

Pecze Tímea dr., Sziray Ágnes dr., Lengyel Enikő dr., Takács István dr.,
 Tamáska Péter dr., Matolcsy András dr., Kiszely Péter dr., Károlyi Zsuzsanna dr.

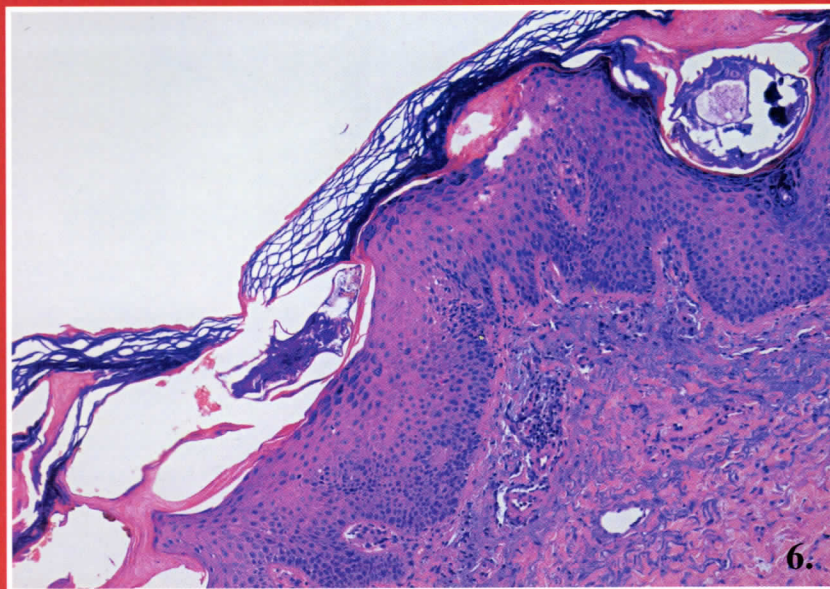
A scabies norvegica ivermectin kezelése – tapasztalatok egy nosocomialis járvánnyal kapcsolatban



3. ábra:
 Hyperkeratoticus plakkok az arcon és
 a fülkagylón



5. ábra:
 Hyperkeratosis és rhagasok
 interdigitalisan a kézen



6. ábra:
 Subcornealisan lévő
 atka átmetszet,
 kiürült atkajáratok

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 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

84. évf. 2008. 1. szám

Belső Nóra dr., Széll Márta dr., Pivarcsi Andor dr., Kis Kornélia dr., Kormos Bernadett, Kenderessy Sz. Anna dr., Dobozy Attila dr., Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

A D3 vitamin antipszoriaticus hatásának támadáspontjai lehetnek a pikkelysömörben kórosan kifejeződő

D típusú ciklinek 3

Bánfalvi Teodóra dr., Gergye Mária dr., Orosz Enikő dr., Borbola Kinga dr., Fejős Zsuzsa dr., Liszkay Gabriella dr., Papp Andrea dr., Gilde Katalin dr., Ottó Szabolcs dr.:

S-100B protein és LDH összehasonlító vizsgálatok disszeminált melanómában 11

Szandányi Réka dr., Ábrahám Katalin dr., Pálfi Zsuzsa dr., Pónyai Katinka dr., Tabák Réka dr., Palikó Barna dr., Tabák Gy. Ádám dr., Várkonyi Viktória dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Genitalis lichen sclerosus – irodalmi áttekintés 21

THERAPIA

Pecze Tímea dr., Sziray Ágnes dr., Lengyel Enikő dr., Takács István dr., Tamáska Péter dr., Matolcsy András dr., Kiszely Péter dr., Károlyi Zsuzsanna dr.:

A scabies norvegica ivermectin kezelése – tapasztalatok egy nosocomialis járvánnyal kapcsolatban 25

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

*Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszertudományi Centrum
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)¹
és a Magyar Tudományos Akadémia – SZTE Dermatológiai Kutatócsoport
(igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)²*

A D3 vitamin antipszoriaticus hatásának támadáspontjai lehetnek a pikkelysömörben kórosan kifejeződő D típusú ciklinek

D type cyclins have abnormal expression in psoriasis and may be possible targets of the antipsoriatic effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3

BELSŐ NÓRA DR.¹, SZÉLL MÁRTA DR.², PIVARCSI ANDOR DR.²,
KIS KORNÉLIA DR.¹, KORMOS BERNADETT¹, KENDERESSY SZ. ANNA DR.¹,
DOBOZY ATTILA DR.^{1,2}, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömörre jellemző az epidermiszben bazálisan elhelyezkedő keratinocita őssejtek fokozott osztódása és kóros differenciálódása. A D típusú ciklinek fontos szerepet játszanak a sejtciklus szabályozásában és feltételezhető, hogy típus specifikusan a sejtek differenciációját is befolyásolják. Vizsgálataink szerint a pikkelysömörös tünetes epidermiszben mind mRNS, mind fehérje szinten kóros a D típusú ciklinek kifejeződése: a D2 és D3 ciklin mRNS kifejeződése szignifikánsan magasabb az egészséges bőrhez viszonyítva és a pikkelysömörös tünetes epidermisz bazális és közvetlenül szuprabazális keratinocitáiban emelkedett a D1 ciklin fehérje kifejeződése. Ezek az eltérések felvetik a D típusú ciklinek szerepét a bazális sejtek fokozott osztódásában és a keratinociták kóros differenciációjában. Jelen kísérleteinkben igazoltuk, hogy a pikkelysömör terápiájában használt antiproliferatív hatású 1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés hatására 48 órával a passzálást követően csökken a D típusú ciklinek mRNS szintű kifejeződése HaCaT keratinocitákban. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a D típusú ciklinek célpontjai lehetnek a D3 vitamin antipszoriaticus hatásának.

Kulcsszavak:

pikkelysömör - D típusú ciklinek - sejtciklus szabályozás - 1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés

SUMMARY

Psoriasis can be characterized with the hyperproliferation and abnormal differentiation of the basal keratinocyte stem cells. D type cyclins play a major role in cell cycle regulation and presumably, they also have a cell-type specific regulatory function in cellular differentiation as well. Our results show that the expression of D type cyclins is different in the psoriatic lesional skin both at the mRNA and protein levels: a significant increase could be detected in D2 and D3 cyclin mRNA expression in the psoriatic lesional epidermis, and increased numbers of cyclin D1 protein expressing keratinocytes were found in the basal and immediate suprabasal layers of the lesional psoriatic epidermis compared to normal epidermis. These data suggest a possible role for D type cyclins in the excessive basal cell proliferation and perturbed keratinocyte differentiation. In this study we show that 1,25-Dihydroxyvitamin D3 as an inhibitor of cell proliferation therefore used in the therapy of psoriasis, also inhibits the mRNA expression of D type cyclins in HaCaT keratinocytes 48 hours after passage of the cells. These results indicate that D type cyclins may be targets of the antipsoriatic effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3.

Key words:

psoriasis - D type cyclins - cell cycle regulation - 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment

A pikkelysömör egy poligénesen öröklődő bőrbetegség, mely az életminőséget alig befolyásoló néhány lokalizált bőrtünet jelentkezésétől, a súlyos, egész bőrfelületet érintő, az életet veszélyeztető formáig terjed. Egyre több adat igazolja, hogy a gyulladásos folyamatok mellett az epidermiszben zajló kóros proliferáció és diffe-

renciáció is fontos szerepet játszik a betegség pathomechanizmusában. Ismert, hogy a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszből származó keratinociták fokozottabban érzékenyek az extracelluláris mátrixból érkező proliferációt indukáló jelekre. A fibronectinről kimutattuk, hogy a normál keratinocita sejtekhez képest foko-

zotan elősegíti a pikkelysömörös nem léziós sejtek sejtciklusba való lépését, és hogy receptora az $\alpha 5$ integrin kifejeződése ugyancsak emelkedett a pikkelysömörös tünetmentes epidermisz bazális keratinocitáiban (1). További kísérleteinkkel azt is megmutattuk, hogy a fibroektin proliferációt serkentő izoformáját a tünetmentes epidermisz keratinocitái termelik (2). A D típusú ciklinek alapvető szerepet játszanak a sejtciklus szabályzásában (3). Három izotípusuk ismert – a D1, D2 és D3 ciklin, melyek emlős sejtekben a sejtciklus G_1/S fázisának pozitív regulátorai (4). Irodalmi adatok és saját vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy a különböző típusú D ciklinek a sejtciklus szabályozása mellett egyéb, típus specifikus funkciókkal is bírnak. Hámsejtekben a D1 ciklin kifejeződése a differenciálatlan, őssejt típusú sejtekhez köthető, míg a differenciálódó osztódó hámsejtek a D2, D3 típusú ciklineket fejezik ki (5, 6). Saját vizsgálataink szinkronizált HaCaT keratinocitákban bizonyították, hogy a D1 ciklin megjelenése a sejtek G_0-G_1/S fázisára jellemző, míg a sejtnyugalmi fázisból kikerült sejtek ismételt gyors osztódásakor (G_1/S tranzit) a D2 és D3 ciklinek megjelenése dominál. A D1 ciklin génspecifikus csendesítése sem morfológiai, sem proliferációs változásokat nem eredményezett HaCaT sejtekben, ami arra utal, hogy a D2 és D3 ciklinek képesek a D1 ciklin funkcióját bizonyos mértékig helyettesíteni. A különböző típusú D ciklinek kifejeződését vizsgálva pikkelysömörben a D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése, valamint a D1 ciklin fehérje szintű kifejeződése kóros eltérést mutatott az egészséges epidermiszhez viszonyítva (7). Ismert, hogy az antiproliferatív hatását a sejtciklus G_1/S fázisában fejti ki, és hogy a D3 ciklin a D vitamin receptorral interakcióba lépve szabályozza annak transzkripciós aktivitását HeLa sejtekben (8). Jelen közleményünkben a D típusú ciklinek pikkelysömörben tapasztalható expressziós változásairól, valamint a D3 vitamin a D típusú ciklinek HaCaT keratinocitákon tapasztalható mRNS szintű kifejeződésére gyakorolt hatásáról számolunk be.

Módszerek

Szövetminták

A D típusú ciklinek kifejeződését normál, pikkelysömörös tünetes és tünetmentes szöveti mintákon vizsgáltuk. A normál epidermisz minták egészséges emberek plasztikai műtéti során nyert bőrből, a pikkelysömörös tünetes és tünetmentes minták shave biopsziákból származtak. Az epidermiszt Dispase (grade II; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) enzimmel történő emésztést követően elkülönítettük a dermisztől, mielőtt RNS-t nyertünk belőle. Immunhisztokémiai vizsgálatokhoz a bőrt formalinban fixáltuk, majd paraffinba ágyasztuk. Minden mintavétel a beteg beleegyezésével és a helyi etikai bizottság hozzájárulásával történt a Helsinki deklaráció figyelembevételével.

Valós idejű reverz transzkripciós-polimeráz láncreakció (Valós idejű RT-PCR)

Az epidermiszből TRizol módszerrel izoláltunk totál RNS-t. Az így nyert RNS minták koncentrációját meghatároztuk, majd iScript cDNA Synthesis Kittel (BIORAD) cDNS-t szintetizáltunk a gyártó ajánlása alapján. A D ciklinek mRNS szintű kifejeződésének vizsgálá-

ta valós idejű RT-PCR segítségével történt a megfelelő specifikus primerek alkalmazásával. Belső kontrollként a 18S riboszómális RNS expresszióját mértük, ehhez viszonyítva határoztuk meg a relatív génextpressziós szinteket.

