal-középkorú emberek esetében tavasztól-őszig napi közel 30 perces UV expozíció biztosítani képes a szervezet D vitamin szükségletét. Jelen tudásunk szerint az UV fény hatására képződött és a táplálék útján bevitt D-vitamin biológiai hatásában nincs különbség. Emellett a táplálék útján történő vitamin szupplementáció profilaktikus és terápiás dózisoknál egyaránt biztonságos, túladagolás veszélye csak extrém nagy adagok alkalmazásakor áll fenn. Ezzel szemben az UV sugárzás bizonyítottan szerepet játszik a non-melanoma és melanoma típusú bőrdaganatok kialakulásában, főleg az I-II. bőrtípusúknál, ahol viszont kisebb a rizikója a D vitamin hiánynak (kevesebb UV-fény szükséges), tehát a D vitamin szükséglet nem indok a napozás mértékének növelésére. Amennyiben relatív vagy abszolút vitaminhiány miatt szükséges a D-vitamin pótlása egyértelműen per os szupplementáció javasolt.

A per os D-vitamin pótlás hatékonyságát számos klinikai vizsgálat bizonyította, mind az osteoporosis, mind egyes daganatok (colon, prosztata, emlő) megelőzésében. Azonban fontos szem előtt tartani, hogy az eredményes prevenció, az elérendő klinikai hatás elsősorban nem a szervezetbe bejuttatott vitamintartalom, hanem az általa elért megfelelő szérumszint függvénye.

Kik részesei lehetnek tehát D-vitamin pótlásnak? Amennyiben van lehetőség a szérumszint 25-(OH)-D3 vitamin szintjének mérésére, a 20 ng/ml alatti plazmakoncentráció indikációja a vitaminpótlás megkezdésének.

Májelégtelenség
Vesebetegség
Malabsorpció
Tumorindukált osteomalacia
Hyperparathyreoidizmus
Granulomatosis betegségek
Obesitás
Genetikai háttér – rachitis

4. táblázat

D-vitamin hiányra hajlamosító betegségek

Mivel azonban a szérumszint vizsgálata sok helyen még nem érhető el, a vitaminhiányra hajlamosító tényezők fennállásakor indokolt a vitaminpótlást megkezdeni (4. táblázat).

IRODALOM

1. *Feldman D., Pike J. W., Glorieux F. H. szerk.:* Photobiology of Vitamin D. Elsevier (2005) 37-45.
2. *DeLuca H. F. és mtsai.:* Overview of general physiologic features and functions of Vitamin D. Am J Clin Nutr (2004) 80, 1689S-96S.
3. *Reichraht J. és mtsai.:* Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. Exp Dermatol (2007) 16, 618-625.
4. *Wolpowitz D. és mtsai.:* The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? J Am Acad Dermatol (2006) 54, 307-317.
5. *Nagpal S. és mtsai.:* Noncalcaemic actions of Vitamin D receptor ligands. Endocrine Reviews (2005) 26, 662-687.
6. *Remenyik É. és mtsai.:* Magreceptorok. Bőrgyógy Vener Szle (2007) 83, 105-108.
7. *Penna G. és mtsai.:* Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D 3. Blood (2005) 106, 3490-3497.
8. *Holick M. F. és mtsai.:* Vitamin D deficiency. N Eng J Med (2007) 357, 266-81.
9. *Cantwell M. M. és mtsai.:* Second primary cancers in patients with skin cancer: a population-based study in Northern Ireland. Br J Cancer (2007) 100, 174-177.
10. *Barna M. és mtsai.:* Effect of calcitriol on the production of T-cell-derived cytokines in psoriasis. Br J Dermatol (1997) 136, 536-541.
11. *Liu P. T. és mtsai.:* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science (2006) 311, 1770-73.
12. *Gilchrest B. A.:* Sun protection and vitamin D: three dimensions of obfuscation. J Steroid Biochemistry & Molecular Biology (2007) 103, 655-663.
13. *Gilchrest B. A. és mtsai.:* Sunlight, tanning booths, and vitamin D. J Am Acad Dermatol (2005) 52, 868-76.
14. *Szegedi A. és mtsai.:* A D3 vitamin immunmoduláló hatása. Magy Immunol (2007) 6, 4-10.
15. *Holick M. F.:* Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. Lancet (2001) 357, 4-6.
16. *Janda M. és mtsai.:* Sun protection and low levels of vitamin D: are people concerned? Cancer causes control (2007) 18, 1015-19.
17. *Bakos J., Mikó P.:* A nap ultraibolya sugárzásának D-vitamin termelő hatékonysága az év különböző hónapjaiban Magyarországon. Orvosi Hetilap (2007) 7, 319-325.
18. *Lautenschlager S. és mtsai.:* Photoprotection. Lancet (2007) 370, 528-537.

Érkezett: 2009. II. 23.

Közlésre elfogadva: 2009. IV. 10.

**Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika*
Transilvania Orvosi Egyetem, Brassó**
Közegészségügyi Központ, Marosvásárhely***
Románia**

**Graves betegen jelentkező EMO vagy Diamond szindróma –
esetbemutató**

**The presence of EMO or Diamond syndrome on a patient with Graves
disease – case report**

FEKETE GYULA LÁSZLÓ DR.*, ALEXANDRU OANȚĂ DR.**; MARIUS IRIMIE DR.**,
FEKETE JÚLIA EDIT DR.***

ÖSSZEFOGLALÁS

A Graves betegség a hipertireózis legismertebb klinikai formája. Klinikailag exophthalmia, pretibiális mixödéma és osteoacropatia jellemzi. Az ophtalmopatia a Graves betegek 30%-ban, a dermatopatia 4%-ban, míg az osteoacropatia az esetek 1% alatt jelentkezik. Az exophthalmia (E), pretibiális mixödéma (M) és osteoacropatia (O) triász együttes megjelenése egyazon betegen az EMO vagy Diamond szindróma néven ismert, amely a Graves betegek közel 1%-ban jelentkezik. A triász jól meghatározott kronológiai sorrendben jelentkezik, először az exophthalmia amit a dermatopatia és osteoacropatia követ. A következőkben egy EMO vagy Diamond szindrómás, Graves betegségben szenvedő beteg esetét mutatjuk be.

Kulcsszavak:

**Graves betegség - exophthalmia - pretibiális
mixödéma - osteoacropatia**

SUMMARY

Graves disease is an autoimmune disorder of the thyroid gland that represents the most common cause of hyperthyroidism. The characteristic peripheral clinical findings of Graves disease include exophthalmos that occurs in 30% of Graves disease cases, dermatopathy (pretibial myxedema) in up to 4%, and acropachy in less than 1% of patients. The triad of exophthalmos (E), dermatopathy (M) and osteoacropachy (O), also called EMO syndrome or Diamond syndrome, occurs in less than 1% of Graves disease patients. This triad tends to appear chronologically with exophthalmos first, followed by dermatopathy and then osteoacropachy. We present a clinical case of a patient with EMO or Diamond syndrome, suffering of Graves disease.

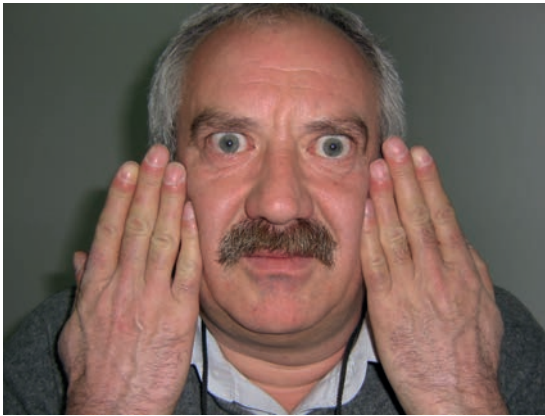
Key words:

**Graves disease - exophthalmos - pretibial
myxedema - osteoacropachy**

A Graves betegség a hipertireózis legismertebb klinikai formája. Klinikailag exophthalmia, pretibiális mixoedéma és osteoacropatia jellemzi. Az ophtalmopatia a Graves betegek 30%-ban (3), a dermatopatia 4%-ban (2, 7), míg az osteoacropatia az esetek kb.1%-ban jelentkezik (10, 21). Az exophthalmia (E), pretibiális mixoedéma (M) és osteoacropatia triász együttes megjelenése egyazon betegen az EMO (Exophthalmos-Mixoedema-Osteopathia) vagy Diamond szindróma néven ismert. Ezt a ritka szindrómát 1933-ban írta le először Thomas (11). Richter 1971-ben a szakirodalomban talált, 31 EMO szindrómás Graves betegről számol be. (17). A következőkben egy Graves betegségben szenvedő beteg esetét mutatjuk be, akinél az exophthalmia, pretibiális mixoedéma és acropatia triászt találtuk.

Esetismertetés

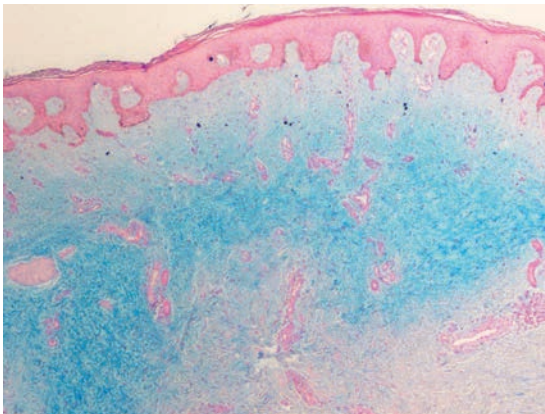
A 48 éves férfibeteg, aki három éve bilaterális exophthalmiában szenved (1. ábra), bőrgyógyászati szakrendelésre jelentkezik a közel két hónapja pretibiálisan megjelenő, tünetmentes plakkok és nodulusok miatt. A klinikai vizsgálat bőrszínű, összefolyó tendenciát mutató plakkok és nodulusok jelenlétét igazolta. A léziók eleinte bőrszínűek voltak, idővel sárgás-rózsaszínűvé váltak (2. ábra). A kéz és láb ujjainak distális percei megvastagodtak, dobverőujj alakot öltöttek, a körömlemezek előredomborodtak, vastosabbakká, óraüveg alakúvá váltak. A pretibiális lézióból vett bőrbioopszia szövettani vizsgálata alcian kék festésben a dermisben mucin lerakódást igazolt (3. ábra). A rutin biokémiai laboratóriumi vizsgálatok negatívak voltak, a hormondozírozások módosultak: TSH - 0,04 μ UI/ml (N 0,4-4 μ UI/ml), FT₄ - 45,4 pmol/l (N 12-22 pmol/l), antitireoperoxidáz ellenestek >600 UI/ml (N \leq 34 UI/ml). Az ultrahang vizsgálat egy megnagyobbított pajzsmirigyet igazolt, amely inhomogén echostruktúrájú, hi-



1. ábra
Bilaterális exophthalmia és acropathia Graves
betegségben



2. ábra
Infiltrált nodulusok és plakkok a pretibiális régióban



3. ábra
Mucin lerakódás a dermisben, alcian kék festés

po és hiperechogén régiók váltakozását, pseudoseptumok jelenlétét és nodulusok hiányát igazolta. A bőrléziók kezelését 0,05%-os clobetazol propionat kenőccsel kezdtük el napi kétszer alkalmazva. A Graves betegség szisztémás kezelését tiamazollal kezdtük el, 40 mg/die adagban 15 napig, amit 30 mg/die adagban folytattunk.

Megbeszélés

A Graves betegség a pajzsmirigy autoimmun kórképe, amelyet a tireotropin receptor (TSH) ellen megjelenő primér IgG típusú ellentestek okoznak. Az exophthalmia, pretibiális mixoedéma és osteoacropathia triász, az EMO vagy Diamond szindróma, a Graves betegek közel 1%-ban jelentkeznek, jól meghatározott kronológiai sorrendben (9).

Az ophthalmopatia Graves betegségben az esetek 90%-ban radiológiailag kimutatható, míg klinikailag az esetek csupán 30-45%-ban manifesztálódik (3, 25). A szemérintettség a Graves betegek 20%-ban jelentkezik a pajzsmirigy diszfunkció első két évében. A szemérintettség leggyakoribb klinikai manifesztációjának az exophthalmiát tekintik. *Bartley és mtsai.* (2) a legfontosabb szemészeti tünetet Graves betegségben a felső szemhéj retrakcióját tekintik. Egyéb szemészeti kórképek is megjelenhetnek mint: felső szemhéj késéses záródása, amely egy oculo-palpebrális asinergismust okozhat, kancsalság, lagophthalmia, látóideg neuritis, stb. (2).

A pretibiális mixoedéma a Graves betegek 4%-ban jelenik meg, míg az ophthalmopatiában szenvedő Graves betegek 15%-át érinti (7, 19). Majdnem minden dermatiás betegnél jelentkezik exophthalmia, viszont kevés betegnél van jelen osteoacropathia. *Fatourehci és mtsai.* (7) szerint a dermatia az esetek 78%-ban követi az ophthalmopatiát és csak 22%-ban jelentkezik a szemérintettség előtt. A dermatia az exophthalmia után akár 14 évre is megjelenhet (7). A dermatia megjelenhet normál pajzsmirigy működés mellett is, a hormon szintek emelkedése nélkül (25, 9, 23). Klinikailag a dermatia megjelenhet infiltrált oedéma, nodulusok, polipod léziók, elephántiazis képében és ritkábban, mint az infiltrált plakkok hipertrichozisaként. A dermatia főleg a pretibiális régióra lokalizálódik, de megjelenhet más testrészekben is mint a végtagokon, fejen vagy tarkó tájékon (7).

Az osteoacropathia a legritkábban jelenlévő komponense a triásznak, 0,8-1% incidenciával. Megjelenhet akár 25 évre a pajzsmirigy érintettség kialakulásától és ritkábban a hipertireózis kezelése után (2, 19). Minden esetben az osteoacropathia az exophthalmiával együtt fordul elő. Klinikailag a dobverőujjak jellemzők. Radiológiailag periostális diafizis proliferáció mutatható ki. Megjelenhet a kéz és a láb lágy szöveteinek hipertrófiája, amit a szövetekben lerakódó glikozaminoglikánok okoznak (6).

A pajzsmirigy hiperfunkció okozta dermatia pathogenezise ismeretlen. A bőrlézióknak főleg a pretibiális régióban való megjelenésük, az ezen a régióban elszennvedett gyakoribb traumákkal, vagy a vénás és artériás keringés okozta szöveti hipoxiával magyarázható (25, 24, 20). A legvalószínűbb elmélet a dermatia kialakulásában az lehet, miszerint a tireotropin receptor (TSH) ellen megjelenő primér IgG típusú ellentestek serkentik a pretibiális régióban levő fibroblasztokat, amelynek következtében túlzott mennyiségű glikozaminoglikánok termelődnek (12, 15). *Standlmayer és mtsai.* tireotropin receptorok jelenlétét bizonyították az orbitális és pretibiális régió fibroblasztjain az exophthalmiás és dermatiás Graves betegeken (22). Fokozott mennyiségű glikozaminoglikánok lera-

kodása az extraoculáris izmokban vezetne a szem térfogatának megnövekedéséhez, a szemhéjak retrakciójához és az exophthalmia kialakulásához (4, 5, 8).