Immunhisztokémia

A D1 és D3 ciklin fehérje expressziójának vizsgálatát paraffinba ágyazott bőrmintákból készített metszeteken végeztük. Elsődleges ellenanyagként anti-humán D1 ciklin ellenes és anti-humán D3 ciklin ellenes monoklonális antitestet használtunk (NeoMarkers, Fremont, CA). Másodlagos ellenanyagként a D1 ciklin esetében biotinjal jelölt anti-nyúl, a D3 ciklin esetében biotinjal jelölt anti-egér antitestet szolgált (Vectastain ABC Kit, Vector, Burlingame, USA). A színreakciót 3,3-amino-9-etilkarbazollal (AEC, Sigma, Steinheim, Germany) hívtuk elő. A metszeteket ezután hematoxillinnel (Sigma, Steinheim, Germany) festettük.

Sejttenyésztés

A 1,25-Dihydroxyvitamin D3 hatását a D típusú ciklinek kifejeződésére spontán immortalizált humán keratinocita sejtvonalon (HaCaT sejtek) vizsgáltuk.

Szinkronizálás

A szinkronizálás, majd az azt követő mintagyűjtés lépéseit a korábbi közleményeinkben leírtak alapján végeztük (9). A szinkronizálási eljárás lényege, hogy a HaCaT keratinociták kontaktgátlás és szérumezítés hatására G_0 sejtnyugalmi fázisba kerülnek, majd a kontaktgátlás feloldása, a sejtek tenyészetből való felvétele és újabb tenyészetbe való szétosztása, valamint a szérum visszaadása után intenzíven, majdnem teljesen egyszerre osztódni kezdenek.

1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés

A szinkronizált HaCaT keratinociták újabb, szérummal kiegészített tenyészetbe történt szétosztását (sejt passzálás) követő letapadásuk után 10^{-7} M koncentrációjú 1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelést kaptak. Mivel a 1,25-Dihydroxyvitamin D3-at etanolban kell feloldani, a kontroll sejteket azonos koncentrációjú etanollal kezeltük.

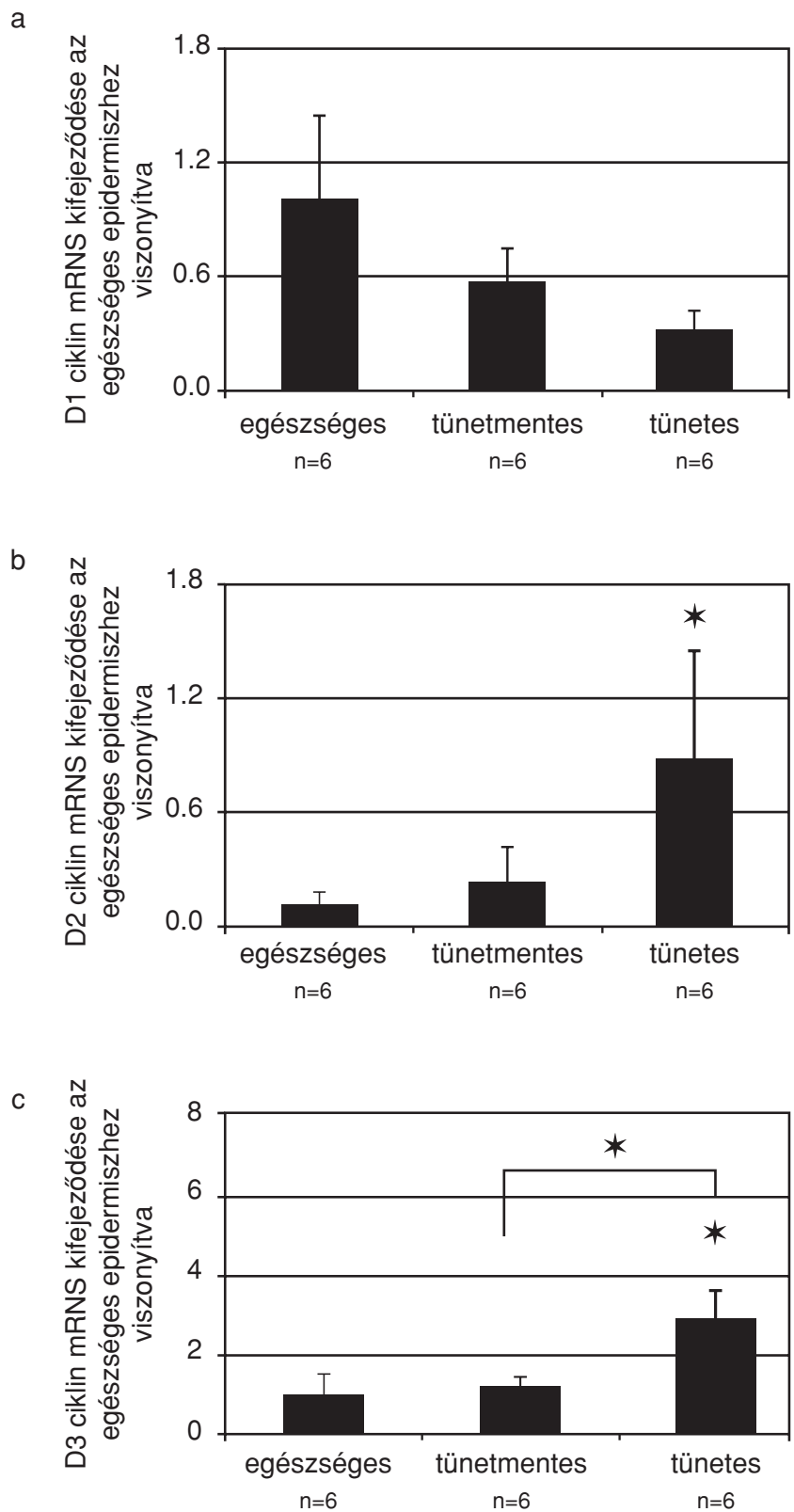
Eredmények

A D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése szignifikánsan magasabb a pikkelysömörös tünetes epidermiszben, míg a D1 ciklin kifejeződésében nem találtunk különbséget.

A D típusú ciklinek mRNS szintű kifejeződését normál, pikkelysömörös tünetes és tünetmentes epidermisz mintáiban vizsgáltuk. A D1 ciklin mRNS kifejeződésében nem találtunk különbséget a minták között. A D2 ciklin mRNS szignifikánsan magasabb kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetes epidermiszben a normál epidermiszhez viszonyítva. Bár a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben is jelentősen magasabb volt a D2 ciklin mRNS szintű kifejeződése a normál epidermiszhez képest, ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A D3 ciklin mRNS szintű kifejeződése szignifikánsan magasabb volt a pikkelysömörös tünetes epidermiszben mind a tünetmentes, mind a normál epidermiszhez viszonyítva (1. ábra).

A D1 ciklin fehérjét kifejező sejtek száma jóval magasabb a pikkelysömörös tünetes bőrben, míg a D3 ciklin fehérjét kifejező sejtek száma nem mutat eltérést.

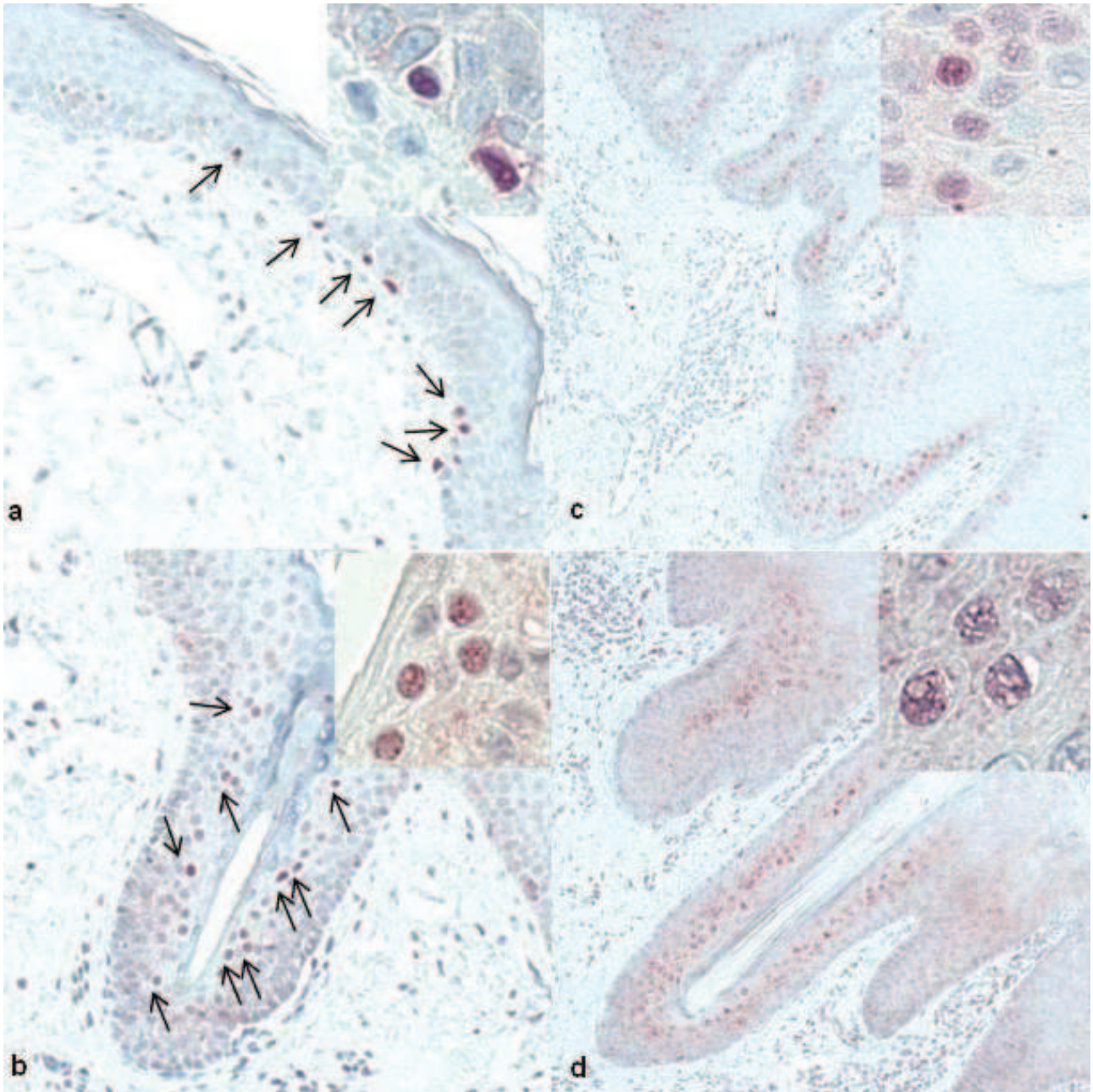
A D1 ciklin fehérje kifejeződésében jelentős különbséget találtunk a normál, pikkelysömörös tünetmentes és a pikkelysömörös tünetes epidermisz között: a normál és a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben látóteren-



1. ábra

Ciklin D1, D2 és D3 mRNS szintű kifejeződése pikkelysömörös tünetes, tünetmentes és egészséges epidermiszben.

A D1 (a), D2 (b) és D3 (c) ciklin mRNS szintű kifejeződését valós idejű RT-PCR segítségével vizsgáltuk pikkelysömörös tünetes (n=6), tünetmentes (n=6) és egészséges (n=6) epidermiszben. A relatív expressziókat az egészséges epidermiszhez viszonyítottuk (átlag \pm szórás, *p < 0.05).



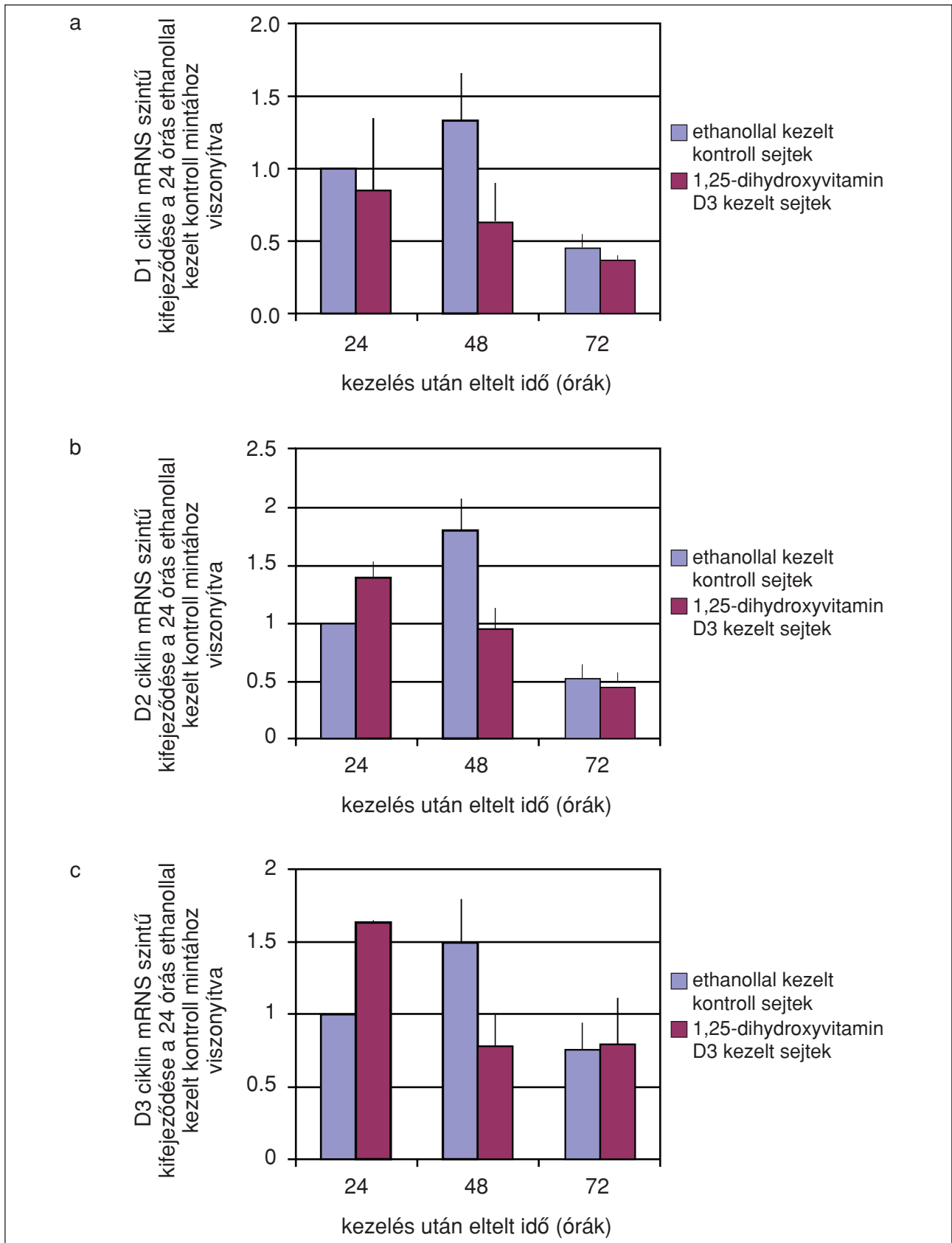
2. ábra

Ciklin D1 és D3 fehérjék immunhisztokémiai vizsgálata egészséges és pikkelysömörös tünetes epidermiszben. Az egészséges epidermisz bazális keratinocitái közül kevés mutatott D1 ciklin fehérje pozitivitást, ami a magban volt detektálható (a). A pikkelysömörös tünetes epidermisz bazális keratinocitái és közvetlenül a szuprabazális rétegében lokalizált keratinociták erős magi és enyhe citoplazmás festődést mutattak (c). A D3 ciklin magi és citoplazmás festődése kizárólag a hajhagymák szuprabazális rétegében volt detektálható mind az egészséges (b), mind a pikkelysömörös tünetes epidermiszben (d).

ként egy-egy sejtmag festődött a bazális és a közvetlenül felette lévő szuprabazális rétegben, míg a pikkelysömörös tünetes epidermisz bazálisan és közvetlenül szuprabazálisan elhelyezkedő keratinociták sejtmagjai intenzív festődést mutattak. Nem találtunk különbséget a D3 ciklin fehérje kifejeződésében egyik mintában sem, a sejtmagi és citoplazmás festődést kizárólag a szőrtüszők szuprabazális rétegében detektáltuk, az interfollikuláris

régióban nem. D2 ciklin fehérje kifejeződést immunhisztokémiával nem tudtunk kimutatni, ami nem technikai okokra vezethető vissza, mert a pozitív kontrollként használt laphámrák és melanoma malignum metszetek erős magi festődést mutattak ugyanazzal az ellenanyaggal (2. ábra).

1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés hatására 48 órával a sejtek passzálását követően csökken a D típusú ciklinek



3. ábra

Ciklin D1, D2 és D3 mRNS szintű kifejeződése 1,25-Dihydroxyvitamin D3-mal kezelt szinkronizált HaCaT keratinocitákban. A D1 (a), D2 (b) és D3 (c) ciklin mRNS szintű kifejeződését való idejű RT-PCR segítségével vizsgáltuk szinkronizált HaCaT keratinocitákban (n=2). A relatív expressziókat a 24 órás ethanolal kezelt mintához viszonyítottuk (átlag +/- standard error)

mRNS szintű kifejeződése szinkronizált HaCaT keratinocitákban

A szinkronizált HaCaT keratinocitákat passzáltuk, majd letapadásukat követően 1,25-Dihydroxyvitamin D3-mal kezeltük, ezt követően valós idejű RT-PCR-ral vizsgáltuk 24, 48 és 72 órával a sejtek passzálását követően a D ciklinek mRNS szintű kifejeződését. A D3 vitaminnal kezelt sejtekben a D1, D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése a 48 órás mintákban egyaránt csökkentést mutatott a kontroll, etanollal kezelt sejtekhez viszonyítva (3.ábra).

Megbeszélés

A D típusú ciklinek a sejtciklus G₁/S fázisának meghatározó pozitív regulátorai. Számos adat igazolja, hogy szerepük bizonyos sejttípusokban nem redundáns és a sejtciklus reguláción kívül más funkciókkal is rendelkeznek (3). Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a pikkelysömörös léziós epidermisz bazális részében fokozott a D1 ciklin fehérje kifejeződése a nem léziós és az egészséges epidermiszhez viszonyítva, míg az mRNS szintű kifejeződésben nem találtunk különbséget a minták között. A D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése ugyanakkor szignifikánsan magasabb volt a pikkelysömörös léziós epidermiszben, de ezt a különbséget fehérje szinten nem tudtuk detektálni. Az a tény, hogy a D1 ciklin mRNS szintű kifejeződése nem különbözik a pikkelysömörös tünetes, tünetmentes és egészséges epidermiszben, ugyanakkor a pikkelysömörös léziós epidermisz bazális és közvetlenül szuprabazális keratinocitáiban magas D1 ciklin fehérje detektálható, arra utal, hogy ezekben a sejtekben zavart lehet a fehérje lebontása, ami hozzájárulhat a betegség kialakulásához. Ezt a feltételezésünket támasztják alá azok a közlemények, amelyekben beszámolnak róla, hogy a D ciklinek kifejeződése transzkripciós, poszt-transzkripciós és ubiquitin mediált fehérjelebontás szintjén is szabályozott (10-13). Előzetesen már kimutatták, hogy azok a primér keratinocita sejtek, melyekben a D1 ciklin kifejeződése fokozott volt, nem mutatták a kalcium indukálta terminális differenciáció jeleit és *in vitro* tovább proliferáltak (14). Míg a D3 ciklin mRNS szintű kifejeződése szignifikánsan magasabb volt a pikkelysömörös tünetes bőrben a tünetmentes és egészséges epidermiszhez viszonyítva, a fehérje szintű kifejeződésben nem találtunk különbséget a minták között, ami alapján feltételezzük, hogy a pikkelysömörös tünetes keratinocitákban a D3 ciklin kifejeződés poszttranszkripciós szinten kórosan szabályozódik. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az emelkedett D1 ciklin fehérje kifejeződés szerepet játszhat a bazális sejtek fokozott proliferációjában, míg a normál bőrtől eltérő, emelkedett D3 ciklin mRNS expresszió szintén kóros szabályzási mechanizmusra utal, melynek talán a pikkelysömörben jelentkező kóros keratinocita differenciációban lehet szerepe. Az 1,25-Dihydroxyvitamin D3 keratinocitákra gyakorolt *in vitro* antiproliferatív hatását már korábban leírták (15;16). A

D3 vitamin a sejtek sejtciklusának G1 fázisát blokkolja és HeLa sejtekben a D3 ciklin ligand független módon szabályozza a D3 vitamin receptor (VDR) transzkripciós aktivitását. A D3 vitamin kezelés ezt az interakciót erősíti, ami a ciklin dependens kináz (CDK) 4 és 6 kifejeződésének megváltozásához vezet (8). D3 vitamin kezelést követően humán emlőrákos sejtek proliferációja is gátlódik a G1 fázisban, ezzel egy időben a CDK4 és CDK6 aktivitásának csökkenése és a retinoblasztóma fehérje (pRb) hipofoszforylációja detektálható (17). Ezen adatok ismeretében feltételeztük, hogy a D3 vitamin hatással lehet a D ciklinek kifejeződésére HaCaT keratinocitákban. Kísérleteink igazolták, hogy az antiproliferatív hatású 1,25-Dihydroxyvitamin D3 mindhárom D ciklin mRNS kifejeződését csökkenti szinkronizált HaCaT keratinocita kultúrában.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a D típusú ciklinek kóros kifejeződése feltehetően hozzájárul a pikkelysömör kialakulásához. Az antipszoriaticus szerként használt D3 vitamin kezelést követő D ciklin mRNS expresszió csökkenés arra utal, hogy a D típusú ciklinek terápiás célpontok lehetnek a pikkelysömör kezelésében.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk Gordos Editnek és Kohajda Mónikának technikai segítségükért és Dr. Viharosné Dósa Rác Évának a statisztikai analízisben nyújtott segítségéért. Ezt a munkát a Magyar Tudományos Kutatási Alap támogatta (OTKA NI 62007 és OTKA K61541). Dr. Széll Márta a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásában részesül.