A dermatopia kezelésének célja, a fibroblasztok által termelt glikozaminoglikánok szintjének a csökkentése. *Lang és mtsai.* steroidokat használtak a pretibiális mixödéma lézióiból nyert fibroblaszt tenyészetekben megjelenő glikozaminoglikánok termelésének gátlására (14). *Schwartz és mtsai.* a pretibiális mixödéma kezelésére lokális steroidokat javasolnak 4-8 hétig vagy akár egy évig is (18). A steroidokat okkluzív vagy kompressziós kötésben, intralézióanálisan infiltrációkban vagy szisztémásan használhatjuk. Változó eredményekkel használták még a pentoxifilint (16), immunglobulinokat, plazmaferézist, immunterápiát és a sebészi kimetszést (1, 4, 13). Panaszokat okozó osteoacropatia esetén megkísérélhető a sebészeti beavatkozás, lokálisan hialuronidáz, radioterápia vagy fluórozott potens steroidok. Mindezen terápiák hatékonysága vitatható.

Következtetés

A Graves betegség perifériás klinikai jeleinek megjelenése jól meghatározott kronológia szerint történik, sorrendben exophthalmia, dermatopia és majd osteoacropatia. A bemutatott betegünk esetében a kezdeti perifériás tünet az exophthalmia volt, amit majdnem egyidőben követett a pretibiális mixödéma és az osteoacropatia.

IRODALOM

1. *Antonelli A., Saracio A., Agastini S. és mtsai.*: Results of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of patients with pretibial myxedema and basedow's disease. *Clin Ter* (1992) *141* (suppl), 63-8.
2. *Bariley G. B., Fatourechi V., Kadmas E. F. és mtsai.*: Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* (1996) *121*, 284-90.
3. *Burch H. B., Gorman C. A., Bahn R. S., és mtsai.*: In: Braveman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's, The thyroid: a fundamental and clinical text.* Philadelphia: Lippincott-Raven: (1995) p.536.
4. *Chang C. C., Chang T. C., Kao S. C. és mtsai.*: Pentoxifylline inhibits the proliferation and glycosaminoglycan synthesis of cultured fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Acta Endocrinol (Copenh)* (1993) *129*, 322-327.
5. *Chang T. C., Kao S. C., Huang K. M.*: Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *BMJ* (1992) *304*, 158.
6. *Fatourechi V., Ahmed D. D., Schwartz K. M.*: Thyroid acropathy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) *87*, 5435-5441.
7. *Fatourechi V., Pajouhi M., Fransway A. F.*: Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema). *Review of 150 cases. Medicine* (1994) *73*, 1-7.
8. *Finamor F. E., Martins J. R., Nakanami D. és mtsai.*: Pentoxifylline (PTX) – an alternative treatment in Graves' ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *Eur J Ophthalmol* (2004) *14*, 277-283.
9. *Freeman A. G.*: Gross digital clubbing and exophthalmic ophthalmoplegia in thyroid disorders. *Lancet* (1958) *2*, 57-60.
10. *Goette D. K.*: Thyroid acropathy. *Arch Dermatol* (1980) *166*, 205-6.
11. *Gorman C. A.*: Unusual manifestations of Graves' disease. *Mayo Clin Proc* (1972) *47*, 926-33.
12. *Heymann W. R.*: Advances in the cutaneous manifestations of thyroid disease. *Int J Dermatol* (1997) *36*, 641-5.
13. *Ishizawa T., Sugiki H., Anzai S. és mtsai.*: Pretibial myxedema with Graves's disease: a case report and review of Japanese literature. *J Dermatol* (1998) *25*, 264-268.
14. *Lang P., Sisson J., Lynch P.*: Intralesional triamcinolone therapy for pretibial myxedema. *Arch Dermatol* (1975) *111*, 197-202.
15. *Peacey S. R., Flemming L., Messenger A. és mtsai.*: Is Graves' dermopathy a generalized disorder? *Thyroid* (1996) *6*, 641-5.
16. *Pineda A. M. M., Tianco E. A. V., J. B. Tan és mtsai.*: Oral pentoxifylline and topical clobetasol propionate ointment in the treatment of pretibial myxoedema, with concomitant improvement of Graves' ophthalmopathy. *JEADV* (2007) *21*, 1441-1443.
17. *Saito S., Sakurada T., Yamamoto M. és mtsai.*: Exophthalmus-myxoedema circumscriptum praetibiale-osteoarthropatia hypertrophicans (EMO) syndrome in Graves' disease: a review of eight cases reported in Japan. *Tohoku J Exp Med* (1975) *115*, 155-65.
18. *Schwartz K. M., Fatourechi V., Ahmed D. D. és mtsai.*: Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): longterm outcome. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) *87*, 438-446.
19. *Shaheen J. S., Ellis F. G., Marvasti A.*: Thyrotoxicosis: gross acropachy and pretibial myxedema. *J R Soc Med* (1986) *79*, 170-1.
20. *Shine B., Fells P., Edwards O. M. és mtsai.*: Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* (1990) *335*, 1261-3.
21. *Siegel R. S., Thrall J. H., Sisson J. C.*: Tc-pyrophosphate scan and radiographic correlation in thyroid acropachy: case report. *J Nucl Med* (1976) *17*, 791-3.
22. *Stadlmayr W., Spitzweg C., Bichlmair A. és mtsai.*: TSH receptor transcripts and TSH receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Thyroid* (1997) *7*, 3-12.
23. *Tao T., Leu S., Kriss J. P.*: Biological activity of autoantibodies associated with Graves' dermopathy. *J Clin Endocrinol Metab* (1989) *69*, 90-9.
24. *Utiger R. D.*: Effects of smoking on thyroid function. *Soc Europ J Endocrinol* (1998) *138*, 368-9.
25. *Weetman A. P.*: Extrathyroidal complications of Graves' disease. *Q J Med* (1993) *86*, 473-7.

Érkezett: 2008. VII. 11.

Közlésre elfogadva: 2008. XI. 20.

*Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza Bőr- és Nemibeteg Gondozó, Szekszárd
(mb. gondozóvezető főorvos: Hardicsay Klára dr.)*

Launois-Bensaude adenolipomatosis és psoriasis vulgaris társulása

Launois-Bensaude adenolipomatosis associated with psoriasis vulgaris

RAUSCH ÁGOTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző egy 54 éves férfi beteg esetét ismerteti, akit családorvosa pikkelysömörének progressziója miatt utalt be bőrgyógyászatra. A szerző a beteg lipomatosisát mellékletként észlelte. A benignus szimmetrikus lipomatosis kórképét részletesebben tárgyalja ritka előfordulása miatt. Psoriasis vulgarissal való társulása az eset érdekessége, mely miatt közlésre érdemesnek tartja.

SUMMARY

The author has published the case of a 54-year-old male patient whose general practitioner arranged an admission to the dermatology owing to his progressive psoriasis. The author diagnosed the patient's lipomatosis as a concomitant finding. Being a rarity the case history of benign symmetric lipomatosis is fully detailed. What has made it especially worth publishing is its accompaniment with psoriasis vulgaris.

Kulcsszavak:
**Launois-Bensaude adenolipomatosis -
psoriasis vulgaris**

Key words:
**Launois-Bensaude adenolipomatosis -
psoriasis vulgaris**

A benignus szimmetrikus lipomatosis kórképét elsőként 1846-ban Brodie írta le (1), majd 1888-ban Madelung 3 beteg esetét ismertette (2). 1898-ban Launois és Bensaude 65 ilyen esetet közölt (3). Azóta, bár ritka betegségnek számít, számos kazuisztika látott napvilágot, különböző szinonimákat használva.

Szinonimái:

- Szimmetrikus adenolipomatosis
- Madelung-betegség („zsírnyak”)
- Diffúz szimmetrikus lipomatosis
- Multiplex szimmetrikus lipomatosis
- Lipomatosis simplex indolens
- Szimmetrikus adenolipomatosis Launois-Bensaude
- Launois-Bensaude betegség
- Generalizált szimmetrikus lipomatosis
- Körülírt multiplex lipomatosis

Klinikailag multiplex és szimmetrikus subcutan zsírszövet lerakódás jellemzi főként a nyak, a törzs, valamint a végtagok felső részein.

A zsírszövet elhelyezkedése szerint a klasszikus felosztás alapján 3 típusba oszthatjuk a kórképet:

- Lokalizált forma („Madelung-féle zsírnyak”)
- Pseudoatletikus forma
- Gynekoid forma

Esetismertetés

Az 54 éves férfibeteget családorvosa utalta be bőrgyógyászatra 1976 óta ismert, és ez ideig otthonában kezelt pikkelysömörének progressziója miatt. Lipomatosisa mellékletként került felfedezésre.

Anamnézis

Családi anamnesise negatív.

Egyéni kórelőzményéből kiemelendő: 1969-ben TBC pulmonum miatt kezelés, 1979. Ulcus duodeni, 1983. Hernia testis miatt opus, 1984. Hernia lumbalis miatt opus, 1992. Jobb hallux amputációja gangraena miatt. Az elmúlt 10 évben számtalanszor kezelték belgyógyászaton Cardialis decompensatio, Bronchitis chronica, Polyneuropathia alcoholica miatt. 1976 óta ismert pikkelysömöre, melyet házi orvosa kezelt. 1987-ben mellkasán vette észre először, hogy „zsírcsomó” keletkezett, melyek száma és kiterjedése az idő előrehaladtával növekedett. Kórelőzményében erős aethylizálás szerepel még, de elmondása szerint 4 éve nem iszik.

Klinikai státusz

Észleléskor a beteg testsúlya: 128,7 kg, testmagassága: 191 cm.

Testszerte elszórtan 0,5–4 cm átmérőjű, néhol tenyérynél nagyobb, éles szélű, felszínén lemezesen hámló pikkelyekkel fedett, erythemás, infiltrált plakkok voltak, a has összefekvő bőrredőiben intertriginosus tünetek.

A törzsön, felkaron és combon szimmetrikusan jellemzőek voltak az elasticus, helyenként tézsa tapintatú, mozgásra kifokú feszüléserzést okozó, diffúz subcutan szövet megvastagodások. Ugyanakkor az alkarok, lábszárak, kéz- és lábfej szinte kachectikusan lesoványodott (1., 2. ábra).

Laboreredmények

Laborértékek közül kiemelendő: GGT: 62 U/l AP: 216 U/l Chol:



1. ábra

Szimmetrikus zsírlerakódás a törzs hátulsó felszínén és a felkarokon, valamint psoriasis vulgaris típusos plakkjai



3. ábra

Kontrollfelvételeken a bőrtünetek javultak, lipomatosisa változatlan



2. ábra

Jól láthatóak a combokon a lipómák és a pikkelysömörös plakkok

6,4 mmol/l Triglic; 2,82 mmol/l Húgysav; 557 micromol/l. Egyéb laboreredmények normál tartományban voltak.

Lipoid ELFO Fredrickson IV. típusú volt.

Mellkas RTG

Tüdő szerte mérsékelt fibrosist, a basisokon köteges rajzolat-szaporulatot találtak. A szív meredek állású, jobbra 1 harántujjal nagyobb volt.

Hasi UH

A vizsgálatát korlátozta az extrém vastag zsírszövet. Hepar, vesék, cholecysta, choledochus, pancreas durvább eltérés nélküli volt.

Gégészeti konzilium

E lipomatosis gyakran társul -az irodalmi adatok alapján- főként a felső légutak malignus tumoraival, ezért gégészeti vizsgálat is történt, mely negatív eredménnyel zárult. Hypopharynx szabad, ép gége status, jól mozgó hangszalagok, felső légúti obstrukció nem volt.

Idégyógyászat konzilium

Polyneuropathiaja miatt B-vitamin komplex szedését javasolta folyamatosan.

Szövetteni vizsgálat

A jobb suprascapuláris régióban lévő plakkból mély biopszia történt.

A szövettani képen acanthoticus, megvastagodott epidermis látódott. Jellemzőek voltak a megnyúlt hámsapok és a magasra emelkedő kötőszöveti papillák. A szaruréteg parakeratoticus és kiszélesedett volt, helyenként egy-egy jellegzetes Munro- Sabouraud-féle microabscessussal. A stratum granulosum a legtöbb területen eltűnt. A stratum papillareban oedéma, neutrophyl granulocytákból, lymphocytákból álló sejtes infiltráció, valamint dilatált kapillárisok voltak.

A subcutisban hyperplasiás zsírszövetet találtak, melyet normál, érett adipocyták alkottak.

Terápia

Laborkontollok mellett a beteg 3x25 mg acitretin terápiában részesült. Locálisan a parakeratoticus pikkelyek leoldására 10% salicyl-paraffin kenőcsöt kapott, majd kortikosteroid tartalmú externákat. A helyi kezelés a későbbiekben PUVA terápiával egészült ki. A beteg az extrém zsírszövet felszaporodás egyelőre nem zavarta, liposucciót, egyéb opust negált.

A 3 hónappal későbbi felvételen jól látható, hogy bőrtünetei sokat javultak (3. ábra), lipomatosisa változatlan.

Megbeszélés

A benignus szimmetrikus lipomatosis előfordulása 1:25000. Sporadikus megbetegedés, ritkán familiáris, mely AD öröklésmentet mutat. Férfi dominancia jellemzi 15:1 arányban. Felnőtt korban 30-60 év között manifesztálódik, habár gyermekkorban történő megjelenésről is beszámoltak (12).

Gyakran társul egyéb betegségekkel (5): mint diabetes mellitus, főként a felső légutak malignus tumorai (6), chr. májbetegségek, hyperlipoproteinaemiák, polyneuropathiák, mely utóbbiak ezen esetben is megfigyelhetők voltak. Psoriasis vulgarissal (13, 14) való együttes előfordulását Magyarországról ez idáig egy közlemény ismertette (15). A

nagy mennyiségű alkoholfogyasztás – főként vörösbor – trigger faktorként szerepel (7, 8).

Pathogenesisére számos elmélet áll rendelkezésre. Korábban feltételezték, hogy a catecholamin indukálta lipolysis localis defektusáról lehet szó, ami a hyperplasias zsírszövetben mutatható ki. A legújabb kutatások szerint mitochondriális dysfunkció állhat a betegség hátterében (9, 10, 11).

A lipómák jóindulatúak, malignus átalakulás csak ritkán fordul elő. Lefolyása változó, általában gyors progresszió után hosszas stagnáció figyelhető meg. Spontán nem regrediál.

A diagnózis a jellegzetes multiplex és szimmetrikus subcutan zsírszövet lerakódás alapján állítható fel, mely elhelyezkedése szerint a már említett három típusba sorolható.

Szövettanilag a lipómákat érett, subcutan zsírszövet alkotja, melyet fibrosus membrán választ el a környező szövetektől.