IRODALOM

1. Bata-Csörgő Zs. és mtsai.: Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. *J Clin. Invest* (1998) *101*, 1509-1518.
2. Széll M. és mtsai.: Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA (Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. *J Invest Dermatol* (2004) *123*, 537-546.
3. Sherr C.J. és mtsai.: Living with or without cyclins and cyclin-dependent kinases. *Genes Dev.* (2004) *18*, 2699-2711.
4. Ciemerych M.A. és mtsai.: Development of mice expressing a single D-type cyclin. *Genes Dev.* (2002) *16*, 3277-3289.
5. Bata-Csörgő Zs. és mtsai.: (1996): Differential expression suggesting differential functions of D-type cyclins in normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 106:828 (Abstract).
6. Bartkova J. és mtsai.: Cyclin D3: requirement for G1/S transition and high abundance in quiescent tissues suggest a dual role in proliferation and differentiation. *Oncogene.* (1998) *17*, 1027-1037.
7. Belső N. és mtsai.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* (2007) *In press.*
8. Jian Y. és mtsai.: Cyclin D3 interacts with vitamin D receptor and regulates its transcription activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2005) *335*, 739-748.
9. Pivarcsi A. és mtsai.: Serum factors regulate the expression of the proliferation-related genes alpha5 integrin and keratin 1, but not keratin 10, in HaCaT keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* (2001) *293*, 206-213.
10. Chung J.H. és mtsai.: The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Hum. Mol. Genet.* (2006) *15*, 2553-2559.

11. *Diehl J.A. és mtsai.*: Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* (1998) *12*, 3499-3511.
 12. *Yang W. és mtsai.*: Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1. *J Biol.Chem.* (2007) *282*, 3799-3808.
 13. *Okabe H. és mtsai.*: A Critical Role for FBXW8 and MAPK in Cyclin D1 Degradation and Cancer Cell Proliferation. *PLoS.O-NE.* (2006) *1:e128.*, e128.
 14. *Yamamoto H. és mtsai.*: Enhanced skin carcinogenesis in cyclin D1-conditional transgenic mice: cyclin D1 alters keratinocyte response to calcium-induced terminal differentiation. *Cancer Res.* (2002) *62*, 1641-1647.
 15. *Dai X. és mtsai.*: Keratinocyte G2/M growth arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is caused by Cdc2 phosphorylation through Wee1 and Myt1 regulation. *J Invest Dermatol* (2004) *122*, 1356-1364.
 16. *Gniadecki R.*: Stimulation versus inhibition of keratinocyte growth by 1,25-Dihydroxyvitamin D3: dependence on cell culture conditions. *J Invest Dermatol* (1996) *106*, 510-516.
 17. *Jensen S.S. és mtsai.*: Inhibitory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol.Endocrinol.* (2001) *15*, 1370-1380.
- Érkezett: 2007. IX. 24.
Közlésre elfogadva: 2007. XII. 12.

Hazai Hírek

A MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoportja évi ülését, a Semmelweis Egyetem Bőr Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2007 november 30.-án megtartotta. Az ülésen a munkacsoport vezetője az elmúlt évben multicentrikus vizsgálattal tesztelt kontakt allergének (**epoxy gyanta, budesonid, tixocortol-pivalat, methyldibromoglutarnitril**) szenzibilizációs paramétereit ismertette. Ezen kontakt allergének előfordulási lehetőségeiről *dr. Sas Andrea* tartott előadást. Az újabb illatallergének vizsgálatára bevezetett **Fragrance mix II.** szenzibilizációs jellemzőiről, valamint expozíciós lehetőségeiről *dr. Hidvégi Bernadett* előadása adott részletes adatokat. A kontakt szenzibilizáció aetiológiai szerepét atopias dermatitisben *dr. Pónyai Györgyi* referátuma ismertette. A foglalkozási bőrbetegségek kártalanítási feltételeiről és feladatairól *dr. Kohánka Valéria* számolt be.

A munkacsoport az elvégzett multicentrikus vizsgálatok alapján, a fenti kontakt allergének tesztelését a továbbiakban a Magyar sor allergénjei mellett javasolja.

2007. november 30.

Dr. Temesvári Erzsébet egyetemi tanár
munkacsoport vezető

*Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászat, Tumormarker laboratórium**
(Főigazgató: prof. Dr. Kásler Miklós)

S-100B protein és LDH összehasonlító vizsgálatok disszeminált melanómában

Comparison of prognostic significance of serum S-100B protein and LDH in Stage IV malignant melanoma

BÁNFALVI TEODÓRA DR., GERGYE MÁRIA DR. *, OROSZ ENIKŐ DR. *,
BORBOLA KINGA DR., FEJŐS ZSUZSA DR., LISZKAY GABRIELLA DR., PAPP ANDREA DR.,
GILDE KATALIN DR., OTTÓ SZABOLCS DR. *

ÖSSZEFOGLALÁS

Az S-100B protein melanómában a legtöbbet vizsgált tumormarker. Specificitása kiváló, stádiumtól független önálló prognosztikus faktor, magas szérumszintje a rövidtávú túlélés kiséri. Az LDH a legtöbb tanulmányban melanómában stádium IV-ben a legerősebb prognosztikus faktornak bizonyult. Vizsgálatunkban összehasonlítjuk az S-100B protein és LDH szérumszintjeit disszeminált melanómás betegekénél.

Beteganyag: 173 IV-es stádiumú melanómás beteg szérumszintjeit vizsgáltuk a diagnózis felállításakor, a kezelés megkezdése előtt. **Módszer:** Az S-100B proteint Liason Sangtec immun assay-vel, az LDH-t optimalizált UV kinetikus módszerrel határoztuk meg.

Eredmények: 1. Szignifikáns különbséget észleltünk a tünetes és tünetmentes, valamint a későbbiekben progresszív illetve progressziót nem mutató betegek szérumszintjei között. 2. Ugyancsak szignifikáns volt a különbség a tünetmentes, soliter és multiplex áttétes betegek S-100B protein szintjeinél, míg az LDH szintjeinél ezt csak a két utóbbi csoportnál észleltük. 3. Mindkét marker esetében az emelkedett szinttel járt együtt a rövidebb túléléssel.

Következtetések: Tanulmányunkban az S-100B protein bizonyult szenzitívebbnek és specifikusabbnak. Valamennyi eredményt figyelembe véve, kijelenthető, hogy az S-100B protein éppen olyan megfelelő marker mint az LDH.

Kulcsszavak:
melanoma - S-100B protein - LDH

SUMMARY

Among laboratory melanoma serum markers the S-100B protein is the most investigated. Its clinical application is appropriate in Stage II-III-IV as a prognostic factor and for therapy monitoring and follow up. However, the literature is conflicting in the evaluation of prognostic significance of S-100B protein comparing LDH. LDH seemed to be a more specific, S-100B protein a more sensitive tumour marker in metastatic melanoma patients. **Methods:** 173 patients with melanoma were involved in Stage IV. S100B protein was measured by Liason Sangtec technic, LDH by optimized UV kinetic value.

Results: 1. Significant difference was found between mean marker values of symptom- and symptom+ patients in case of S-100B protein and LDH. Similarly, significant difference was calculated between the mean marker concentrations of patients with progressive and with non-progressive disease. 2. S-100B protein levels differed significantly of patients with soliter metastasis. 3. The survival of patients having normal S-100B protein and LDH level differed significantly from patients having elevated marker concentrations.

Conclusions: In our study in Stage IV melanoma S-100B protein proved to be more sensitive and specific marker with 58% sensitivity, 100% specificity and 100% positive predictive value, respectively. In conclusion, on the basis of our results it can be confirmed that S-100B protein is a circulating tumour marker as sensitive as LDH.

Key words:
melanoma - S-100B protein - LDH

A melanoma malignum előfordulási gyakorisága az utóbbi 50 évben megtízszereződött (30, 63, 71). A betegség kezelésének egyik kihívása a daganat korai észlelése. A daganat a bőrön, némely esetben a még a nyálkahártyákon is jól látható, ezért a primer melanoma szűrésére a

tumormarkerek szükségtelenek. A diagnózis nem igényel eszközös vizsgálatot, eltekintve az utóbbi években alkalmazott, noninvazív dermatoszkóp mára rendszeressé vált használatától, mely a diagnosztikus biztonságot megfelelő tapasztalat birtokában kétségtelenül javítja, azonban a

szöveti kontroll továbbra is nélkülözhetetlen (5). Napjainkban a kezdeti stádiumban felállított diagnózis gyakoribbá vált, a betegek várható túlélése javult. Ennek ellenére a másik alapvető kérdés, a disszemináció minél korábbi felfedezése és kezelése változatlanul probléma (21). A túlélést valamennyi stádiumban a korai felismerés segíthetné elő, melyhez a tumormarkerek alkalmazása, különösen disszeminált betegek esetében, jelentős segítséget nyújthatna.

A tumormarkerek általános jellemzői

Tumormarker minden olyan anyag, amelynek megjelenése vagy koncentrációjának megváltozása a szervezetben daganat kialakulásával, vagy progressziójával hozható összefüggésbe. A tumormarkerek kialakulhatnak a tumor elleni immunitásban részt vevő sejtekben, amikor is „tumor associated” markerekről beszélünk. Képződhetnek továbbá daganatos sejtekben, ekkor „tumor-derived” markerekről van szó. A cellularis markereket a daganatszövetből izolálják, míg a keringő vagy extracelluláris markereket testnedvekből azonosítják. Kimutatásukra számos, különféle módszer használatos. Általánosságban elmondhatjuk, hogy alkalmasak szűrésre, a prognózis jelzésére, terápia monitorozásra, betegkövetésre, esetleg differenciáldiagnózisra, stádium besorolásra (20, 22).

Jellemzőik: Cut off érték: koncentrációs küszöbérték. Általában a 95% specificitáshoz tartozó koncentrációt fogadják el, de egy adott vizsgálatban nagysága megválasztható. Szenzitivitás: az emelkedett marker koncentráció átlagos valószínűségét jelzi. Értéke függ a betegek számától, a stádiumtól és a cut off szinttől. Specificitás: megmutatja, hogy a marker mennyire képes kiválogatni a tünetes betegeket. Pozitív prediktív érték: a kóros eredmény háttérben meghúzódó malignus folyamat valószínűségét jelzi. Negatív prediktív érték: a normál eredmény mögötti malignus folyamat valószínűségére utal.

Megfelelően érzékeny, specifikus, olcsó, könnyen kivitelezhető és reprodukálható tumormarkerek alkalmazása nagy segítséget nyújthatna a melanoma prognózisának pontosabb meghatározásában, elősegítené a metasztázis korai kiszűrését, lehetővé tenné az idejében elkezdett szisztémás kezelést, a terápia monitorozását és a betegek jobb követését.

Sajnos, a bőrgyógyászati onkológiában melanómában jelenleg sincsen olyan ideális tumormarker, mely minden stádiumban megfelelően specifikus és kellően szenzitív lenne. Mindezzel együtt még az ismert keringő tumormarkerek alkalmazása is nehézkes, az értékelés sokszor bizonytalan, a vizsgálatok a bőrgyógyászati, klinikai onkológiai gyakorlatba nem kellően épültek be. A két legismertebb marker az S100B protein és az LDH.

S-100B protein

Az S-100 protein 21000 Dalton molekulású, savas, Ca-kötő kapacitással rendelkező fehérje. 1965-ben Moore marhaagyból izolálta (69). A 91 aminosavat tartalmazó szekvenciát Isobe 1978-ban határozta meg (54, 55). Nevét

telített ammónium sulfát oldatban neutralis pH-nál történő 100%-os oldódásáról kapta. Az S-100 dimer fehérje, mely alfa és beta egységek különböző kombinációiban (homo és heterodimer) fordul elő. Kezdetben neurospecifikusnak tartották, azonban fiziológiásan előfordul számos szövetben, így az $\alpha\alpha$ dimér harántcsíkolt és szívizomban, vesében, makrofágokban, monocitákban és melanoma sejtekben. A $\beta\beta$ dimér megtalálható a központi idegrendszer glia és Schwann sejteiben, epidermalis Langerhans sejtekben. Az $\alpha\beta$ forma glia sejtekben és melanómában észlelhető (39).