Differenciáldiagnózisa a feltűnő és jellegzetes megjelenés miatt általában könnyű. Kétes esetekben – egyes lymphoproliferatív betegségek, cysták, benignus tumorok, metasztázisok – elkülönítése biopsiával, CT-vel, ultrahanggal lehetséges.

A benignus szimmetrikus lipomatosis terápiája ez idáig nem megoldott. Ideiglenes sikereket értek el thyreoid extraktumokkal, chimotripszin, kataláz tartalmú injectiókkal. Röviddel a sebészeti beavatkozás után a zsírszövet visszánövését figyelték meg, ezért operációt csak létfontosságú szervek kompressziója esetén javasolnak (4, 8).

A beteg esete a pseudoatletikus és a gynecoid forma keveréke. Érdekessége psoriasis vulgarissal való társulása, mely miatt felfedezésre került.

IRODALOM

1. Brodie B. C.: Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. Longman: London (1846) pp 275-276.
2. Madelung O. W.: Über den fethals (diffuses lipom des Halses). Archiv Für Klinische Chirurgie (1888) 37, 106-130.
3. Launois P. E., Bensaude R.: De l'adeno-lipomatose symmetrique. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. (1898) 1, 298.
4. Donhauser G. és mtsai.: Bening symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome. Hautarzt (1991) 42, 311-314.
5. Ruzicka T. és mtsai.: Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. J. Am. Acad. Dermatol. (1987) 17, 663-674.
6. Herrmann W. P., Aulepp H., Huffmann G.: Lipomatosis symmetrica benigna mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV und Epipharynx-Karzinom. Zeitschrift für Hautkrankheiten (1978) 53, 580-586.
7. Chan E. S. és mtsai.: Head and neck cancers associated with Madelung's disease. Ann. Surg. Oncol. (1999) 6, 395-397.
8. Enzi G. és mtsai.: Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. Int. J. of Obesity (2002) 26, 253-261.
9. Berkovic F. S. és mtsai.: Mitochondrial dysfunction in MLS. Ann. Neurol. (1991) 29, 66-69.
10. Klopstock T. és mtsai.: Multiple symmetric lipomatosis: abnormalities in complex IV and multiple deletions in mitochondrial DNA. Neurology (1994) 44, 862-866.
11. Coin A. és mtsai.: Multiple symmetric lipomatosis: evidence for mitochondrial dysfunction. J. Clin. Neuromusc. Dis. (2000) 1, 124-130.
12. Kratz C. és mtsai.: Multiple symmetric lipomatosis: an unusual cause of childhood obesity and mental retardation. Europ. J. Paediatr. Neurol. (2000) 4, 63-67.
13. Gyulai R., Kemény L.: A pikkelysömör immunológiája: az alapkutatástól a betegágyig. Orv. Hetil. (2006) 147 (46), 2213-2220.
14. Griffiths C. E. M.: A systematic review of treatment for severe psoriasis. Health Technol. Assess (2000) 4, 1-125.
15. Preisz K., Kárpáti S., Horváth A.: Launois-Bensaude syndrome and Bureau-Barriere syndrome in a psoriatic patient: successful treatment with carbamazepine. Eur. J. Dermatol. (2002) 12, 267-269.

Érkezett: 2009. II. 11.

Közlésre elfogadva: 2009. IV. 1.

PTE ÁOK, Bőr,- Nemikórtani- és Onkodermatológiai Klinika
(igazgató: Dr. Battyáni Zita egyetemi docens)¹
PTE ÁOK, Immunológiai és Reumatológiai Klinika
(igazgató: Dr. Czirják László egyetemi tanár)²
PTE ÁOK, Szemészeti Klinika
(igazgató: Dr. Kovács Bálint egyetemi tanár)³

Szeronegatív spondylarthritis acne inversával és scleritissel társulva (SAPHO szindróma)

Seronegative spondylarthritis with acne inversa and scleritis (SAPHO syndrome)

SZÁSZ ORSOLYA DR.¹, HORVÁTH GÁBOR DR.², KÁDÁR ZSOLT DR.¹,
SZEPEŠ ÉVA DR.¹, LACZÓ ANDREA DR.¹, VARJÚ CECILIA DR.², GAÁL VALÉRIA DR.³,
BATTYÁNI ZITA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 53 éves férfibeteg esetét ismertetik, aki több éve szenved az axillákban és mindkét oldali inguinális régióban jelentkező acne inversában, majd kis és nagy ízületeket érintő szeronegatív arthritise, valamint a jobb szemet érintő nonmicrobialis iridocyclitise jelentkezett.

A szerzők szisztémás methylprednisolon, methotrexate, isotretinoin, valamint helyi kezelésben részesítették. Hat hónapos kezelést követően a beteg ízületi és szempanaszai jelentősen csökkentek, a bőrelváltozások szuppurációja megszűnt. Gyulladásos bőrtünetek regresszióját követően az axilláris régiókban radikális excíziót végeztek, az inguinális régió sebészi megoldása folyamatban.

Kulcsszavak:

**SAPHO szindróma - szeronegatív arthritisz -
acne inversa - nonmicrobialis iridocyclitisz**

SUMMARY

The authors present the case of a 53 year old male patient with a several year old history of acne inversa in the axillae and the inguinal region, who developed seronegative spondylarthritis affecting multiple small and large joints and also nonmicrobial iridocyclitis of the right eye.

They started methylprednisolon, methotrexate, isotretinoin, and topical therapy.

After 6 month of therapy the joint and eye complaints of the patient decreased, the suppuration of the skin signs ceased. After the complete resolution of cutaneous inflammation, radical surgical excision was carried out.

Key words:

**SAPHO syndrome - seronegative arthritis -
acne inversa - nonmicrobial iridocyclitisz**

A SAPHO szindróma (SYNOVITIS, ACNE, PUSTULOSIS, HYPEROSTOSIS, OSTEITIS) a bőrt és csontot érintő betegségek közé tartozik. Chamot és mtsai. írták le 1987-ben (1), diagnosztikus kritériumait Kahn és mtsai. határozták meg 1994-ben (2):

1. multifocalis osteitis bőrtünettel, vagy anélkül
2. steril akut vagy krónikus ízületi gyulladás palmo-plantaris pustulosissal, vagy palmo-plantaris psoriasissal, illetve acneval, vagy hidradenitissel
3. steril osteitis legalább egy bőrtünet kíséretében: psoriasis (psoriasis pustulosa, palmo-plantaris pustulosis), acne (a. conglobata, a. fulminans, follicularis oclusios trias)

Esetismertetés

Az 53 éves férfibeteg anamnézisében komolyabb megbetegedés nem szerepelt. Elmondása szerint 2 éve állt fenn az axilláris és inguinális régióban váladékozó bőrfolyamata. Vizsgálatok az axilláris és inguinális hajlatokban kifejezett hegesedést, szuppuráló fistulákat, a törzsön papulopustulákat észleltünk (1., 2., 3. ábra). A bőrtünetekkel egy időben a betegnél a jobb szemben anterior és posterior scleritis jelentkezett erős fájdalom, photophobia, normál, de fájdalommas szemmozgás kíséretében, szemészeti vizsgálattal diffúz hyperaemiát, livid elszíneződést, hyperaemiás conjunctívát, sclera oedemat írtak le. Egy éve reumatológiai szakrendelésen szeronegatív spondylarthritis miatt kezelték, a bal boka, a jobb kéz IV. ujj, valamint a nyaki gerinc területén jelzett ízületi fájdalmat.

Csontscintigraphia a bal lábon és mindkét kézen pathológiás diffusulást, a jobb IV. phalanxon osteomyelitist írt le.

Kéz röntgen vizsgálattal néhány MCP és IP ízületben periarticula-



1. ábra
Mellkas területén acnés papulák



4. ábra
Kisízületi arthritis jelei a lábon



2. ábra
Axillában hegyesedés

ris osteoporosist észleltünk, a peremeken tiszúrársnyi marginális erosi-okkal, az ízületi rés szűkületével, kíséző lágyrész duzzanattal. Hasonló képet mutatott az ulna processus styloideusa is (4., 5. ábra).

A laboratóriumi eredményekben enyhe anaemián, gyorsult süllyedésen, hypercholesterinaemián kívül egyéb kórosat nem észleltünk. (We: 52 mm/h, fvs: 9,63 G/l, vvt: 4,83 T/l, Hgb: 133 g/l, Htc: 39,0%, tct: 366 G/l, GOT: 16 U/l, GPT: 19 U/l, gamma-GT: 25U/l, LDH: 290 U/l, triglicerid: 1,69 mmol/l, cholesterolin: 6,9 mmol/l)

Immunszerológia (ANA screen, dsDNS, ENA screen, Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1, CCP, Rheumatoid factor screen, cardiolipin, beta-2-glycoprotein-1) negatív volt.

Baktérium szerológiai vizsgálata friss Mycoplasma pneumoniae és Yersinia enterocolitica fertőzést nem igazolt.

HLA-B27 vizsgálata negatív volt.

Alkalmazott terápia: Ízületi panaszai miatt a betegnél heti 15 mg methotrexat terápiát kezdtek napi 64 mg methylprednisolon mellett. Kiegészítő kezelésként famotidine, kálium, colecalciferol, kalcium, magnézium, folsav kezelést alkalmaztak. A fenti terápia hatására az ízületi panaszok meg-



3. ábra
Inguinalis régióban hegyesedés, szuppuráló fistulák



5. ábra
Kisízületi arthritis jelei a kezeken

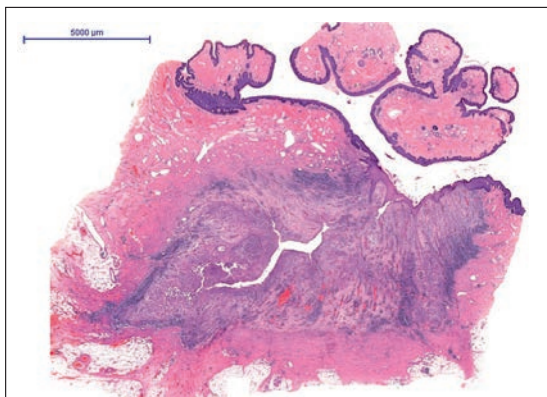


6. ábra
Műtét utáni állapot nedvezés nélkül



7. ábra

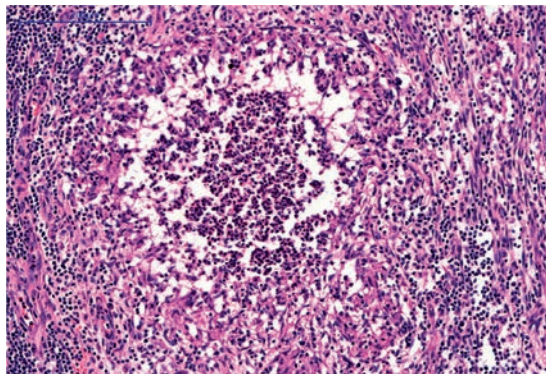
Inguinalis régió javult klinikai képe



8. ábra

A dermist érintő kiterjedt gyulladásos folyamat (haematoxilin-eosin 10X)

szűntek. A methylprednisolont 19 hónapon át fokozatosan csökkentve elhagyták. Anterior és posterior scleritise steroid és non-steroid szemészeti externák, illetve mydriaticumok mellett szanálódott. A hajlatokban észlelt gyulladás napi 40-60 mg isotretinoin (összdózis: 18 600 mg, 262 mg/ttkg-nak felel meg), (hypercholesterinaemia miatt simvastatinnal kiegészítve), szisztémás antibiotikumok hatására (clindamycin napi 3x300 mg 1 héti, levofloxacin napi 1x500 mg 1 héti) jelentősen regrediált, majd az axilláris elváltozások radikális kimetszése történt (6., 7. ábra). A jobb axilláris kimetszést követően primer sebzárást végeztünk, a bal axilláris régióban a defektust sarjasztást követően másodlagosan, részvastagságú bőrrel fedtük. Isotretinoin szedése alatt a beteg átmenetileg ízületi panaszainak rosszabbodásáról számolt be,



9. ábra

Abscedáló granuloma (haematoxilin-eosin 40X)

mely non-steroid gyulladáscsökkentő és methotrexat terápia mellett jelentős javulást mutatott.

Kórszövettani vizsgálattal inklúziós hámüregeket, sipolyjáratokat, a dermisben helyenként összefolyó granulomákat észleltünk, nagy számban epitheloidsejtekkel, histiocytákkal, a széli részeken kevés lymphocytás infiltrációval. A granulomák közepén necrosis, elszajtosodás nem látható. (8., 9. ábra). Az inguinalis hajlat heges területeinek sebészi ellátása folyamatban.

Megbeszélés

A SAPHO szindróma számos változatos kórkép összessége, melyekben pustulosus dermatosis és aseptikus osteoarticularis érintettség jelentkezik. Incidenciája, prevalenciája nem pontosan ismert, egyes szerzők szerint a kórképet nem mindig ismerjük fel (3). A szindrómát 5 fő csoportra osztják: 1. Spondarthritiss hyperostotica pustulo-psoriatica, 2. Sterno-costo-clavicularis hyperostosis (SCCH), 3. Chronicus recurráló multifocalis osteomyelitis (CRMO), 4. Anterior chest-wall syndrome, 5. Acne-associált spondarthritiss és CRMO (4). A diagnózis felállítása, a kórkép besorolása gyakran nehéz, a bőrtünetek értékelése mellett radiológiai vizsgálatokra is szükség van (5, 6, 7, 8). Férfibetegünk tünetegyüttese az 5. csoportba sorolható, mely a többi csoportnál ritkábban fordul elő, különböző szerzők kb. 5-9%-ban észlelték előfordulását (4, 5). Szemtünetek előfordulását ritkán írták le. *Özyemisci* és mtsai. uveitist észleltek egy HLA-B25 pozitivitást mutató SAPHO szindrómában szenvedő betegnél (9). Az etiológia továbbra sem tisztázott, genetikai predispozíciót kimutatni nem sikerült, a steril CRMO hátterében infekciós ágenszt nem találtak, azonban egyes szerzők a Propionibacterium acnes szerepét valószínűsítik, mint potenciális antigént (10, 11, 12).

A szindróma ritkasága miatt sok beteget érintő terápiás tapasztalattal nem találkozhatunk.

Az egyedi esetleírások és kis betegcsoportokat érintő vizsgálatokban számolnak be egyes gyógyszerekkel szerzett eredményekről, emiatt a kezelés empirikus. Az eddig leggyakrabban alkalmazott kezelések – NSAID, corticosteroid, sulfasalazine, methotrexat, ciclosporin, leflunomide, calcitonin –ellentmondó eredményeket mutattak (13). Néhány betegnél az antibiotikum terápia hatásosságáról

számoltak be, melyet a *Propionibacterium acnes* oki szerepére vezetnek vissza (12, 13). Néhány esetben bisphosphonate-tal (pamidronat, zoledronic acid), valamint anti TNF-alpha antitesttel (infliximab) történt kezelés eredményességéről számoltak be (13, 14, 15, 16, 17). *Massara és mtsai.* megfigyelése során az anti TNF-alpha terápia hatására a csontízületi panaszok javultak, azonban a bőrtünetekben rosszabbodás jelentkezett (18).

A SAPHO szindrómába tartozó bőrtünetek (acne, psoriasis) jól befolyásolhatók szisztémás isotretinoin terápival, azonban *Károlyi és mtsai.* felhívják a figyelmet ennek esetleges ízületi panaszt provokáló hatására (19). E cikk szerzői is megfigyelték a beteg ízületi panaszainak fokozódását a hidradenitis miatt elindított isotretinoin kezelés mellett. A hidradenitises bőrtünetek végső megoldását a radikális sebészi excisio jelenti (20).

Tekintettel a tünetek változatosságára, valamint a kis számú beteganyagra, a szerzők ismételten hangsúlyozzák az alkalmazott terápia empirikus voltát.

IRODALOM

- Chamot A. M. és mtsai.*: Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO) – Resultats d'une enquête nationale. *Rev. Rheumat.* (1987) *54*, 187-196.
- Kahn M. F., Kahn M.A.*: The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin. Rheumatol.* (1994) *8*, 333-362.
- Van Doornum S. és mtsai.*: SAPHO: rare or just not recognized? *Semin. Arthritis Rheum.* (2000) *30*, 70-77.
- Schilling F., Kessler St.*: Das SAPHO-Syndrom: Klinisch-rheumatologische und radiologische Differenzierung und Klassifizierung eines Krankengutes von 86 Fällen. *Z. Rheumatol.* (2000) *59*, 1-28.
- Takeuchi K., Matsusita M., Takagishi K.*: A case of SAPHO (synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteomyelitis) syndrome in which [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography was useful for differentiating from multiple metastatic bone tumors. *Mod. Rheumatol.* (2007) *17*, 67-71.
- Jurik A. G., Egung N.*: MRI in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skelet. Radiol.* (1997) *26*, 230-238.
- Orui H. és mtsai.*: Radiological features of long bones in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome and their correlation with pathological findings. *Mod. Rheumatol.* (2002) *12*, 56-63.
- Bongers H. és mtsai.*: Radiologische und szintigraphische Diagnostik primär chronischer Osteomyelitiden im Kindersalter. *Fortschr. Röntgenstr.* (1988) *149*, 136-142.
- Özyemisci Taskiran Ö., Bökülbasi N., Göğüs F.*: A hidradenitis suppurativa related SAPHO case associated with features resembling spondylarthroathy and proteinuria. *Clin. Rheumatol.* (2006) *26*, 789-791.
- Rozin A. P., Nahir A. M.*: Is SAPHO syndrome a target for antibiotic therapy? *Clin. Rheumatol.* (2007) *26*, 817-820.
- Kotilainen P. és mtsai.*: Propioni-bacterium acnes isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO Syndrome. *J. Rheumatol.* (1996) *23*, 1302-1304.
- Wagner A. D. és mtsai.*: Long-term antibiotic therapy successful in patients with SAPHO syndrome (abstract). *Arthritis Rheum.* (1997) *40 Suppl. 9*, S 62.
- Olivieri I., Padula A., Palazzi C.*: Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* (2006) *15*, 1229-1233.
- Olivieri I. és mtsai.*: Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. *Ann. Rheum. Dis.* (2002) *61*(4), 375-376.
- Sayag-Boukris V. és mtsai.*: Efficacy of pamidronate in the treatment of SAPHO syndrome (abstract). *Arthritis Rheum.* (1998) *41 (suppl)*, S114.
- Maksymovych W. P. és mtsai.*: An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* (1998) *25*, 714-717.
- Amital H. és mtsai.*: SAPHO syndrome treated with amidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatol.* (2004) *43*, 658-661.
- Massara A, Cavazzini P. L., Trotta F.*: In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. (2006) *46*(6), 730-733.
- Károlyi Zs., Harhai I., Erős N.*: A SAPHO-szindróma bőrgyógyászati vonatkozásai. *Orv. Hetil.* (2001) *142. évf.* *33*, 1801-1804.
- Bohn J., Svensson H.*: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg.* (2001) *35*, 305-309.

Érkezett: 2008. XII. 8.
Közlésre elfogadva: 2009. III. 16.

ÁNTSZ Laboratórium Kft. Hajdu-Bihar Megyei Mikrobiológiai Laboratórium
(intézetvezető főorvos: Juhász Ágnes dr.)*
VESZ Kht Bőr és Nemibeteg gondozó Intézete Debrecen
(főorvos: Bálint Ágnes dr.)**

A nem dermatophyton penészgombák előfordulása onychomycosisban

Occurrence of non-dermatophytic moulds in onychomycosis

HALMY KLÁRA DR.*, JUHÁSZ ÁGNES DR.*, és BÁLINT ÁGNES DR.**

ÖSSZEFOGLALÁS

Az 1995–2007 közötti felmérések szerint a kulturálisan pozitív vizsgálati anyag 36-58%-a onychomycosisokból származik. Ezen belül a nem dermatophyton penészgombák aránya 18-34%. Az évenkénti incidencia változásai elenyészőek. A kéz- és lábkörmök kórokozó gombái közül a *Scopulariopsis brevicaulis* és az *Aspergillus niger* a dominánsak, de újabban gyakoribbá vált a *Geotrichum candidum* előfordulása is. A földmunkával és növényekkel foglalkozók körében kialakult onychomycosisokból a *fusarium* speciesek is gyakrabban izolálhatók.

Kulcsszavak:
onychomycosis - nem dermatophyton penészek - terápia

SUMMARY

According to the survey at 1995-2007 onychomycosis is responsible for the 36-58% of the positivity of cultured samples. The rate of non-dermatophyton moulds within onychomycosis is found 18-34%. The annual change of incidence can be neglected. Among moulds infected the nail and toenail, the *Scopulariopsis brevicaulis* and the *Aspergillus niger* are dominant, but more recently the occurrence of *Geotrichum candidum* has been increased. From onychomycosis of those patients who contact with soil and plants during work the *fusarium* species can also be isolated frequently.

Key words:
onychomycosis - non-dermatophyton moulds - therapy

A statisztikai adatok arra mutatnak, hogy az onychomycosisok prevalenciája az utóbbi években növekedőben van. Az európai felmérések szerint Spanyolországban 2,6%-os (1), Finnországban 8,4%-os (2), míg az USA-ban 8,7%-os, Kanadában 6,8%-os az elterjedtség (3). Ettől magasabb az előfordulási gyakoriság (12-14%) Ázsiában és Afrikában (4).

A betegségre való hajlamosító tényezők számosak. Többek között ilyenek az idősebb életkor, anyagcsere és immunbetegségek, vér- és nyirokkeringési zavarok és a köröm sérülések.

A körömgombásodás kórokozóinak körét elemezve az utóbbi évtizedben a figyelem a nem dermatophyton penészgombák lehetséges patogén szerepére irányul, amelynek vizsgálatára nagyobb hangsúlyt helyeznek (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). A szakterületünkön végzett vizsgálati adataink bemutatásával szeretnénk hozzájárulni ahhoz, hogy a nem dermatophyton penészek onychomycosisokban betöltött szerepéről egzaktabb véleményt lehessen kialakítani.

Módszerek

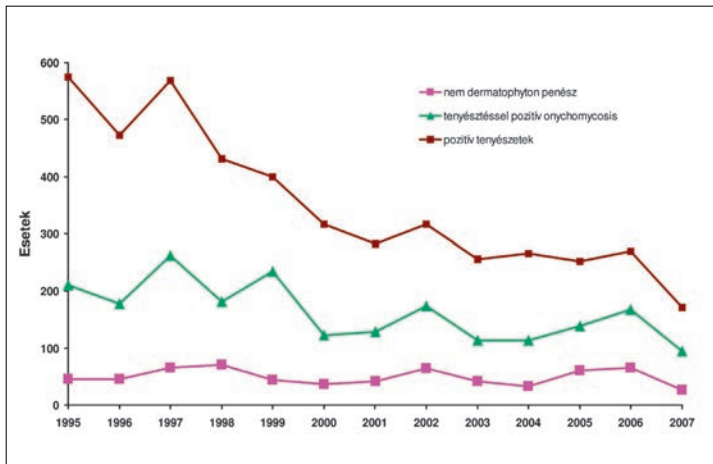
Az 1995-2007 közötti időszak gomba vizsgálatait összesítő statisztikákat elemezve a kulturálisan pozitív eredmények szolgálták alapot a kiértékelésekhez. Ezen belül az onychomycosisokban előforduló kórokozók incidenciáját mértük fel. Ahol a tenyésztésben penészgombákat izoláltunk, ott a tenyésztéseket egy hét múlva megismételtük. Amennyiben ugyanaz a kórokozó volt kimutatható, az eredményt pozitívnak értékeltük. A kéz- és a lábkörmök gombafelületét külön tüntettük fel.

Beteg esetismertetése

51 éves férfibeteg. Jobb kéz 1. ujjkörmő kerti munka következtében megsérült, majd sárgás-zöld elszíneződést mutatott. Néhány héttel később a lábkörmőin is hasonló tünetek jelentkeztek. A betegnél az érintett körmök kaparékából 20%-os KOH és Parker tinta keverékével mikroszkópos vizsgálatot, valamint Sabouraud és Mycosel agaron tenyésztéseket végeztünk.

Eredmények

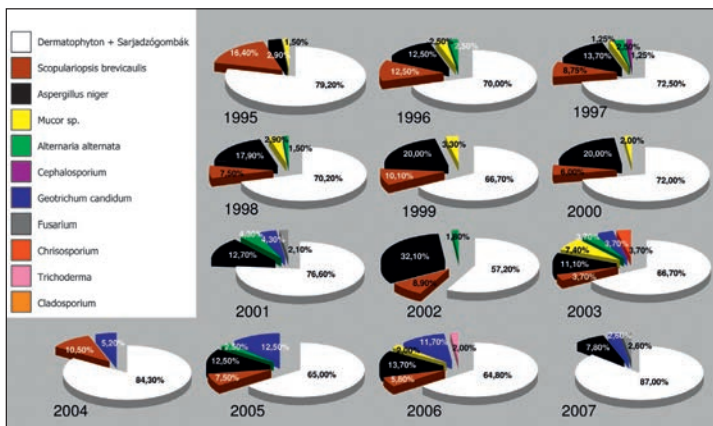
A szóban forgó vizsgálati periódusban a tenyésztéssel pozitív eredmények 36-58%-a onychomycosisos eset volt. Ebből a nem dermatophyton penészgombák aránya 18-34%. Ezen gombák évi megoszlásában ingadozások



1. ábra.

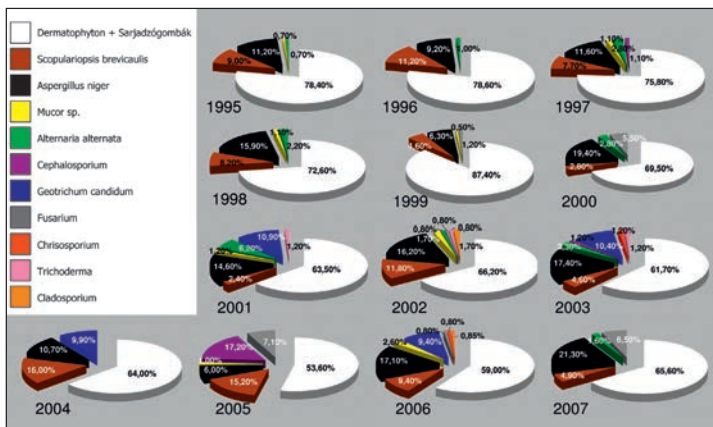
A gombatenyésztéssel pozitív onychomycosisos esetek évenkénti előfordulása 1995-2007 között.

A nem dermatophyton penészgombák évenkénti előfordulása az onychomycosisokban 1995-2007 között.



2. ábra

Kézkörömbe előforduló nem dermatophytonok



3. ábra

Lábkörömbe előforduló nem dermatophytonok

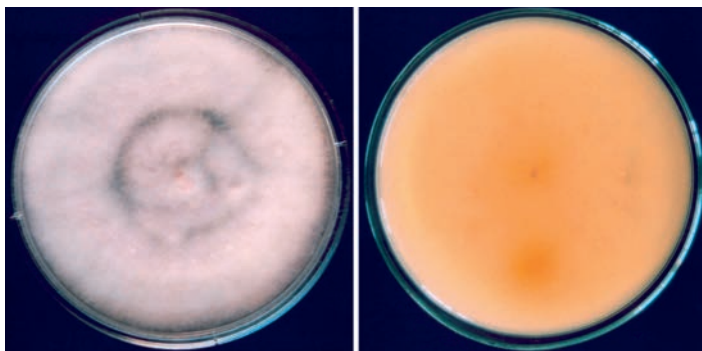


4. ábra

Dystolateralis onychomycosis pedis

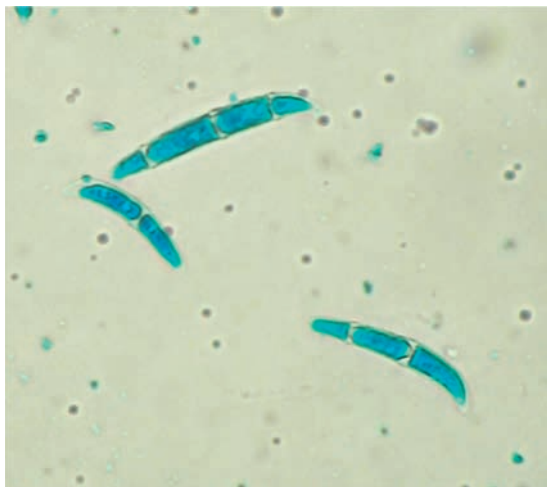
alig mutatkoznak (1. ábra). A korábbi években, a kézkörömökben az *Aspergillus niger* és a *Scopulariopsis brevicaulis* volt a domináns kórokozó. Újabban a *Geotrichum candidum*ot is gyakrabban izoláljuk (2. ábra). A lábkörömök nem dermatophyton penészfldrája a kézkörömökéhez hasonló (3. ábra). A *Geotrichum candidum* előfordulása itt is gyakoribbá vált, de fusarium species okozta megbetegedéseket is észleltünk. A lábkörömök penészfldrájának palettája ugyanakkor a kézkörömökéhez képest szélesebb.