Az S-100 proteinek a legnagyobb alcsaládot képviselik a Ca kötő proteinek között. A családot kódoló génszakaszt 1995-ben izolálták az 1q21 kromoszóma régióban (74). Ezután még kilenc különböző S-100 proteint meghatározó gént fedeztek fel (50). Ezt követően a nomenklatura megváltozott, a korábban S-100 alfa most S-100A, az S-100 beta pedig S-100B nevet kapta (74, 75). Az S100 protein család 19 tagja ismert, funkciójuk azonban ma sem teljesen tisztázott. A sejtekben az S-100B kalciumot tartalmazó homo és heterodimer formában található meg, intracellulárisan, alapvetően membránhoz kötött. Az első megállapítások egyike, hogy érzékenyen jelzi az idegrendszer sérüléseit (35). Nagy valószínűséggel az intracelluláris kalcium metabolizmusban játszanak szerepet. A sejtdifferenciációban, motilitásban, endo- és exocitózisban, membrán permeabilitásban, apoptózisban is részt vehetnek. Baudier 1992-ben felfedezte, hogy az S-100B befolyásolhatja a tumorszupresszor protein p53-at. Az S-100B ugyanis akadályozza a p53 kalciumdependens foszforilációját in vitro. Ez vezethet a p53 tumorszupressziós funkciójának gátlásához (2).

Laktátdehidrogenáz (LDH)

A laktátdehidrogenáz az izomban folyó tejsavas erjedés befejező lépését (melynek során a tejsavból nikotinsavamin-adenin-dinukleotid jelenlétében piröszőlősav és redukált NAD képződik) katalizálja mindkét irányban. A különböző szövetekben öt izoenzim fordul elő, melyek négy alegységből épülnek fel (tetramerek). A tetramerek kétfajta monomer kombinációból alakulnak ki. Az egyes szövetekben a monomerek különböző arányban szintetizálódnak, ennek következtében alakul ki az egyes szövetekre jellemző izoenzim spektrum. Az összes laktátdehidrogenáz aktivitás 40-60%-át a máj eredetű ötös izoenzim fejt ki, ugyancsak 40-60% származik a szívizom eredetű egyes és kettes izoenzimből.

A közlemény disszeminált melanómában hasonlítja össze a legígéretesebb keringő tumormarkereket (S-100B protein, LDH). Ismertetjük saját, most már 8 éves tapasztalatainkat, remélve, hogy segít hozzájárulni a markerek gyakorlati klinikai alkalmazásához (4-13).

Anyag és módszer

Beteganyag: Saját vizsgálataink során 173 disszeminált melanómás betegnél (82 férfi, 91 nő, átlagéletkor 61,5/59,8 év) párhuzamosan végeztünk S-100B protein és LDH meghatározásokat. A primér tumort szövettanilag igazoltuk, a metastasis diagnózisát képalkotó vizsgálatokkal állítottuk fel (mellkas rtg, hasi UH, CT, csontscinti-

graphia MRI), néhány esetben cytológiával vagy szövettannal erősítettük meg. Az átlag/medián követési idő 20/13 hónapnak bizonyult.

Módszer: S-100B proteint LIA-mat Sangtec S-100 assay-vel határoztuk meg, az LDH vizsgálatokat optimalizált UV kinetikus módszerrel végeztük. A normálérték S-100B proteinnél 0,01-0,15 µg/l, LDH-nál 240-460 U/l között volt. Cut off értékek S-100B protein esetében a nemzetközileg is elfogadott 0,2 µg/l választottuk. LDH-nál a normálérték felső határával kalkuláltunk, mivel egy korábbi munkánkban megmutattuk, hogy nem szükséges magasabb értéket választani (11).

Statistikai vizsgálatok: A specificitás, szenzitivitás, pozitív és negatív prediktív érték vizsgálata során kapott eredmények a valódi pozitív és negatív, valamint fals pozitív és negatív eset számok felhasználásával készültek. A szignifikancia vizsgálatot (két minta középértékének összehasonlítása) Mann-Whitney teszttel végeztük. Szignifikánsnak tartottuk a különbséget $p < 0,05$ esetében. A túlélést Kaplan-Meier túlélési függvényekkel ábráztoltuk. A görbék közti eltéréseket Mantel-Cox teszttel értékeltük. Cox többváltozós regressziós analízist végeztünk az egyes markerek független prognosztikai faktor szerepének megállapítására. A markerek közötti korrelációt Spearman log rank korrelációs próbával értékeltük.

Eredmények

1. A specificitás, szenzitivitás vizsgálata során az S-100B protein erősen specifikusnak és az LDH-nál szenzitívebbnek bizonyult (1. táblázat)

	Szenzitivitás %	Specificitás %	Poz. predict. érték %	Neg. predict. érték %
S-100B	56,4	100	100	6,2
LDH	44	71	96	10,7

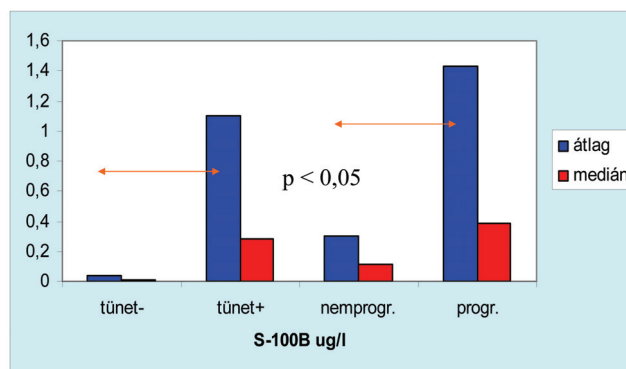
1. táblázat

Szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív értékek a betegek vizsgálata során.

Az LDH szenzitivitása, specificitása kissé alacsonyabb

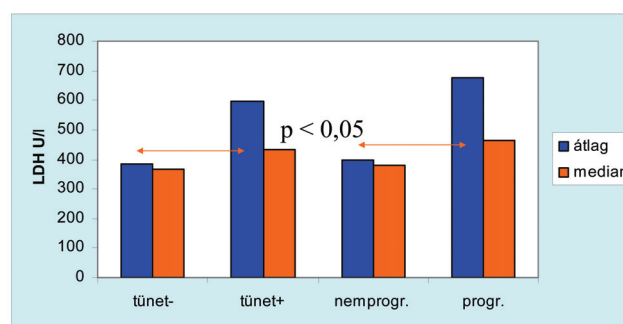
2. A vizsgálat kezdetekor a nyolc tünetmentes (S-100B protein: átlag/medián 0,04/0,01 µg/l, LDH átlag/medián: 384/368 U/l) és 165 tünetes (S-100B protein: átlag/medián 1,1/0,28 µg/l, LDH átlag/medián: 598/434 U/l) beteg átlagos marker koncentrációi között csak S-100B protein esetében számítottunk szignifikáns különbséget. A betegkövetés során 117 betegnél észleltünk progressziót, melyen az áttét növekedését, további metasztázis képződést értettük. (S-100B protein: átlag/medián 1,43/0,39 µg/l, LDH átlag/medián: 678/466 U/l) míg 55 beteg nem progresszió (S-100B protein: átlag/medián: 0,3/0,11 µg/l, LDH átlag/medián: 397/379 U/l). A betegkövetés során a progresszió illetve folyamatosan tünetmentes betegek kezdeti serum marker átlagértékei között a különbség mindkét markernél szignifikánsnak bizonyult a vizsgálat során (1-2. ábra).

3. S-100B protein esetében ugyancsak szignifikáns eltérést észleltünk a tünetmentes, szoliter és multiplex áttétes melanómás betegek átlagértékei között, míg az LDH értékek csak a két utóbbi között bizonyultak szignifikánsnak (3-4. ábra).



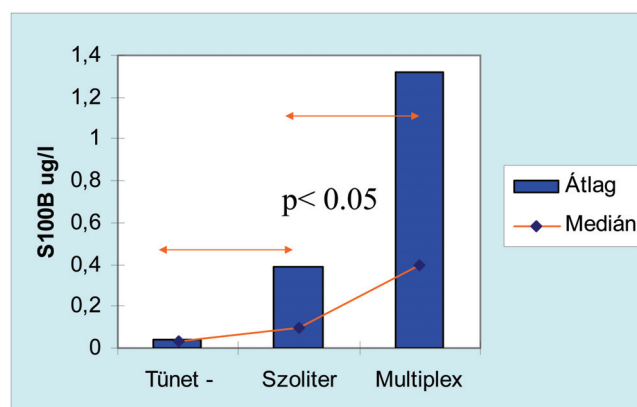
1. ábra

Átlag/medián S-100B protein értékek tünetmentes és tünetes, progresszió és nem progresszió disszeminált melanómás betegeknél



2. ábra

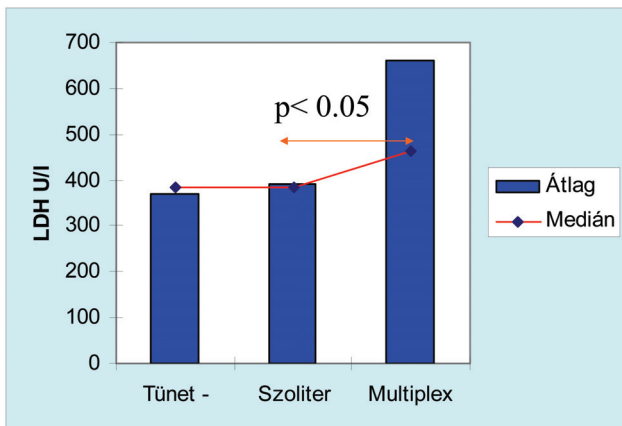
Átlag/medián LDH koncentrációk tünetmentes és tünetes, progresszió (a megfigyelési idő alatt lokális recidíva, új metasztázis fellépése) és nem progresszió disszeminált melanómás betegeknél



3. ábra

Átlag/medián S-100B protein koncentrációk tünetmentes, szoliter és multiplex betegeknél. Szignifikáns különbség észlelhető a csoportok között ($p < 0,05$), Mann Whitney módszerrel

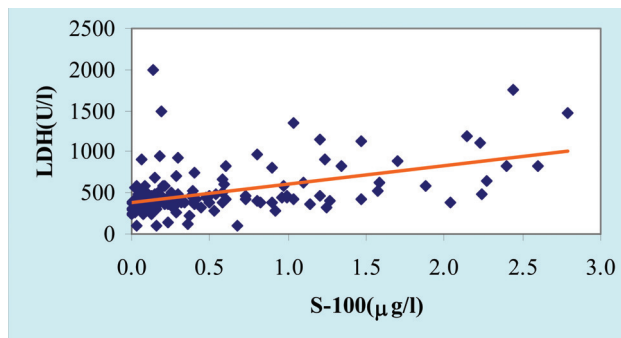
4. A túlélés elemzése során S-100B protein esetében szignifikáns különbséget igazoltunk az emelkedett marker szintű (92 beteg, átlag/medián túlélés: 31,7/17,6 hónap) és cut off érték alatti betegeknél (81 eset, túlélés: 9,8/4,7 hónap)



4. ábra

Átlag/medián LDH koncentrációk tünetmentes, szoliter és multiplex áttétes betegeknél