Az onychomycosisos betegünk klinikai vizsgálatok a jobb kéz 1. ujjkörömén totál dystrophyás onychomycosist (TDO), a lábkörmein dystolateralis subungualis onychomycosist (DSLO) észleltünk (4. ábra). A mikroszkópos preparátumban hosszú, szeptált, több helyen elágazó vékony fonalak voltak fellelhetők. A Sabouraud és a Mycosel agaron szabálytalanul bolyhos, szürkés-rózsaszínes légmyceliumok voltak. A telepek alsó oldala drappszínű volt (5. ábra). Mikrokulturában Laktófenol-gyapotkék festéssel jellegzetes, sarlóalakú, néhány rekeszre osztott makrokonidiumokat és egysejtes mikrokonidiumokat láthattunk (6. ábra). A makro- és mikromorfológiai bélyegek alapján a gombát *Fusarium oxysporum*nak diagnosztizáltuk. Mivel a beteg kéz-és lábkörmei egyaránt érintettek voltak, ezért a kombinált kezelés mellett döntöttünk. Betegünk immunkompetens volt, más megbetegedésben nem szenvedett, laboratóriumi leletei a



5. ábra

A *Fusarium oxysporum* telepomorfológiai képe (felsőlap – alsólap)



6. ábra

Fusarium oxysporum makrokonidiumai.
Lactofenol gyapotkék festés, nagyítás: 200x

normál tartományon belüliek voltak, ezért itraconazol kezelést alkalmaztunk. A kezelést pulzus terápiában végeztük, napi 200 mg dózisban, amelyet 4-szer egy hétig folytattunk. E mellett a beteg körmöket 30%-os ureás készítménnyel eltávolítottuk. Az ép körmök növekedése lassan indult meg, az ismételt labor eredmények változatlanok maradtak.

Megbeszélés

Az onychomycosisokban előforduló kórokozó gombák közül a dermatophytonok a dominánsak (90,3%), míg a sarjadzógombák kevésbé jelentősek, 3-6%-ban fordulnak elő (3). A nem dermatophyton penészgombák 1,5-22%-os (11), ill. 1,4-17,6%-os (6) előfordulási arányt mutatnak. A penészgombák egyes fajai növényeken és a talajban élőködnek (8, 13, 14, 15). A leggyakrabban izolálható fajok a *scopulariopsis*, *aspergillus*, *alternaria*, *fusarium*, *mucor*, *acremonium* és *geotrichum* (4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21). A beteganyagunkban körömgombásodást

át a legtöbb esetben a *Scopulariopsis brevicaulis* és az *Aspergillus niger* okozott. Az e téren szerzett tapasztalataink más szerzők (5, 6, 7, 17, 20, 22) megfigyeléseivel összhangban vannak. A trópusi területeken a *Hendersonula toruloidea* és a *Scedosporium apiospermum* okoznak gyakrabban körömgombásodást (5, 11, 13). A nem dermatophyton penészgombák dermatophytonokkal való együttes előfordulását is leírták (10, 11, 20, 23). Ilyen módon a penészek hasznosítják a dermatophytonok által fel nem használt keratint (9). A nem dermatophyton penészek patogenitása vitatott, mert primer patogén alig fordul elő közöttük (10, 11). Ezért inkább

kontaminánsok vagy szekunder kolonizálók (24, 25). Rendszerint sérült körömbe hatolnak be, TDO-t vagy DLSSO-t okoznak (11). Vizsgált betegünkénél, a betegség kialakulását a köröm sérült volta és a földdel végzett munka együttesen okozhatta. A nem dermatophyton penészgombák patogenitásának igazolására kétszeri vagy háromszori tenyésztést szükséges elvégezni (26).

A *fusarium* nemzetséghez tartozó *Fusarium oxysporum* e nemzetség leggyakoribb fájához tartozik (21). A gomba a talajban, de főként a gabonaféléken élőködik. Körömből gyakran izolálható, az onychomycosisokban részben patogén, részben kontamináns szerepet tölt be (8, 11, 12, 14, 18, 20, 21, 27). Telep morfológiájában a lilás, szürkés, rózsaszínes bolyhos telepek az uralkodóak, a telep alsólapja narancs vagy okkersárga. Mikromorfológiájában a 2,2-4,6 µm széles és 5-43 µm hosszúságú kifli vagy sarlóalakú makrokonidiumok és az egysejtes mikrokonidiumok a jellemzőek. A talajmunkát végző betegünk kéz- és lábkörméiből ez a kórokozó nőtt ki az ismételt gombatenyésztés során. A nem dermatophyton penészek által okozott onychomycosisok kezelése problémát okoz. A penészgombák mind *in vitro*, mind *in vivo* gyengén reagálnak a terbinafinra és az itraconazolra (27). A terápiában a kombinált kezelések (orális és lokális) előnyben részesülnek (6, 12, 18, 27). A lokális kezelésekre az antimycotikus körömlakkok, vagy a körömlemez 30-40%-os ureás készítménnyel való leoldása alkalmas. A terbinafint és az itraconazolt jobb hatásfokkal lehet alkalmazni pulzus terápiában (15, 27, 28). Betegünkénél az itraconazol pulzus terápia és a 30%-os ureás körömmeltávolítás hatásosnak bizonyult. A kezelés révén a körmök állapota jelentősen javult.

További megfigyelések és vizsgálatok szükségesek a nem dermatophyton penészek által okozott körömgombásodások diagnosztizálására és terápiás lehetőségeire.

IRODALOM

1. del Palacio A., Cuétara M. S. and Garau M.: Onychomycosis: a prospective survey of prevalence and etiology in Madrid. Int. J. Dermatol. (2006) 45, 874-876.
2. Heikkilä H. and Stubb S.: The prevalence of onychomycosis in Finland. Br. J. Dermatol. (1995) 133, 699-703.

3. Gupta A. K. és mtsai.: Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists offices in Ontario, Canada - a multicenter survey of. *Patients Int. J. Dermatol.* (2001) *36*, 783-787.
4. Djeridane A., Djeridane Y. and Ammar-Khodja A.: Epidemiological and aethiological study on tinea pedis and onychomycosis in Algeria. *Mycoses* (2006) *49*, 190-196.
5. Clayton Y. M.: Clinical and mycological diagnostic aspects of onychomycoses and dermatomycoses. *Clin and Exp. Dermatol.* (1992) *17*, (Suppl. 1) 37-40.
6. Tosti A. és mtsai.: Treatment of non-dermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. *Dermatol. Clin.* (2003) *21*, 491-497.
7. Gianni C., Cerri A and Crosti C.: Non-dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. *Mycoses* (2000) *43*, 29-33.
8. Romano C., Gianni C. and Difonzo E. M.: Retrospective study of onychomycosis in Italy 1985-2000. *Mycoses* (2005) *48*, 42-44.
9. Ellis D. H. és mtsai.: Non – dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br. J. Dermatol.* (1997) *136*, 490-493.
10. Summerbell R. C.: Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology* (1997) *194*, (Suppl. 1) 32-36.
11. Jain S. and Sehgal V. N.: Onychomycosis: an epidemiologic perspective. *Int. J. Dermatol.* (2000) *39*, 100-103.
12. Gupta A. K., Ryder J. E. and Summerbell R. C.: The diagnosis of nondermatophyte mold onychomycosis. *Int. J. Dermatol.* (2003) *42*, 272-273.
13. Oyeka C. A. and Gugnani H. C.: Physiological characteristics of clinical isolates of *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium* species. *Mycoses* (1951) *34*, 369-371.
14. Guarro J. and Gene J.: *Fusarium* infections. Criteria for the identification of the responsible species. *Mycoses* (1992) *35*, 109-114.
15. Lee H. J. és mtsai.: White superficial onychomycosis of a toenail one to *Microsporum canis*. *Acta Derm. Vener.* (2000) *80*, 155.
16. Onsberg P., Stahl D. and Veien N. K.: Onychomycosis caused by *Aspergillus terreus*. *Sabouraudia* (1978) *16*, 39-46.
17. De Vroey C. és mtsai.: Onychomycoses due to *Microascus cirrosus* (syn. *M. desmosporus*). *Mycoses* (1992) *35*, 193-196.
18. Romano C., Miracco C. and Difonzo E. M.: Skin and nail infections due to *Fusarium oxysporum* in Tuscany, Italy. *Mycoses* (1998) *41*, 433-437.
19. Koussidau T. és mtsai.: Onychomycosis in northern Greece during 1994-1998. *Mycoses* (2002) *45*, 29-37.
20. Podányi B., Simon Gy. és Horváth A.: A láb onychomycosisának kórokozó spektruma 1973-1998 között. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1999) *75*, 219-222.
21. Ninet B. és mtsai.: Molecular identification of *Fusarium* species in onychomycoses. *Dermatology* (2005) *210*, 21-25.
22. Järv H. és mtsai.: Toenail onychomycosis in Estoria. *Mycoses* (2004) *47*, 57-61.
23. Lorenzi S.: Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis*, clinical features. *Br. J. Dermatol.* (1996) *135*, 799-802.
24. Ellis D. H. és mtsai.: Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology* (1997) *194*, (Suppl.1) 40-42.
25. Haneke E.: Therapie der Nagelmykosen. *Hautarzt* (1993) *44*, 335-346.
26. De Hoog C. S., Guarro J. (eds.): Atlas of Clinical Fungi, Baarn: Centraalbureau voor Schimmelcultures. (1995).
27. Gianni C. and Romano C.: Clinical and histological aspects of toenail onychomycosis caused by *Aspergillus* spp.: 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine. *Dermatology* (2004) *209*, 104-110.
28. Romano C., Ghilardy A. and Fimiani M.: Dystrophic onychomycosis due to *Microsporum gypseum*. *Mycoses* (2006) *49*, 335-337.

Érkezett: 2009. II. 10.

Közlésre elfogadva: 2009. III. 30.

SzTE Klinikai Gyógyszerészeti Intézet
(intézetvezető: Soós Gyöngyvér dr. egyetemi tanár)¹,
Semmelweis Egyetem Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)

Lokális corticosteroid terápia biztonsága* Safety of topical corticosteroid therapy

SOÓS GYÖNGYVÉR DR.¹, TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a helyi corticosteroid terápia nem kívánt hatásaira vonatkozó újabb tényeket; kitérnek az előre jelezhető, dózis függő szisztémás (mellékvesekéreg szuppresszió), és helyi hatásokra (epidermis elvékonyodás) vonatkozó újabb adatokra, valamint a váratlan, contact dermatitis képében jelentkező allergiás mellékhatással kapcsolatos vizsgálati eredményekre. A hazai forgalomban lévő készítményekre vonatkozó jellemzők ismerete a jó klinikai gyakorlat, a betegellátás biztonságának záloga.

Kulcsszavak:
helyi corticosteroid mellékhatás - epidermalis atrophia - keresztérzékenység

SUMMARY

The adverse effects of topical corticosteroid treatment are discussed in this paper. The newer data of the dose dependent systemic (adrenal suppression) and the local (atrophogenic) effects as well as the bizarre type side effect, the feature of the allergic contact dermatitis are summarised by authors. The comprehensive information about the marketed preparations is the key of the good clinical practice and of the patient's care safety.

Key words:
topical corticosteroid adverse effects - epidermal thinning - crossreactivity

Általános gyógyszerbiztonsági megfontolások

Jóllehet napjainkban a 2500 éves hippocratesi nil nocere elv szó szerint már nem értelmezhető, etikai tartalmát tekintve azonban mit sem változott. A betegbiztonság kérdése a kr.u. harmadik évezred kezdetén az egészségügyi ellátás minőségének meghatározó indikátora, a WHO kezdeményezése (Launch of WHO Collaborating Centre on Patients Safety Solutions 2005. augusztus 23.) nyomán az utóbbi években Európai Unió is jelentős lépéseket tett e téren:

- 2005. Luxembourgi Declaration,
- 2006. CEO Recommendation,
- 2008. Eu Network for Patient Safety – EuNetPaS – létrehozása.

Hazai vonatkozásban látványos programok ugyan nem zajlanak, de szakmai körökben, egyre több szó esik róla, különösen gyógyszerbiztonsági vonatkozásairól, amely a betegbiztonság kérdéskörének egy rendkívül meghatározó része. A gyógyszerhamisítással és az indikáción túli gyógyszeralkalmazással több konferencia is foglalkozott a közelmúltban, a „spontán” mellékhatás bejelentések száma azonban a gyógyszerfelhasználás nagyságához viszonyítva még mindig aránytalanul kevés.

Márpedig a szisztémásan vagy helyileg alkalmazott gyógyszerek a pozitív, kívánatos hatások mellett nem várt kellemetlen reakciókat is előidézhetnek. Ezek részben a farmakológiai hatásokból következő, előre jelezhető tünetek – „A” típusú mellékhatások –, kisebb arányban váratlan, a farmakológiai tulajdonságoktól független reakciók – „B” típusú mellékhatások (adverse drug reactions ADR).

A lokális gyógyszerek a bőr vagy nyálkahártya kezelésére szánt készítmények, amelyektől azt várjuk, hogy hatásukat elsősorban közvetlenül a felvitel helyén, vagy annak közvetlen környezetében fejtsék ki anélkül, hogy a szervezet egyéb részeinek működését jelentősen befolyásolnák. Azaz elvárjuk, hogy az alkalmazott hatóanyagok lépjenek kölcsönhatásba a patológias folyamatokért felelős sejtekben elhelyezkedő receptorokkal, ott nagy koncentrációt érjenek el, de a keringésbe farmakológiailag aktív anyagok csak minimális arányban kerüljenek (9), a vehiculumként alkalmazott anyag/anyagok pedig lehetőleg egyáltalán ne jussanak a szisztémás keringésbe.

A helyi készítmények váratlan nem kívánatos hatásainak legjellemzőbbje az allergiás kontakt dermatitis. E jelenség előfordulási gyakoriságának becslére vállalkozott egy erlangeni munkacsoport (dePádua és munkatársai): 1995-2004 évekre vonatkozóan vizsgálták a kontakt dermatitis prevalenciáját a németországi populációra vonat-

* Szponzorált közlemény

kozóan a standard epicutan teszt sorban szereplő anyagokkal szemben: a gyakoriság a 1-29/100 000 között változott. A neomycin mutatta a legmagasabb incidenciát, 1/100 000 volt a hydrocortison-17-butirattal szembeni érzékenység. (20)

Lokális corticosteroidok nem kívánt hatásai

A corticosteroidokat (cs) a múlt század 50-es évei óta alkalmazzuk, mint a leghatékonyabb helyi gyulladáscsökkentőket a legkülönbözőbb eredetű bőrgyulladások kezelésére. A természetes hydrocortison mellett számos, annál klinikailag hatásosabb analóg hatóanyagot és készítményt állítottak elő és vezettek be a mindennapi gyógyító munkába. A molekula fejlesztések kora a múlt század 80-as éveiben megállt, újabb hatóanyagok azóta nem tűntek fel, a már ismertek újabb gyógyszerformái, illetőleg kombinációs készítmények jelentenek újdonságot a helyi cs terápiában.

A forgalomban lévő készítményeket az USA-ban hét, az európai gyakorlatban négy klinikai hatásossági kategóriába sorolják. E csoportosításnak a megfelelő készítmény választásban, a betegségek kezelésére vonatkozó irányelvek összeállításánál van jelentősége: a kezelendő körkép súlyossága, reakció készsége alapján ajánlottak a különböző hatékonyságú csoport készítményei („célzott terápia”).

A cs klinikai alkalmazására vonatkozóan több ezer közleményt publikáltak – 9420 szerepel a MEDLINE-ban –, magyarul az utolsó összefoglaló munka ez 2009. júniusban jelent meg az Orvostovábbképző Szemlében, Kemény professzor kommentárjával (1).

Jelen dolgozat, amint arra a cím is utal a nem kívánt hatásokra vonatkozó újabb tényeket kívánja összefoglalni, annak érdekében, hogy ezeket megismerve a betegek kezelésénél azok elkerülhetők legyenek.

Mint minden igazán hatásos gyógyszernek, úgy a helyileg alkalmazott cs készítményeknek is elvben és a gyakorlatban is a terápiás végeredményt befolyásoló számos nem kívánt hatása lehetséges.

A „kiszámíthatók, előre jelezhetők” az alapvető endocrinológiai-farmakológiai aktivitásból következnek; jelentkezhetnek szisztémásan, vagy az alkalmazás helyén.

A „váratlan”, B kategóriába sorolhatók a hyperszenzibilizációs, allergiás reakciók, amelyek nagyobb összefoglaló vizsgálatok alapján a rendszeres használók 0,5-5%-nál alakulhatnak ki (2), de egyes szerzők ennél lényegesebb nagyobb prevalenciát találtak (16).

„A” típusú Szisztémás mellékhatás; mellékvesekéreg szuppresszió

Alapvetően, mint fentebb említettük, szeretnénk a jelenséget teljesen elkerülni, ezért a készítmények fejlesztése folyamán, célzott biztonságossági vizsgálattal ellenőrzi a mellékvesekéregre gyakorolt esetleges hatást. A vizsgálandó készítmények alkalmazása során a vizsgált szemé-

lyeknél általában ACTH terhelési tesztet végeznek és az endogén cortisol szintet határozzák meg (3, 5).

Az utóbbi években a psoriasis kezelésére fejlesztett clobetasol propionat hab napi 7 g-nyi alkalmazása mellett felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt kimutatható volt reverzibilis mellékvese érintettség (3, 5). Különböző vehiculumból a penetráció mértéke jelentősen különbözik (8)

Ugyanezek készítmények terápiás megfigyeléses vizsgálatánál mellékvese kéreg szuppresszióra illetőleg bőrfarfiára utaló tünet azonban nem fordult elő (4, 5).

Budesonid buccalis (3x3 mg/die) alkalmazásánál az endogén cortisol szint csökkenését figyelték meg, jöllehet azt is igazolták, hogy az alkalmazott adagnak csupán 2%-a kerül be a szisztémás keringésbe a nyálkahártyán végbemennő jelentős CYP3A4 metabolizáció következtében (10).

Fontos adat az is, hogy intranasalisán alkalmazott cs minimális hatást gyakorol a hypophysis-mellékvese tengelyre. A momethason furoat orrspray-ről gyermekeknél és felnőtteknél több, mint 20 vizsgálattal igazolták azt, hogy nem befolyásolja az endogén cortisol szintet (11), ugyan-csak problémamentes volt ebből a szempontból (is) a fluticason furoat orrspray használata serdülőknél és felnőtteknél (12), illetőleg a kenőcs atópiás gyermekeknél (13).

„A” típusú lokális mellékhatás; atrófia

A helyileg jellemző katabolikus hatás az epidermis, később a dermis elvékonyodásaként jelentkezhet / jelentkezik. Az elvékonyodás klinikai jele a teleangiectasia megjelenése. Az atrofogén tulajdonság hatóanyagokként, készítményeként különbözik, a forgalomba hozatal előtti biztonságossági vizsgálatok kiterjednek ennek meghatározására is.

Az általános technikai fejlődés ezen típusú vizsgálatoknál is jelentős előrelépést hozott: ma már tudott, hogy az epidermis szélesség – változásának nem eléggé érzékeny módszere az ultrahangos – sonografia – vizsgálat. Ez főleg a dermis változását mutatja, míg az epidermis non-invasív vizsgálatára az optikai koherencia tomográfia (OCT) az előnyös vizsgálati módszer. A felszíni morfológia objektív meghatározása profilometria módszerével lehetséges (7).

Ezen methodikákat alkalmazva egyértelműen megállapítható volt, hogy az „erős” csoportba sorolható hatóanyagok kommerciális hordozójukban nem okkluzív kezelésként 4-6 hétig alkalmazva határozott epidermis vékonyodást idéznek elő. A felszínen és a dermisben káros jel nem volt igazolható. Az epidermis vékonyító tulajdonság a hatóanyagok farmakológiai aktivitásával egyenesen arányos (6, 7).

A momethason furoat alapvető klinikai tulajdonságai az atrofizáló tulajdonság tekintetében is kedvezőnek mutatkoztak (14, 15).

„B” típusú ADR: Hyperszenzibilizáció

A cs indukálta kontakt szenzibilizáció, más terápiás kontakt allergénekhez hasonlóan elsősorban krónikus bőr-

betegnél fordul elő (2, 16), amelyben a barrier funkció károsodásnak jelentős szerepe lehet, hiszen az allergén és az antigén prezentáló sejtek találkozásának a lehetősége ezáltal fokozódik.

A cs kontakt szenzibilizációra vonatkozó kazuistikákat a XX. század utolsó két évtizedében már epidemiológiai vizsgálatokkal egészítették ki (16, 19, 20, 21, 22), így az általunk végzett tanulmány (23) során is igazolható volt jelentősége, még a gyulladásgátló, antiallergiás tulajdonság ellenére is.

Felismerése nem egyszerű, hiszen a yatrogen bőrgyulladás hasonló morfológiai képet mutat a terápiát igénylő bőrfolyamathoz. A szenzibilizáció tényére a kezelt, egyébként lokális cs terápiára általában javuló bőrtünetek terápia rezisztenciája hívhatja fel a figyelmet. Ilyen helyzetben az alkalmazott szer másik cs-re való váltása szükséges, majd a tünetmentesség után tanácsolható epicutan próbával igazolni a cs allergia gyanúját.

Tesztelés is számos különleges problémát vet fel az ideális teszt hatóanyagok, vehiculum és az értékelési mód vonatkozásában egyaránt (17, 18, 22, 23). Indikátor vegyületként a leggyakoribban allergizáló hatóanyagok (budesonid, tixocortol, hydrocortison butyrat) jönnek számításba, de célszerű ezek mellett az adott személynél a problémát kiváltó készítmény komponenseivel epicutan próbát végezni. Vehiculumként ma ebben az esetben is a vaselin ajánlott, az értékelési idő nyújtott: 96-120 óra, és még célszerű a 7. napon való ellenőrzés is.

A cs szenzibilizáció **szerkezet-hatás összefüggését** vizsgálva *Coopman S. és mtsai.* 1989-ben publikált közleményükben a terápiában alkalmazott hatóanyagokat A, B, C, D csoportba sorolták (24), majd *Shener és mtsai.* a D csoportot két alcsoportra bontották (27) (1. ábra és táblázat).

Az **A csoport**, a hydrocortison típusú corticosteroidokat tartalmazza, helyettesítők nélkül a steroid váz D gyűrűjén és a C20 és 21-es pozíciókban. Az A csoport tartalmaz C17 és C21-es acetát észtereket és a C21 thioester, a tixocortol pivalat is ide sorolható.

A **B csoport**, acetonid steroidok közé tartoznak azok a hatóanyagok, amelyek a C16, vagy C17-en cis-ketal, vagy -diol addíciókkal rendelkeznek.

A **C csoport**, a betametason típus, amely a D gyűrű C16 pozícióban metil substituuált.

A **D csoport**, corticosteroidjai hosszúláncú észtert tartalmaznak a C17-en vagy a C21-en. E csoport tagjai tartalmazhatnak metil substitúciót a D gyűrűn (C16-on).

A D 1-es és 2-es alcsoportjai elkülönítése a C16-on lévő metil

substitúció jelenléte vagy hiánya, illetőleg a B gyűrű halogénezációja alapján történt.

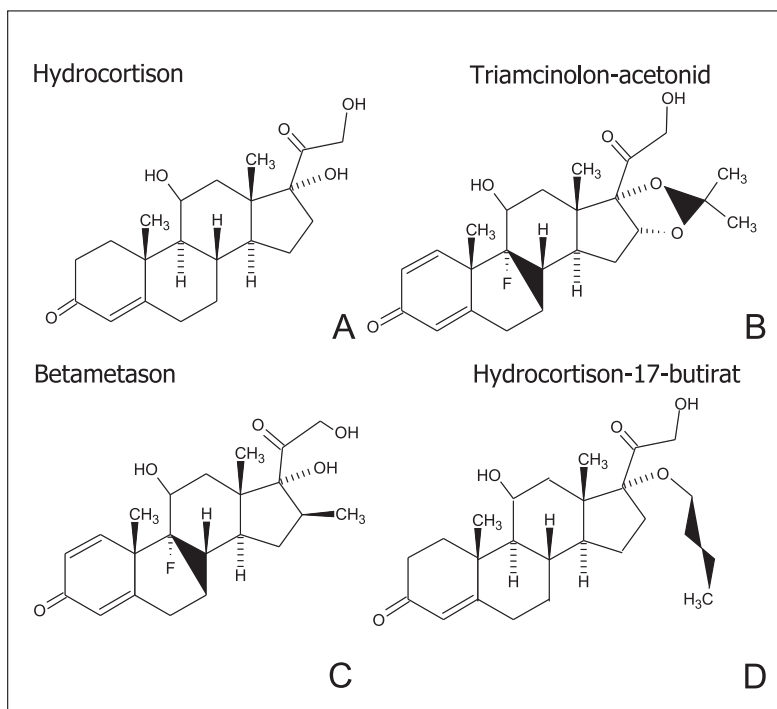
A D1 csoport tagjai metil csoportot tartalmaznak a C16-os helyzetben és halogén helyettesítést a B gyűrűn. E csoportba tartoznak: betametason valerat és dipropionat, clobetason butirat, mometason furoat és a fluticason propionat (furoat). E csoportba tartozók az eddigi vizsálatok szerint alacsony allergén potenciálúak és kevésbé hajlamosak keresztreaktivásra.

A D2 csoport steroidjai instabil észterek, amelyek nem tartalmaznak metil helyettesítést C16-on és nincs halogén substitúció a B gyűrűn. A csoportba tartozó hatóanyagok kifejezetten lipofilek és gyorsan metabolizálódnak a bőrben. Jellemző keresztreaktivást mutatnak a csoporton belül, valamint az A és a B csoportba sorolt hatóanyagokkal (pl. budesonid) is (24, 25, 26, 27).

E csoportba sorolható: hydrocortison-17-butirat, methylprednisolon aceponat (27).

A budesonid keresztreaktivitása saját csoportjában (B) levő steroidokkal és a D2 csoport steroid észtereivel egyaránt ismert. Ennek oka Lepoittevin szerint az lehet, hogy a budesonid hatóanyag a molekula két stereo izomerjének 1:1 arányú keveréke. Az „R” izomer a B csoport steroidjaira jellemző szimmetriát mutatja, míg az „S” izomer a D csoporthoz hasonlóan asszimmetrikus (25, 28).

Az allergizáló aktivitás, a keresztreakciók kiváltásának készsége jobban érthető válik cs metabolizmus megismerése révén. Mai ismeretek szerint ugyanis nagyon valószínű, hogy nem maguk a hatóanyagok, hanem azok metabolitjai



1. ábra

Coopman S. A., Degreef H., Dooms-Goosens A.:
lokális steroidok allergizáló aktivitás szerinti osztályozása

Hatóanyag	Készítmény	Allergizáló osztály	Lehetséges keresztérzékenység
Prednisolon	Linola-H- Fett hydrofob krém Prednisolon 0,5% kenőcs Alpicort, Alpicoroldat	A	D2
Hydrocortison -17-butyrat	Locoid 0,1% krém, kenőcs, oldat Crelo 0,1% emulzio Locoid 0,1% lipobase Laticort krém, kenőcs, oldat	D 2	A Budsonid "S" isomer
Hydrocortison	Pimafucort krém, kenőcs Tetran-Hydrocortison kenőcs Oxycort spray Flucidin H kenőcs	A	D2
Triamcinolon acetamid	Ftorocort krém Alkcema krém	B	
Bethametason valerát	Betesil tapasz Fucicort krém	D1	
Betametason dipropionát	Diprosalic kenőcs, oldat Daivobet kenőcs	D1	
Fluocinolon acetamid	Flucinar gél, kenőcs, Flucinar N kenőcs	B	
Momenthason furoát	Elocort krém, kenőcs, oldat Elosalic kenőcs	D1	
Flumethason pivalát	Lorinden A, C kenőcs	D1	
Fluticason pivalát Methylprednisolon aceponát	Cutivat krém, kenőcs Advantan krém, kenőcs, oldat	D1 D2	A Budsonid "S" isomer
Dexamethason foszfat	Dexapocort spray	C	
Clobetasol dipropionát	Dermaovate krém, kenőcs, oldat Closanasol krém, kenőcs	D1	

1. táblázat

Magyarországi forgalomban lévő bőrgyógyászati indikációjú cs tartalmú készítmények

az allergének. A cs metabolizmus különböző útjai ismertek. A C17 észterek, pl. C21-re konvertálódhatnak (29). Jellemző metabolikus „termékek a steroid-glioxálok, amelyek a C17 oldalláncon képződhetnek (30). A steroid glioxálok kovalens módon kötődhetnek az arginin guanin-csoportjához, de más aminosavakhoz is (a prolin és a hydroxiprolin kivételével), az argininhez való kötődés irreverzibilis (31). A magasabb arginin kötő képességgel rendelkező corticosteroidok szenzibilizációs képessége is erősebb (magas allergén potenciálú hatóanyagok). Magas allergén potenciálú hatóanyag pl. budesonid, tixocortol pivalát, prednicarbat, methylprednisolon aceponát (33). Ellenkezőleg, az alacsony arginin kötődésű, alacsony potenciálú pl. hydrocortison acetat, betamethason dipropionát és a momethason furoát.

A Magyarországon csak néhány éve használt methylprednisolon aceponat, mint labilis, lipidoldékony észter a D2 csoportban foglal helyet (1. táblázatból) és jelentek már meg kazuisztikák contact dermatitist okozó hatásáról (32, 33, 37).

Következtetés

A lokális cs helye, jelentősége megkérdőjelezhetetlen a bőrgyulladások terápiájában. Bölcsen választott hatóanyagot és készítményt helyesen alkalmazva az előny kockázat mérleg mindenképpen az előny oldalára billen.

A kísérletileg igazolható, „A” típusú mellékhatások irreverzibilissé válásának, a klinikailag észlelhető károsodások elkerülése érdekében a lehető legrövidebb ideig kell a célzottan választott készítményt rendelni, vagy amennyiben elkerülhetetlen intermittáló terápiával biztosítani a hosszú távú recidiva mentességet.

A biztonságosság hangsúlyozása fontos szempont, mert a betegek egy részénél fennálló „steroid fóbia” terápiás sikertelenséget okoz. A beteg, vagy többször a szülő ellenérzésének felismerése és feloldása, és ezzel az együttműködő készség elnyerése ugyancsak a lokális cs terápia mai stratégiájához kell tartozzon (34, 35).