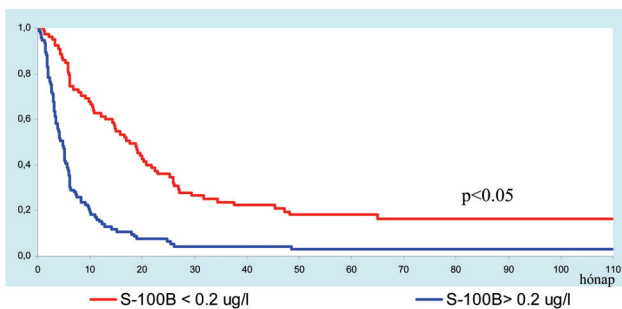
Korreláció az S-100B protein és LDH koncentrációk között ($r = 0.4886, p < 0.05$)



7. ábra

Korreláció vizsgálata az S-100B protein és LDH koncentrációk között ($r = 0,4886, p < 0,05$)

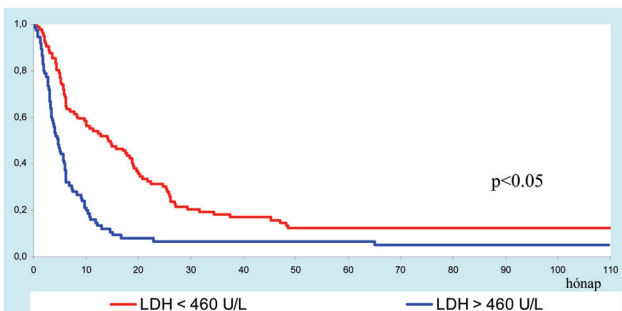
Túlélés cut off érték feletti és alatti S-100B protein szinttel rendelkező betegeknél



5. ábra

Kaplan-Meier túlélési görbe cut off érték feletti és alatti S-100B protein szinttel rendelkező disszeminált melanómás betegeknél

Túlélés normál és emelkedett LDH értékkel rendelkező betegek esetén



6. ábra

Túlélés normálérték feletti és alatti LDH koncentrációval rendelkező disszeminált melanómás betegeknél. A magasabb LDH koncentráció rövidebb túléléssel járt

túlélése között. LDH-nál normálérték alatti értéket észleltünk 97 betegnél. Az átlag/medián túlélést 26,14/14,3 hónapnak számítottuk. Cut off feletti LDH-nál (76 eset) 63 (86,3%) beteg exitált, hárman bizonyultak tünetmentes-

nek. Átlag/medián túlélés: 11,7/4,4 hónap. Ugyancsak szignifikáns különbséget észleltünk a túlélés elemzése kapcsán a normál és emelkedett LDH szintű betegek között (5-6. ábra).

5. A Spearman rank korreláció vizsgálat kapcsán erős korrelációt észleltünk az LDH és az S-100B protein ($r = 0.4586$) között (7. ábra).

6. Cox többváltozós regressziós analízissel a túlélés szempontjából független prognosztikus faktornak bizonyult az LDH szérumszintje és a tünetek lokalizációja abban a bontásban, mely megkülönböztette a soliter áttétet a multiplextől.

A disszeminált betegeknél az S-100B protein bizonyult a specifikusabbnak és szenzitívebbnek, azonban az LDH-t találtuk független rizikótényezőnek. A prognózis szempontjából nincs különbség a két marker között.

Megbeszélés

Gaynor 1980-ban mutatta ki az S-100 protein jelenlétét humán melanoma sejtvonalakban. Felfedezését a melanociták neuroectodermális eredetével magyarázta (39). A kimutatáshoz komplementfixációs tesztet használt. Napjainkban az S-100B proteint immunhisztokémiai vizsgálatok során széles körben alkalmazzák a melanoma diagnosztizálására és más malignus tumoroktól való megkülönböztetésül (19, 25, 26, 59, 70). A szérumszint meghatározás korábban rádióimmunszéssel, ma már lumineszcens immunszéssel (LIA-mat Sangtec 100) történik, mely a beta alegységet detektálja, azaz mind az $\alpha\beta$ mind a $\beta\beta$ dimert észleli (17). Egyszerűsége, reprodukálhatósága, radioaktivitásmentessége, megfelelő szenzitivitása miatt napjainkban általában a LIA-mat módszert alkalmazzák.

A klinikai vizsgálatok során Fagnart 1988-ban észlelte, hogy a szérumszint S-100B érték disszeminált melanómában emelkedett (35). Ezt követően keringő tumormarként való felhasználásának lehetőségeit számosan vizsgálták. A tanulmányok azonban, melyek a szérumszint S-100B szintet elemzik, az IRMA és LIA-mat módszert egyaránt alkalmazták, különböző stádium beosztásokat használtak, vál-

tozó cut-off értékkel számoltak kezelt és kezeletlen, tünetmentes és tünetes beteganyagban egyaránt. A legtöbb közlemény által alkalmazott IRMA módszer alsó határértéke 0,2 µg/l volt, míg a LIA immunesszének a funkcionális alsó határa ennél tízszer alacsonyabb, 0,01 µg/l. Ezért a különböző eredmények összehasonlítása nehézkes.

A számos elemzés I-II-es stádiumban alacsony szenzitivitást észlelt (S-100B protein: 1,3%, 4%, 10%, 14% szenzitivitás), amely azonban a betegség progressziója során növekszik (stádium III: 8,7-19,2-21%, stádium IV: 73, 9-67, 9-79,9%). (41, 45, 51, 64). Egy későbbi német közleményben ezt megerősítették, és javasolták, hogy az S-100B protein kerüljön be a klinikai "staging"-be (79). Hauschild 1999-ben 412 melanómás beteg 1339 szérumból hasonló eredményeket publikált. Cut off értéként 0,2 µg/l-t alkalmazva stádium I-II-ben (primer tumor) 1,7%, stádium III-ban (locregionális érintettség) 19,2%, stádium IV-ben 68% szenzitivitást észlelt. A cut off szintet meghaladó S-100B protein koncentrációjú betegek átlagos túlélése stádiumtól függetlenül szignifikánsan rövidebbnek bizonyult a többi betegénél (44, 46). Wollina 371 mintában a stádium III és IV betegek értékei között szignifikáns különbséget észlelt. A marker 97% specificitással és 65% szenzitivitással volt képes megkülönböztetni a tünetmentes betegeket a tünetesektől (87). A tanulmányunkban észlelt S-100B protein szenzitivitás az irodalommal összehasonlítva inkább alacsonynak értékelhető disszeminált betegeinknél.

A prognózis megállapítására stádiumonként különböző, sokféle paraméter áll rendelkezésre. Mégis egyes esetekben nem várt, ezen faktoroknak ellentmondó tünetmentes vagy átlagos túlélés tapasztalható. Ezekben az esetekben a tumormarkerek szerepe előtérbe kerül. Számos közlemény foglalkozik a prognosztikus faktorok vizsgálatával (34, 49, 62). A legnagyobb számú vizsgálatot Martenson végezte 1007 betegen. Eredményei alapján azt tapasztalta, hogy az S-100B protein szint független prognosztikus faktor a klinikai II-es és III-as stádiumban (64, 78). Vizsgálatunkban többváltozós analízissel csak az LDH bizonyult független prognosztikus faktornak, bár a két marker erősen korrelált.

Az S-100B protein szérumban szintje tükrözi továbbá a betegség aktivitását, megkülönböztetve a tünetes és tünetmentes betegeket (58, 67, 80). Ezt a tényt munkánk során sikerült megerősítenünk.

Az S-100B megfelelő cut off érték esetén stádiumtól független prognosztikus markernek bizonyult melanómában (78).

Guo 1995-ben először jelentette ki, hogy a vizsgálat metasztatikus melanómás betegeknél terápia monitorozásra alkalmas, amit a későbbiekben Henze és Bonfrer ugyancsak alátámasztott (41, 51, 18). Hauschild nagyobb számú beteget felölelő közleményében korreláció mutatkozik a terápiás válasz és a szérumban koncentrációk között. A kezelésre nem reagáló betegek szérumban szintjei magasabbak voltak a terápia megkezdése előtt, mint a javuló betegek koncentrációi (47). Számos szerző szerint a terápia alatt az emelkedő S-100B protein értékek prog-

resszióra utalnak, míg a csökkenő koncentráció a terápiás választ jelzi (41, 47, 51). Ez a megállapítás gyakorlati jelentőségű, mivel befolyásolhatja a terápiás stratégiát. Normál serum S-100B esetében hosszabb túlélés várható (81). Nemzetközi protokollokba disszeminált melanómás beteg 1 µg/l S-100B protein érték alatt választható be.

A betegkövetés kapcsán a szérumban S-100B koncentráció a klinikailag vagy eszközös vizsgálatokkal észlelhető metasztázis előtt megemelkedhet. A közlemények ezzel kapcsolatban rendkívül eltérő eredményeket közölnek. Schlangenaufer 411 monitorozott betegnél 41 esetben észlelt progressziót és 19,5%-ban az S-100B emelkedése volt a metasztázis első jele (76). A szérumban koncentráció kis számú esetben ugyan, de közel 50%-ban megelőzte az áttét kimutatását Bonfrer vaccínával kezelt betegeiben (18). Jury melanoma monitorozása kapcsán 11 (85%!) esetben a 13 újonnan észlelt disszeminált melanómás beteg közül az S-100B emelkedése 5-23 héttel megelőzte az áttét konvencionális módszerekkel történő kimutatását (56). Uguarel munkájában szintén az S-100B monitorozás korai áttétképződésre utaló jelentőségére hívja fel a figyelmet (85). Különösen nagy jelentőségű ez uveális melanómában hepatikus áttét korai kiszűrésére (3,66).

Összehasonlító vizsgálatok során Milotes szerint az S-100B protein emelkedése szignifikáns korrelációt mutatott a recidíva megjelenésével és a túléléssel, szemben a lipidhez kötött szialinsavval (65). Berking az S-100B proteint tartja a legérzékenyebbnek (IV-es stádiumban 80%) a metasztázis kialakulásának jelzésére, szemben a multimarker RT-PCR-rel vizsgált tyrosinase, Melan-A, MAGE-3, gp-100 45,5%-os szenzitivitási értékeivel (15). Bonfrer 251 beteget felölelő, az S-100B proteint és NSE-t vizsgáló munkájában az S-100B 79%-os szenzitivitással szignifikánsan jobb markernek bizonyult a neuronspecificus enolase 42%-os pozitívitásánál (17). Djukanovic munkájában 65 beteg 271 mintáját elemezve S-100B protein esetében 81,5%-ban, míg MIA-nál 73,8%-ban észlelt korrelációt a marker koncentrációk és a betegség lefolyása között (42). Hamberg, Lugovic és Garnier legújabb adatai szerint S-100B disszeminált melanómában egyértelműen szenzitívebb, mint az LDH (38, 43, 61). Jelen vizsgálatunkkal is alátámasztjuk ezt a megállapítást.

A közlemények már a napi klinikai gyakorlatba próbálják illeszteni az S-100B protein méréseket. Vizsgálják például, alkalmas-e az S-100B koncentráció mikrometasztázisok jelzésére a sentinel nyirokcsomóban. A nemleges válasz a fentiek alapján tulajdonképpen várható, hiszen a szenzitivitás az AJCC III-as stádiumban szinte minden korábbi vizsgálatban igen alacsonynak bizonyult (1).

Elemzik továbbá a fals pozitív eredmények lehetséges okait: más tumorok máj metasztázisaiban, valamint primer májrákban, májcirrhosisban ugyancsak emelkedett értékeket észleltek. Egészséges egyéneknél bizonyos vesebetegségek állhatnak a fals pozitívitás hátterében (68).