A hyperszenzibilizáló hatás napjainkban már egyértelműen igazolt tény. A jelenség felismerése, igazolása illetőleg különösen polyszenzibilizált egyéneknél a kisebb allergizáló potenciálú, a biztonságosabb, D1 cs készítmények alkalmazásával ez az előre nem kiszámítható ADR is jelentősen mérsékelhető (36).

„Amennyiben dokumentált módon ismert a beteg allergiás érzékenysége és mégis alkalmazzák nála a gyógyszer, úgy az már hibának, megelőzhető káros eseménynek tekinthető” (www.betegbiztonsag.hu)

IRODALOM

1. Ference J. D., Last A. R.: Helyi kortikosteroid kezelés Orvostovábbképző Szemle (2009) XVI.(6), 73-81.
2. Baeck M., Marot L., Nicolas J. F. et al: Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review Allergy (2009) 64, 978-994.
3. Melian E. B., Spencer C. M., Jarvis B.: Clobetasol propionate foam, 0.05%. Am J Clin Dermatol (2001) 2(2), 89-92.
4. Kimball A. B., Gold M. H., Zib B. et al: Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. Am Acad Dermatol (2008) 59(3), 448-54.

5. Jarrat M. T., Clare S. D., Savin R. C., et al: Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis* (2006) 78(5), 348-54.
6. Korting H. C., Unholzer A., Schafer-Korting M. et al: Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* (2002) 15(2), 85-91.
7. Cossmann M., Welzer J.: Evaluation of the atrophogenic potential of different glucocorticoids using optical coherence tomography, 20-MHz ultrasound and profilometry: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* (2006) 155(4), 700-6.
8. Franz T. J., Lehmann P. A., Feldman S. R., Spellman M. C.: Bioavailability of clobetasol propionate in different vehicles. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* (2003) 16(4), 212-6.
9. McClain R. W., Yentzel B. A., Feldman S. R.: Comparison of skin concentrations following topical versus oral corticosteroid treatment: reconsidering the treatment of common inflammatory dermatoses. *J Drugs Dermatol* (2009) 8(12), 1076-9.
10. Dilger K., Halter J., Bertz H. et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide after buccal administration in healthy subjects and patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009) 15(3), 336-43.
11. Boner A. L.: Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol* (2001) 108(1 Suppl), S32-9.
12. Patel D., Ramer P., Clements D. et al: Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2008) 100(5), 490-6.
13. Glazenburg E. J., Wolkerstorfer A., Gerretsen A. L. et al: Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* (2009) 20(1), 59-66.
14. Prakash A., Benfield P.: Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* (1998) 55(1), 145-63.
15. Cattaneo A., DeMagnis A., Botti E. et al: Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosus. *J Reprod Med.* (2003) 48(6), 444-8.
16. Corazza M., Mantovani L., Maranini C. et al: Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eu J Dermatol* (2000) 10(7), 533-35.
17. Kalavala M., Statham B. N., Green M. C. et al: Tixocortol pivalate: what is the right concentration? *Contact Dermatitis* (2007) 57(1), 44-6.
18. Isaksson M., Bruze M., Björkner B. et al: The benefit of patch testing with a corticosteroid at a low concentration. *Am J Contact Dermat.* (1999) 10(1), 31-3.
19. Isaksson M., Andersen K. E., Brandao F. M. et al: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* (2000) 42(1), 27-35.
20. dePádua C. M., Uter W., Schnuch A.: Contact allergy to topical drugs: prevalence in a clinical setting and estimation of frequency at the population level. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2007) 16(4), 377-84.
21. Uter W, dePádua C. M., Pfahlberg A. et al: Contact allergy to topical corticosteroids—results from the IVDK and epidemiological risk assessment. *J.Dtsch. Dermatol Ges* (2009) 1, 34-41.
22. Matura M., Gossens A.: Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* (2000) 55, 698-704.
23. Soós Gy. et al: Corticosteroid Kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata Bőrgyógy. *Vener Szemle* (2004) 80 (4), 203-208.
24. Coopman S., Degreef H., Gossens A.: Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical steroids. *Br.J. Dermatol* (1989) 21, 27-34.
25. Lepoittevin J. P., Dreighe J., Gossens A.: Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding crossreactivity among different corticosteroids. *Arch. Dermatol* (1995) 131, 31-37.
26. Isaksson M.: Corticosteroid cross-reactivity. *Contact Dermatitis* (2003) 49, 53-55.
27. Schener E., Warsaw E.: Update and review of epidemiology. Clinical characteristics and structural cross reactivity. *Am.J. Cont. Dermat* (2003) 144, 179-187.
28. Ferguson A. D., Emerson R. M., English J. S.: Cross-reactivity patterns to budesonide. *Contact Dermatitis* (2002) 47(6), 337-40.
29. Wilkinson S. M.: Hypersensitivity from topical corticosteroids. *Clin.Experim.Dermatol* (1994) 19, 1-11.
30. Boffa M., Wilkinson S. M., Bech M. H.: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* (1995) 33, 149-151.
31. Wilkinson S. M., Jones M. F.: Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br.J. Dermatol* (1996) 135, 225-230.
32. Calzado L., Ortis-Frutos Fj, Galera C. et al: Allergic contact dermatitis caused by 6alpha-methylprednisolone aceponate. *Contact Dermatitis.* (2005) 53(1), 62-3.
33. Cahill J., Nixon R.: Allergic contact dermatitis to methylprednisolone aceponate in a topical corticosteroid. *Australas J Dermatol.* (2004) 45(3), 192-3.
34. Bewley A.: Dermatology Working Group: Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol* (2008) 158(5), 917-20.
35. Hon K. L., Kam W. Y., Leung T. F. et al: Steroid fears in children with eczema.

In memoriam Dr. Kelemen Zsigmond



Dr. Kelemen Zsigmond 1929-ben Hajdúnánáson született. A debreceni Református Gimnázium Kollégiumában érettségizett. Érettségi után a Debreceni Orvostudományi Egyetemen tanult tovább. Diplomáját 1955-ben kapta meg, ezt követően az Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján kezdett dolgozni. *Szodoray* professzor először a bakteriológiai laboratórium vezetésével bízta meg, majd bekapcsolódott a bőrszövettani és bőronkológiai munkába is. Kiküldetésben, német-orosz-angol nyelvvizsgával, külföldi tanulmányutakon vett részt, dolgozott Varsóban, Münszterben, Plovdivban, Stuttgartban, Münchenben és később Líbiában is.

1969. decemberében az egri Megyei Kórház Bőrgyógyászati osztályának vezetőjévé nevezik ki. A 20 ágyas osztályt 40 ágyasra sikerült fejlesztenie. Bevezette az onkodermatológiai és a psoriasisos betegek gondozását, a műszerkészletet gazdagította dermopan és PUVA készülékekkel. Megyei szakfőorvosként évtizedeken át látogatta a megye gondozóintézeit, több éven keresztül az MDT vezetőségi tagja volt. Az orvosok és szakdolgozók folyamatos továbbképzéséről gondoskodott. Kiváló diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai tudását éveken át sikerült munkatársainak átadni. Önmagához és kollégáihoz is szakmai szempontból szigorú volt.

Nyugdíjba vonulása után csak magánrendelt, de a tudományos helyi és országos rendezvényeken továbbra is aktívan részt vett.

Kívívta betegei és munkatársai tiszteletét és szeretetét. Több évtizedes munkájának eredményeit próbáljuk megőrizni és továbbvinni. Hiányozni fog mindnyájunknak, mind szakmailag, mind emberileg.

Emlékét megőrizzük, nyugodjon békében.

Dr. Varga Gabriella
nyugd. oszt. vez. főorvos

Dr. Ládi Éva
bőrgyógyász, profilvezető főorvos

KÖNYVISMERTETÉS

Albrecht Scholz, Karl Holubar, Günter Burg:
**GESCHICHTE DER DEUTSCHSPRACHIGEN
 DERMATOLOGIE / HISTORY OF GERMAN LANGUAGE
 DERMATOLOGY**
 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
 ISBN 978-3-00-026784-0

A Német Bőrgyógyászok Társasága (Deutsche Dermatologische Gesellschaft – DDG) ebben az évben ünnepli első nagygyűlésének 120. évfordulóját. Ez az évforduló arra ösztönözte a német, osztrák és svájci bőrgyógyász társaságokat és a neves szerzőket, hogy kiadjanak egy történelmi munkát, mely német és angol nyelven örökíti meg a német nyelvű bőrgyógyászat eredményeit, jelentős alakjait és hatásait az európai tudománytörténet egészére.

E könyv egyik erőssége, hogy az első világháborút követő nemzeti tendenciák kibontakozását, mely a tudománytörténetben is megfigyelhető, több fejezetben tárgyalja. Külön fejezetben olvas-

hatunk valamennyi közép-európai bőrgyógyászati iskola kialakulásáról, melyekhez egységes keretet biztosít a német nyelvű bőrgyógyászati iskola hatása. A magyarországi bőrgyógyászat történetét összefoglaló fejezet Prof. Dr. Baló-Banga J. Mátyás és Prof. Dr. Kemény Lajos tollából származik. Egy fejezetben keresztül vezetük végig a magyar bőrgyógyászat történelmét, az összefüggéseket remekül kiemelve, kezdve az első egyetemi szintű magyar nyelvű bőrgyógyászati tanszék (Kolozsvár, 1874) létrehozásától.

Történelmünk alakulása folytán, a határok megváltoztatásával e tanszéknek el kellett hagynia helyét, és Szegeden talált menedékre. A szegedi tanszékvezetők életén és munkásságán keresztül meglevenedik számunkra a magyar nyelvű tudománytörténet. Hitelesen és részletesen olvashatunk Prof. Dr. Simon Miklós szerepéről. A szegedi tanszék kialakulásának és hatásának alapos jellemzése után a magyar főváros tanszékének történetét elevenítik fel a szerzők. A tanszék jelenlegi formájának megalapítója, Prof. Dr. Nékám Lajos, kiemelt helyet foglal el ebben a fejezet részben. A Magyarországon előforduló bőrbetegségek első statisztikája, az iskolások gomba-szűrésének bevezetése, folyóiratunk megalapítása, sőt, a Magyar Dermatológiai Társulat megalapítása 1928-ban egyaránt az ő vezetése alatt történt. Szintén az ő nevéhez fűződik a magyar bőrgyógyászat európai vérkeringésbe való bekapcsolása is – 1935-ben, a 9. Nemzetközi Bőrgyógyászati Konferencia Budapesten került megrendezésre.

A magyar bőrgyógyászatról szóló fejezet további részeiből kiderül, hogy a történelem viharai a magyar bőrgyógyászat történetében is nyomot hagytak. Veszteségek érték a Társulatot és a tudományt a második világháborúban éppúgy, mint az 1956-os forradalom során. Ám ma, az Európai Unió tagjaként újra távlatok nyíltak meg előttünk.

A szakma szeretete, a tudomány alázatos művelése, a kitartó munka eredménye – ezekre ad példákat ez a könyv, mely egyszerre élvezetes és tanulságos olvasmány, és haszonnal forgathatja minden szakember, tanár és diák egyaránt.

Szegedi Andrea dr.

Schneider Imre dr., Sebők Béla dr., Harangi Ferenc dr.:
ATOPIÁS DERMATITIS
 Medicina Könyvkiadó ZRT. Budapest 2009
 ISBN: 978 963 226 157 7

Az atopiás dermatitis krónikus ismétlődően recidiváló bőrtünete jelenleg az egyik leggyakoribb bőrbetegség. A világszerte végzett felmérések a kórkép földrésztől független halmozódását elsősorban az utolsó évtizedekben figyelik meg, melynek magyarázataknak szolgálnak a genetikai predispozíció mellett igen fontos, civilizációs ártalmaként értékelt környezeti hatások – irritánsok és allergének egyaránt – halmozódása. Az elmúlt évek során tankönyvek ismert klinikai adatai új ez ideig e kórképhez nem sorolt klinikai jellemzőkkel (pl. felnőttkori megjelenés), új klinikai tünetekkel bővültek, továbbá az elmúlt évek tudományos kutatásai a kórképre jellemző barrier defektusok terápiát is befolyásoló új mechanizmusát is feltárták.

A szerzők a könyv első kiadásának nagy szakmai sikerét követően a kórkép klinikumát számos új adattal egészítették ki, precíz fotó dokumentációk és didaktikus ábrák segítségével, kitérve az egyéb szervek patológiai eltéréseire. Az atopiás dermatitis barrier defektus kutatásának közleményei, valamint a korábban dogmatizált immunológiai háttér új vizsgálati adatai eredményezte terápiás lehetőségek ismertetése szintén indokoltá tette a második kiadást.

A két kiadás között időszakban hazai első vizsgálatként elvégzett prevalencia felmérés adata, szintén a könyv aktualitását hűzza alá.

Az előző kiadást bővítve három új témakört is feldolgozó fejezet: az „Immundeficienciák és atopiás dermatitis”, „Az atopiás dermatitis differenciáldiagnosztikája”, valamint „A gyermekkori atopiás dermatitis családra gyakorolt hatása és költségvonzata” címmel jelent meg. A többi fejezet többek között „Az atopiás dermatitis klinikai képeinek és súlyosságának megbecsülése”, „Az atopiás dermatitis histopatológiája”, valamint „Az immundeficiencia és atopiás dermatitis”, „Az atopiás dermatitis patogenezisének összefoglaló jellegű áttekintése”, aktuális adatokkal történő kiegészítése is szembetűnő.

A klinikai tünetek provokáló faktorai önálló fejezetekben, aktuális kutatási eredmények értékelésével ismertettek.

A könyv utolsó fejezeteként részletezett terápiás lehetőségek a kezelések alapját adó, bőrtástat korrigáló localis kezelésektől a modern kor localis és szisztémás immunmodulánsaiig részletes információt nyújt az olvasónak, hovatovább kitér a jelenleg még „vizsgálat alatt álló anyagok” adataira is.

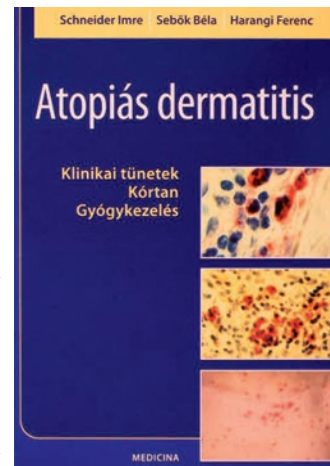
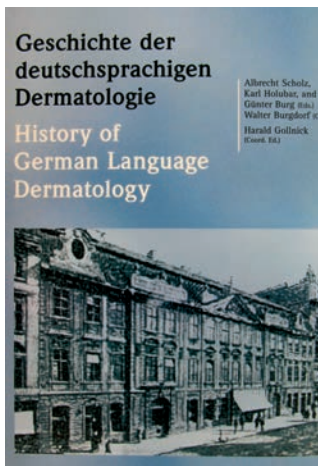
A kiadvány elsősorban a kórkép kezelésével, vizsgálatával foglalkozó klinikusoknak készült, de hasznos információit a családorvosok is felhasználhatják. Az utóbbi évek kutatási adatainak összefoglaló értelmezése a kórkép patológiáját kutató immunológusoknak, allergológusoknak is számos új támpontot adhat.

Temesvári Erzsébet dr.

SIDE EFFECTS IN DERMATOLOGY

(FARM) 9th edition – 2009
 International Medical Publishers b.v. Naarden
 ISBN 978-90-5884-004-2

Az 1973-tól folyamatosan felújított, ezen kiadványban a kilencedik, bőrtünetekkel jelentkező gyógyszer mellékhatásokat összegyűjtő



kiadvány 2009-ben *W. M. C. Mulder* klinikai farmakológus, *M. M. H. M. Mainardi* dermatológus és *D. P. Bruynzeel* dermatológus allergológus munkájával kiegészítve jelent meg.

A gyógyszer mellékhatások kiváltotta bőrtünetekkel 36 éve foglalkozó könyvsorozat 2004-es 8. kiadása óta ezen elmúlt években megjelent és tömegesen felhasználásra került gyógyszerek száma a kiadvány aktualizálását tette szükségessé.

Ez időszak alatt azonban a mellékhatások patológiai követésének is számos új megközelítése is tudományosan megalapozottá vált, így a klinikai tünetek kialakulásának magyarázata, az ok és okozati összefüggések gyakorlati logikáját szakmailag is értelmezhetővé tette.

Az új gyógyszer készítmények megjelenése, a mellékhatások klinikai tüneteit is kibővítette, az ez ideig gyógyszer expozícióban nem észlelt szokatlan bőrtünetek megjelenését is, pl. az EGFR (epidermal growth factor receptor) antagonisták szedése kapcsán észlelt follicularis bőrtünetek esetében.

A szerzők az első két fejezetben az adverz reakciók bőrreakcióit felsorolva, az egyes bőrtüneteket, valamint a kapcsolódó közlemények listáját adják meg. Ezt követően az egyes gyógyszereknek megfelelő mellékhatásokat részletezik, a hivatkozási irodalom csatolásával. A kiadvány további fejezete a jellemző bőrtünetek alapján részletesen feldolgozza a provokáló gyógyszerek kiváltotta klinikai tünetek patomechanizmusát elsősorban a referenciák frissítésére – és nem bővítésére – törekedve. A viszonylag mostohán kezelt helyi alkalmazások kiváltotta mellékhatások, kizárólag csak a szisztémás megjelenés eseteiben ismertettek.

Az útmutató nem tér ki a kombinált gyógyszerterápiák mellékhatásaira, az ok-okozat nem teljesen tisztázott volta miatt.

A szerzői gárda igen nagy szakmai háttere ellenére, valószínű, hogy a cutan gyógyszerreakciók gyűjteménye soha nem tekinthető teljesnek, mindazonáltal ez a szakmai körökben már évek óta várt új kiadás magas szintű, könnyen hozzáférhető információt nyújt mindazoknak, akik a napi betegellátás szintjén néznek szembe a gyógyszer mellékhatások orvosi teendőivel.

Temesvári Erzsébet dr.

Editor: Renée J. G. Arnold:

PHARMACOECONOMICS: FROM THEORY TO PRACTICE
RC Press, Taylor & Francis Group, 2010
ISBN: 978-1-4200-8422-1

A gyakorló orvosok, a betegek és a finanszírozók egyre gyakrabban szembesülnek azzal, hogy végtelenül sok kezelési lehetőség áll rendelkezésükre, de az erre fordítható források korlátozottak. Hogyan lehet mégis eldönteni, mit válasszunk?

Az egészség-gazdaságtan részeként a farmakoökonomia (gyógyszergazdaságtan) egyre bővülő módszerekkel hasonlítja össze az egyes gyógyszeres terápiaik értékét, figyelembe véve az egyének, a gyógyszergyártók és a piacok viselkedését a gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban.

Ez az összefoglaló jellegű kötet bemutatja a döntéshozatali technikákat; a döntési fa, a Markov-modell, a szimulációs és determinisztikus modellek elméleti ismertetésén kívül példával is illusztrálja ezeket.

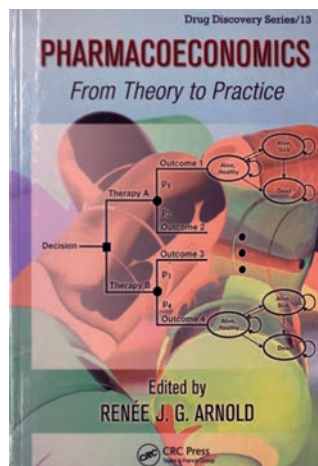
A bőrgyógyász olvasók szempontjából kiemelten érdekes lehet, hogy a betegség-költség kérdését az atopiás dermatitis kezelésének áttekintésével elemzi.

A szerzők részletesen tárgyalják a retrospektív adatbázis analíziseket, előnyként említik a randomizált, kontrollált tanulmányokkal szemben relatív olcsóságukat, a gyors kivitelezhetőséget, a nagy esetszámot és az egyes populációk összehasonlításának lehetőségét. A költség-hatékonyság analízis alapvetéseit is felsorakoztatja a könyv, rávilágítva arra, hogy egy összehasonlító elemzésről van szó, mely alapján a döntéshozó maximalizálni kívánja egy adott forrásszint mellett a populációnak kínálkozó egészségügyi hasznot.

A költség-hasznosság – mely egy olyan költség-hatékonysági elemzés, amely minőséggel korrigált életévben (QALY-ban) méri az egészségügyi szolgáltatás értékét – szintén a venerológiához kapcsolódó esettanulmány, a quadrivalens HPV vakcina alkalmazásán keresztül mutatja be.

A farmakoökonomia célja, hogy az alternatív terápiaik költségei és az alkalmazás klinikai, gazdasági és humán szempontok alapján vizsgált következményeinek összehasonlítása révén dönteni tudjunk. Ajánlom ezért ezt a könyvet mindazoknak, akik szeretnének egy olyan szemléletet elsajátítani az egészségügyre fordítható egyre szűkülő források korában, melynek segítségével nemcsak orvosszakmailag, de gazdaságilag is racionális kezelést tudnak választani betegeik számára.

Lukács Andrea dr.



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

Beszámoló a Németnyelvű Mikológiai Társaság 43. kongresszusáról

A mikológiai kongresszust ez évben szeptember 3-6-ig Kölnben rendezték meg, melynek 250 résztvevője volt. Az előadások két párhuzamos szekcióban zajlottak. Kiemelendő esemény volt, hogy a kongresszust megelőző héten az interneten a mikológiai témakörben több szakmai kérdésre lehetett válaszolni. A kongresszus fórumán a helyes válaszokról, a témákkal kapcsolatos problémákról tájékoztatást kaphattunk.

A dermatomikológiai szekcióban a gomba diagnosztikában a genetikai vizsgálatok előnyét hangsúlyozták. A PCR vizsgálattal derült fény, hogy egyes a talajban élő gombafajok, mint például az *Arthroderma benhamiae* haj és köröm betegséget is okozhatnak. A *Trichophyton mentagrophytes* interdigitalis formája zoophyl is lehet, a *T. raubitscheckii* a *T. rubrum* variánsa. A köröm fertőzésekben a *fusarium* speciestek gyakori előfordulásáról is beszámoltak. A körmökben gyakran jelentkező melanichia diagnosztikai nehézségeket okozhat. A *T. rubrum nigricans* variánsa és a *Candida albicans* fekete, barnás elszíneződést okozhat. A vaginalis mycosisok gombaflórájában a nem *albicans*ok felnövekvőkben vannak. A *C. glabrata* a fluconazol rezisztencia miatt posaconasollal kezelendő. A krónikus, recidiváló formáknál nem elegendő a fluconazol vagy az itraconazol hosszú terápiás kezelése. Anti SAP antitestekből álló vakcina kezelés, vagy lactobacillusok hüvelybe való bejuttatása fokozottabb védelmet nyújthatna a candida kórokozókkal szemben.

Az invazív típusú antimycotikumokkal szembeni rezisztencia fokozatosan növekszik, 1997-ben még nem észlelték, jelenleg 11%-ra becsülik. Ennek okaként szerepelhet a gomba törzsekben végbemenő multiplex mutáció. Gyakori a keresztrezisztencia az itraconazol, posaconazol, voriconazol között.

Az invazív mikotikus fertőzések közül továbbra is a candida és az aspergillus fertőzések vannak előtérben. A profilaxisban alkalmazott fluconazol és itraconazol kezelések nem hozták meg a várt eredményt. Az invazív fertőzésekben a tenyésztés, hisztológia, szerológiai módszerek (antigen kimutatás) mellett lényeges a PCR vizsgálatok elvégzése. A genetikai vizsgálatokat standarnizálni, validálni kell, egységes extrakciós módszereket és primereket kell alkalmazni. A szisztémás fertőzések kezelésére a triazolok echinocandinokkal való kombinációja vezethet eredményre.

A kongresszus színvonalát az előadások mellett a tartalmukban gazdag és jól kivitelezett poszterek emelték ki. Poszterem az onychomycosisok és kontroll körmök keratinocitáinak candida törzsekkel való adherencia vizsgálatával foglalkozott.

A világhírű kölni dóm megtekintése, a fogadás és társasági vacsora tovább növelte a kongresszus színvonalát.

Halmy Klára dr.

HAZAI HÍREK

A MDT *Kontakt Dermatitis Munkacsoport* évi ülését, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2009. november 27-én megtartotta.

Az ülés programpontjai szerint: *dr. Temesvári Erzsébet* előadást tartott az epicutan próbák mellékhatásairól. *Dr. Pónyai Györgyi* az atopiás dermatitishoz kapcsolódó kontakt szenzibilizáció allergénjeit ismertette, saját vizsgálati eredményeit a nemzetközi tapasztalatokkal összevetve. *Dr. Gáspár Krisztián* és *Dr. Szegedi Andrea* az atopiás dermatitis és a kontakt szenzibilizáció társulását irodalmi adatok feldolgozásában ismertette. *Dr. Jurcsik Ágnes* főorvos a formalin kontakt szenzibilizáció expozíciós lehetőségeiről valamint ezen kontakt allergén előfordulását szabályzó EU direktíváiról tájékoztatót. *Dr. Kohánka Valéria* főorvos az akrilátok új foglalkozási allergén szerepét részletezte.

A fenti előadások az epicutan próbák metodikájának pontos követésére, a 7. napos értékelés diagnosztikai jelentőségére hívták fel a figyelmet. A tesztelés kapcsán észlelt mellékhatások a metodikai előírások (értékelési idő, standard allergének stb.) pontos követésével védhetők.

Az atopiás dermatitises betegek kontakt szenzibilizációja környezeti kontakt allergénnel világszerte megfigyelt. Hazai első felmérés eredményeként nikkell, perubalzsam, thiomersal a leggyakoribb allergén. Az epicutan próbák értékelésében 20% feletti az addig nem észlelt, regisztrálható kontakt érzékenység.

Formalin az ismert expozíciókon túl az allergén felszabadító, egyéb fantázianévvel jelzett fertőtlenítő szerekben is megtalálható, mesterséges édesítő szerekkel per os expozíció lehetősége is felmerül. A felhasználási koncentrációkra vonatkozó EU szabályozás jelenleg is folyamatos.

Akrilátok foglalkozási allergénként halmozottan műköröm építőkön figyelhetők meg, a szenzibilizáció már a szakma elsajátítása közben is megjelenhet.

Dr. Baló J. Mátyás tanár úr az epicutan próbák tesztanyag felhasználásra vonatkozó, levélben elküldött javaslatát a Munkacsoport részleteiben megtárgyalta és véleményezte. A Munkacsoport állásfoglalása: a kisebb kiszerezésű tesztanyag rendelkezésével a szavatosság és a felhasználhatóság számos gyakorlati kérdése megoldható. A jelenlévő forgalmazó (Spiromed) a kérés gyártó felé történő továbbítását ígérte.

Az ülésen a Munkacsoport vezetőségválasztása a korábbi vezetőséget funkciójában megerősítette.
2009. november 27.

Temesvári Erzsébet dr.
egyetemi tanár, munkacsoport vezető

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2010

8th International Congress of the DUDG

Helyszín: Berlin, Németország
Időpont: 2010. április 15-17.
Szervező: Anette Gleich
Információ: annette.gleich@mci-group.com

Euro Melanoma Nap – Országos anyajegy tanácsadás

Helyszín: Magyarország
Időpont: 2010. május 3.
Szervező: MDT onkodermatológiai szekció
Információ: www.melanomanap.hu, www.derma.hu,
president@derma.hu

MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció Továbbképző Napok

Helyszín: Budapest, Magyarország
Időpont: 2010. május 6-8.
Szervező: MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció,
Dr. Szalai Zsuzsanna
Információ: Bagdi Károly,
Convention Budapest Kft.,
kbagdi@convention.hu,
www.convention.hu

7th EADV Spring Symposium

Helyszín: Cavtat, Horvátország
Időpont: 2010. május 13 – 16.
Szervező: EADV
Információ: www.eadv.org

Magyar Dermatológiai Társulat és a Magánbőrgyógyászok Egyesületének X. Kozmetológiai Kongresszusa

Helyszín: Magyarország, Eger
Időpont: 2010. június 17-19.
Szervező: Chemol Travel Kft.
Információ: Prof. Dr. Remenyik Éva, DE OEC
Bőrklinika, dermatologia@dote.hu

Psoriasis 2010 „Congress of the Psoriasis International Network”

Helyszín: Párizs, Franciaország
Időpont: 2010. július 1-4.
Szervező:
Információ: www.pso2010.com

40th Annual ESDR Meeting

Helyszín: Helsinki, Finnország
Időpont: 2010. szeptember 8-11.
Szervező: ESDR
Információ: www.esdr.org

Főv. Önk. Egy. Szt. István és Szt. László Kh. Bőrgyógyászati Osztály és Lymphoedema Rehabilitációs osztálya által rendezett Bőrgyógyászati Tudományos Ülés

Helyszín: Magyarország
Időpont: 2010. november 12.
Szervező: Prof. Dr. Daróczy Judit
Információ: daroczy@istvankorhaz.hu
Tel.: 1/280-13-68

19th EADV Congress

Időpont: 2010. október 6-10.
Helyszín: Göteborg, Svédország
Szervező: EADV
Információ: www.eadv.org

Magyar STD Társaság XV. Nagygyűlése

Időpont: 2010. november 18-20.
Helyszín: Magyarország – Budapest
Szervező: Magyar STD Társaság, dr. Várkonyi Viktória,
dr. Tisza Tímea
Információ: Bagdi Károly,
Convention Budapest Kft.,
kbagdi@convention.hu,
www.convention.hu

Magyar Dermatológiai Társulat 83. Nagygyűlése és IX. Dermato-Pharma Szakkiállítás

Helyszín: Magyarország- Budapest Nagyvárad tér 4. NET
Időpont: 2010. december 09-11.
Szervező: Prof. Dr. Kemény Lajos
Információ: SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 6.
office@derma.hu,
www.derma.hu