Vizsgálatok tárgyát képezte továbbá, a szérumban S-100B eredete és fél életideje. A sejtelhálást követően a keringésbe kerülő tumormarker fél életidejét 30 percben határozták meg izolált végtárgyú vizsgálat során (40).

Gyermekekben, mivel az idegszövet és a porcszövet, amelyekben az S-100B protein szintén kimutatható, még jelentősen fejlődik, megfelelő referencia értékek meghatározása szükséges (53).

A vizsgálatok értékelése kapcsán problémát jelenthet esetleges központi idegrendszeri sérülés, mely szintén növelheti a szérumban S-100B protein szintet. Továbbá, hogy egészségesekben is mértek már emelkedett szérumban értékeket (84).

Saját korábbi vizsgálataink azonban felhívják a figyelmet egy nem igazán tárgyalt, elhanyagolt, de figyelemre méltó tényezőre is az S-100B vizsgálatok kapcsán. A tumorsejtekben képződő S-100B protein a szérumban különböző mennyiségben határozható meg. Ennek magyarázata során a tumortömeg lehetne az egyik kulcs tényező (a primér tumor vastagsága, a nyirokcsomó metasztázis mérete). Mivel a melanoma, azaz a primér tumor csak néhány mm nagyságú, nem meglepő, hogy stádium I-II-ben a szérumban koncentrációk főként a normáltartományban mozognak. Azt a nézetet valljuk, hogy a nagyobb mennyiségű tumormassza, mint például egy metasztázis, több S-100B proteint bocsáthat a keringésbe (10, 27, 29). Másrészt azonban, a melanoma az S-100B expresszió szempontjából heterogén tumor, ezt mi is megfigyeltük egy korábbi tanulmányban és mások is észlelték már (16, 25, 42). Immunhisztokémiai vizsgálatok és szérumban koncentrációk összehasonlítása során normál szérumban koncentrációknál a fokális és heterogén festődési típus és alacsony intenzitás figyelhető meg elsősorban (10). Eszerint fokális immunhisztológiai festődésű és alacsony intenzitású (+) tumor még előrehaladottabb stádiumban vagy disszeminált formában is csak kis mennyiségű markert bocsát a keringésbe. Fokális és heterogén festődés valamint alacsony intenzitásnál a szérumban S-100B monitorozás valószínűleg nem lesz megbízható, csak rendkívül előrehaladott, nagy tumortömegekkel járó esetekben. A szérumban koncentrációk elemzése során észlelt fals negatív eredmények viszonylag magas száma miatt célszerű immunhisztokémiával a szöveti S-100B megoszlást és intenzitást megvizsgálni a monitorozás előtt. Ezt számos korábbi megfigyelés is alátámasztja, mely kezdeti stádiumban alacsony szenzitivitást észlelt (6, 7, 9, 27, 64).

Az emelkedett szérumban LDH és a melanoma kapcsolata már az 1950-es években felmerült *Hill* közleményében (52). Ezután számos szerző elemezte az LDH-t, mint melanoma marker értékét. 1974-ben nagy beteganyag értékelése kapcsán *Einhorn* úgy találta, hogy szinte minden, ultrahanggal igazolt metasztázisban a szérumban LDH koncentráció megemelkedett. Ezzel szemben, a magasabb LDH koncentrációjú összes betegnél csak az esetek 46%-ában sikerült igazolni hepatikus érintettséget. Ez felvette, hogy az LDH esetleg más szövetekből került a keringésbe. A másik lehetőség, hogy az UH vizsgálat esetenként fals negatív eredményt ad. 1983-ban *Finck* 121 klinikai II-es stádiumú melanómában szenvedő beteget követett sorozatos LDH vizsgálatokkal. Az LDH a progressziót és a hepatikus érintettséget 72/95% szenzitivitással és 97/82% specificitással jelezte. Vizsgálatunk során jóval alacsonyabb

szenzitivitást, de magas specificitást észleltünk. Az esetek 12,5%-ában az emelkedett LDH érték utalt először a metasztázisra (36). Magas LDH koncentrációt észleltek melanómás betegekben multiplex nyirokcsomó, valamint hilaris és mediastinális érintettség esetében is. Egy olasz tanulmány I-es stádiumú melanómában 20% LDH szenzitivitást említ.

A magas LDH-val rendelkező betegek túlélése szignifikánsan rövidebb volt (24). Ezt a tényt uveális melanómában, hepatikus metasztázis esetében is megerősítették (14). Munkánk során az emelkedett LDH koncentrációval rendelkező betegek túlélése bizonyult a legrövidebbnek. Előrehaladott regionális vagy távoli metasztázisnál a normálérték meghaladó LDH független prognosztikus faktornak bizonyult. Egy norvég tanulmány, mely az LDH-t mint prognosztikus markert vizsgálta, megállapította, hogy agyi metasztázis esetében, melyet 450 U/l-nél nagyobb LDH érték, leukocitózis és gyorsult sülyedés kísér, az átlagos túlélés várhatóan 3 hónapnál rövidebb. Az emelkedett LDH szint korrelált a hepatikus érintettséggel, valamint a tumortömegekkel (49). *Manola* vizsgálatai alapján metasztázis melanómában az áttét helyének és a magas LDH értékeknek van prognosztikus szerepe a túlélés szempontjából (62). Vizsgálatunk során többváltozós analissel az LDH bizonyult független prognosztikus tényezőnek.

Az utóbbi években már összehasonlító vizsgálatok eredményeit is közölték. *Buer* szerint IV-es stádiumban a szérumban S-100B-nek nincs további prognosztikus értéke az LDH-hoz képest (22). *Francke* 97 áttétes melanómás betegen az sVCAM-1, sICAM-1 és LDH szérumban koncentrációk értékelése kapcsán úgy találta, hogy az LDH és a sVCAM-1 dominálónan visceralis és tüdőmetasztázisban független prognosztikus faktor, és az emelkedett kezelés előtti szérumban szint kedvezőtlen prognózist jelez (37). *Krahn* 89 különböző stádiumú melanómás beteg S-100B, MIA, albumin és LDH értékeit összehasonlítva a szérumban S-100B proteint találta a legmegfelelőbb markernek 86%-os szenzitivitása miatt, szemben a MIA 80% illetve az LDH 48%-os szenzitivitásával. Specificitás szempontjából azonban az LDH (98%) kissé megelőzte a 91%-os S-100B-t és a 62%-os MIA-t (60). *Deichmann* 71 disszeminált melanómás betegénél ugyancsak a szérumban S-100B, MIA és LDH méréseket végzett. Hasonló eredményeket kapott. Az LDH bizonyult a legspecifikusabbnak (92%), azonban S-100B-val 91%, MIA-val 88% szenzitivitást észlelt. Mindhárom marker emelkedése a betegség progressziójára utal, de a legjelentősebbnek az LDH-t tartja (28). Egy másik tanulmánya szerint az S100B és az LDH koncentrációk korrelálnak egymással. A IV-es stádiumú betegekben az LDH képes megkülönböztetni a progrediáló betegeket a nem progrediálóktól, míg a terápia előtti S-100B szint a leginformatívabb a betegség kimenetelét illetően (29). *Hauschild* disszeminált melanómás betegek szérumban mintáinak analízise kapcsán az S-100B-t hasonlította össze a hagyományos, vérből meghatározott paraméterekkel. Multivariációs analissel csak az S-100B bizonyult szignifikáns független prognosztikus faktornak (48).

Mindezekon túl az LDH-nak prognosztikus értéke van számos tumorban, így kis sejtes és nem kis sejtes tüdőrákban, limfómákban, prosztatákban.

Az irodalmi áttekintés, valamint saját munkánk eredményeinek áttekintése után azt mondhatjuk, hogy mindkét markernek szerepe és jelentősége van a melanómás betegek kezelésében, gondozásában. Összegezett tapasztalataink alapján az S-100B protein tűnik legalkalmasabbnak a megfelelő melanoma marker szerep betöltésére.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Gaudi István úrnak magas színvonalú közreműködéséért a statisztikai vizsgálatok elvégzésében, a tumormarker laboratórium és biokémiai osztály munkatársainak a vizsgálatok elvégzéséért.

IRODALOM

- Acland K., Evans V., Abrahams H., Healy C.M.J., Roblin P., Calonge E., Orchard G., Higgins E., Sherwood R., Russel-Jones R.: Serum S-100B concentrations are not useful in predicting micro-metastatic disease in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* (2002) 146, 5, 832-834.
- Baudier J., Delphin C., Grunwald D., Khochbin S., Lawrence J. J.: Characterization of the tumor suppressor protein p53 as a protein kinase C substrate and a S100b-binding protein. *Proc Natl. Acad Sci USA* (1992) 89(23), 11627-31.
- Barak V., Frenkel S., Kalickman I., Maniotis A.J., Folberg R., Pe'er J.: Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. *Cancer Res.* (2007) 27, 1897-1900.
- Bánfalvi T., Malmos E.: A napfény és a rosszindulatú bőrdaganatok. *Orvosképzés* (1993) 68, 72-75.
- Bánfalvi T., Obernauer F., Kiskószegi A.: A klinikai diagnózis megbízhatósága melanoma malignumban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1997) 73, 3-7.
- Bánfalvi T., Gilde K., Boldizsár M., Kremmer T., Ottó Sz.: Serum levels of S-100 protein and 5-S-cysteinyldopa as markers of melanoma progression. *Pathol Oncol Res* (1999) 5, 218-223.
- Bánfalvi T., Gilde K., Bezzegh A., Schumann B., Fejős Zs., Liskay G., Ottó Sz.: Clinical significance of S-100 protein assay in malignant melanoma. *J Tumour Marker Oncol* (1999) 14, 5-12.
- Bánfalvi T., Gilde K., Boldizsár M., Fejős Z., Horváth B., Liskay G., Beczassy E., Kremmer T.: Serum concentration of 5-S-cysteinyldopa in patients with melanoma. *Eur J Clin Invest* (2000) 30, 900-904.
- Bánfalvi T., Gilde K., Boldizsár M., Gergye M., Kremmer T., Ottó Sz.: Use of serum S-100B protein and 5-S-cysteinyldopa to monitor the clinical course of patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* (2003) 39(2), 164-9.
- Bánfalvi T., Udvarhelyi N., Orosz Zs., Beczassy E., Gilde K., Tímár J.: Heterogeneous S-100B protein expression patterns in malignant melanoma and association to the serum protein levels. *Oncology* (2003) 64 (4), 374-9.
- Bánfalvi T., Boldizsár M., Gergye M., Gilde K., Kremmer T., Ottó Sz.: Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyldopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* (2002) 8/3, 183-186.
- Bánfalvi T., Gilde K., Édesné Boldizsár M., Gergye M., Kremmer T.: Clinical significance of 5-S-CD monitoring in patients with malignant melanoma. *Neoplasma* (2002) 49, 2, 121-124.
- Tímár J., Udvarhelyi N., Bánfalvi T., Gilde K., Orosz Zs.: Accuracy of determination of S-100B protein expression in malignant melanoma with polyclonal or monoclonal antibodies. *Histopathology* (2004) 44(2), 180-4.
- Bedikian A. Z., Legha S. S., Mavlygit G.: Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. *Cancer* (1995) 76, 1665-1670.
- Berking C., Schlupen E. M., Schrader A., Atzpodien J., Volkenandt M.: Tumor markers in peripheral blood of patients with malignant melanoma: multimarker RT-PCR versus a luminometric assay for S-100. *Arch Dermatol Res* (1999) 291(9), 479-484.
- Bogdahn U., Apfel R., Hahn M., Gerlach M., Behl C., Hoppe J., Martin R.: Autocrine tumor cell growth inhibiting activities from human malignant melanoma. *Cancer Res* (1989) 49, 5358-5363.
- Bonfrer J. M. G., Korse C. M., Nieweg O. E., Rankin E. M.: The luminescent immunoassay S100: a sensitive test to measure circulating S 100B: its prognostic value in malignant melanoma. *Br J Cancer* (1998) 77(12), 2210-2214.
- Bonfrer J. M. G., Korse C. M.: Monitoring malignant melanoma with the S-100B tumour marker. *Recent Result in Cancer Res* (2001) 158, 150-157.
- Böni R., Burg G., Doguoglu A., Ilg E. C., Schafer B. W., Müller B., Heizmann C. W.: Immunohistochemical localization of the Ca binding S-100 proteins in normal human skin and melanocytic lesions. *Br J Dermatol* (1997) 137, 39-43.
- Brochez L., Naeyaert J. M.: Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* (2000) 143, 256-268.
- Brossart P., Keilholz U., Willhauck M., Scheibenbogen C., Mohler T., Hunstein W.: Hematogenous spread of malignant melanoma cells in different stages of disease. *J Invest Dermatol* (1993) 101, 887-889.
- Buer J., Probst M., Franzke A.: Elevated serum levels of S-100B and survival in metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* (1997) 75, 1373-76.
- Buzaid A. C., Sandler A. B., Hayden C. L., Scinto J., Poo W. J., Clark M. B., Hotchkiss S.: Correlation between lipid associated sialic acid and tumor burden in melanoma. *Int J Biol Mar* (1994) 9, 4, 247-250.
- Campora E., Repetto I., Giuntini P.: LDH in the follow up of stage I malignant melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* (1988) 2, 277-288.
- Cho K. H., Hashimoto K., Taniguchi J., Pietruk T., Zarbo R., An T.: Immunohistochemical study of melanocytic nevus and malignant melanoma with monoclonal antibodies against S-100 subunits. *Cancer* (1990) 66, 765-771.
- Cochran A., Wen D., Herschman H., Gaynor R.: Detection of S 100 protein as an aid to the identification of melanocytic tumors. *Int J Cancer* (1982) 30, 295-297.
- Curry B. J., Farrelly M., Hersey P.: Evaluation of S-100B assay for the prediction of recurrence and prognosis in patients with AJCC stage I-III melanoma. *Mel Res* (1999) 9, 557-567.
- Deichmann M., Benner A., Bock M., Jackel A., Uhl K., Waldmann V., Naher H.: S-100beta, MIA, LDH discriminate progressive from nonprogressive AJCC on Cancer Stage IV melanoma. *J Clin Oncol* (1999) 17, 1891-1896.
- Deichmann M., Benner A., Kuner N., Wacker J., Waldmann V., Naher H.: Are responses to therapy of metastasized melanoma reflected by decreasing serum values of S 100 beta or MIA? *Melanoma Res* (2001) 11, 291-296.
- Diepgen T. L., Mahler V.: The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* (2002) 146 Suppl 61, 1-6.
- Djukanovic D., Hofmann U., Sucker A., Rittgen W., Schadendorf D.: Comparison of S-100 protein and MIA protein as serum markers in malignant melanoma. *Anticancer Res* (2000) 20, 2203-2207.
- Döme B., Somlai B., Tamásy A., Péter L., Tóvári J., Horváth A., Tímár J.: A cutan melanoma prognózisa és inváziós marker expressziója. *metasztázis asszociált gének. Orv Hetilap* (1999) 140, 235-240.
- Duray P. H., Palazzo J., Gown A. M., Ohuchi N.: Melanoma cell heterogeneity. A study of two monoclonal antibody compared with S 100 protein in paraffin sections. *Cancer* (1988) 15, 61(12), 2460-2468.
- Eton O., Legha S., Moon T., Buzaid A. C., Papadopoulos N. E., Plager C., Burgess A., Bedikian A., Ring S., Dong Q., Glassman A., Balch C., Benjamin R.: Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* (1998) 16, 1103-1111.

35. Fagnart O., Sindic Ch., Laterre Ch.: Particle counting immunoassay of S 100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem* (1988) 34/7, 1387-1391.
36. Finck S. J., Giuliano A. E., Morton D. L.: LDH and melanoma. *Cancer* (1983) 51(5), 840-843.
37. Franzke A., Probst-kepper M., Buer J., Duensing S., Hoffmann R., Wittke F., Volkenandt M., Ganser A., Atzpodien J.: Elevated pretreatment serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and lactate dehydrogenase as predictors of survival in cutaneous metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* (1998) 78(1), 40-45.
38. Garnier J. P., Letellier S., Cassinat B., Lebbé C., Kerob D., Baccard M., Morel P., Basset-Seguín N., Dubertret I., Bousquet B., Stoichkov K., Le Bricón T.: Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio., S-100B, MIA and LDH in melanoma. *Eur J Cancer* (2007) 43, 816-21.
39. Gaynor R., Irie R., Morton D., Herschmann H.: S-100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* (1980) 286, 400-401.
40. Ghanem G., Loir B., Morandini R., Sales F., Lieneard D., Eggermont A., Lejeune F.: On the release and half life of serum S-100B protein in the peripheral blood of melanoma patients. *Int J Cancer* (2001) 94(4), 586-590.
41. Guo H. B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T., Mezger J., Klingmüller D.: Clinical significance of serum S-100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* (1995) 31A, 1898-902.
42. Hagen E. C., Vennegoor C., Schlingemann R. O., Van der Velde E. A., Ruiter D. J.: Correlation of histopathological characteristics with staining patterns in human melanoma assessed by monoclonal antibodies reactive on paraffin sections. *Histopathology* (1986) 10, 689-7000.
43. Hamberg A.P., Korse C. M., Bomfrer J. M., de Gast G. C.: Serum S-100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res.* (2003) 13(1), 45-9.
44. Hanson L. O., Schoultz E., Djureen E., Hansson J., Nilsson B., Ringborg U.: Prognostic value of serum S-100 protein b in malignant melanoma. *Anticancer Res* (1997) 17, 3071-3074.
45. Hauschild A.: The use of serological tumor markers for malignant melanoma. *Onkologie* (1997) 20, 462-65.
46. Hauschild A., Engel G., Brenner W., Glaser R., Monig H., Henze E., Christophers E.: S-100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* () 56, 338-344.
47. Hauschild A., Engel G., Brenner W., Glaser R., Monig H., Henze E., Christophers E.: Predictive value of serum S 100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* (1999) 140(6), 1065-71.
48. Hauschild A., Michaelsen J., Brenner W., Rudolph P., Glaser R., Henz I., Christophers E.: Prognostic significance of serum S-100 detection compared to routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* (1999) 9, 155-61.
49. Heimdal K., Hannisdal E., Gunderson S.: Metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* (1989) 25, 1219-1223.
50. Heizmann C. W., Fritz G., Schafer B. W.: S-100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* (2002) 1(7), 1356-1368.
51. Henze G., Dummer R., Joller-Jemelka H. I., Böni R., Burg G.: Serum S-100 a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology* (1997) 194, 208-212.
52. Hill B. R., Levi C.: Elevation of serum component in neoplastic disease. *Cancer* (1954) 14, 513-515.
53. Hunzelmann N., Kurschat P., Hani N., Jarisch A., Mauch C.: Applicability of reference values for the determination of serum S-100B protein as a marker of malignant melanoma in children. *Br J Dermatol* (2002) 146, 3, 536-539.
54. Isobe T., Okuyama T.: The amino acid sequence of S-100 protein and its relation to the calcium binding proteins. *Eur J Biochem* (1978) 89, 379-388.
55. Isobe T., Tsugita A., Okuyama T.: The amino acid sequence and the structure of bovine brain S-100a protein. *J Neurochem* (1978) 30, 921-923.
56. Jury C. S., Mcalister E. J., Mackie R. M.: Rising levels of serum S-100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* (2000) 143, 269-74.
57. Karnell R., von Schoultz E., Hansson L. O., Nilsson B., Arstrand K., Kagedal B.: S 100B protein, 5-S-CD and 6-H-5-MI-2-carboxylic acid as biochemical markers for survival, prognosis in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* (1997) 7(5), 393-399.
58. Kaskel P., Berking C., Sander S.: S-100 proteinB in peripheral blood.: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* (1999) 41, 962-969.
59. Kernohan N. M., Rankin R.: S-100 protein: a prognostic indicator in cutaneous malignant melanoma? *Histopathology* (1987) 11, 1285-1293.
60. Krahn G., Kaskel P., Sander S., Waizenhofer P., Wortmann S., Letier R. U.: S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood of patients with newly occurred melanoma metastases comparing to MIA, albumin and lactat dehydrogenase. *Anticancer Res* (2001) 21, 1311-1316.
61. Lugovic L., Situm M., Buljan M., Poduje S., Sebetić K.: Results of the determination of serum markers in patients with malignant melanoma. *Coll Antropol.* (2007) Suppl L:7-11.
62. Manola J., Atkins M., Ibrahim J., Kirkwood J.: Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* (2000) 18, 22, 3782-3793.
63. Marks R.: The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Rec Res Cancer Res* (2002) 160, 113-121.
64. Martenson E. D., Hansson L. O., Nilsson B.: Serum S 100b protein as prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* (2001) 19, 824-831.
65. Millioles G., Lyman G. H., Cruse C. W., Puleo C., Albertini, Rapaport D.: Evaluation of new putative tumour markers for melanoma. *Ann Surg Oncol* (1996) 3, 558-563.
66. Misotten G. S., Korse C. M., van Dehn C., Linders T. C., Keunen J. E., Jager M. J., Bomfrer J. M.: S-100B protein and melanoma inhibitory activity protein in uveal melanoma screening. A comparison with liver function test. *Tumor biology* (2007) 28, 63-69.
67. Mohammed M. Q., Abraha H. D., Sherwood R. A., Macrae K., Retsas S.: Serum S-100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* (2001) 18(2), 109-120.
68. Molina R., Navarro J., Fiella X., Castel T., Ballesta A. M.: S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol* (2002) 23(1), 39-44.
69. Moore B. W., McGregor T.: Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem* (1965) 240, 1647-1653.
70. Orosz Zs.: Melan-A/Mart 1 expression in various melanocytic lesions and in non-melanocytic soft tissue tumours. *Histopathology* (1999) 6, 517-525.
71. Ottó Sz., Kásler M.: Rákmortalitás és incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* (2002) 46/2, 11-118.
72. Reintgen D. S., Cruse C. W., Wells K. E., Saba H. I., Fabri P. J.: The evaluation of putative tumor markers for malignant melanoma. *Ann Plast Surg* (1992) 28, 55-59.
73. Rigel D. S., Carucci J. A.: Malignant melanoma. Prevention, early detection and treatment in the 21 century. *Ca Cancer J Clin* (2000) 50, 215-223a.
74. Schafer B. W., Wicki R., Engelkamp D., Mattei M. G., Heizmann C.W.: Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S-100 genes on a human chromosome 1q21 rationale for a new nomenclature of the S-100 calcium binding protein family. *Genomics* 25, 638-643.
75. Schafer B. W., Heizmann C. W.: The S-100 family of EF-hand calcium binding proteins: functions and pathology. *TIBS* (1996) 21, 134-140.
76. Schlagenhauff B., Schitteck B., Ellwanger U.: Significance of serum protein S-100 levels in screening for metastasis: does protein S-100 enable early detection of melanoma recurrence? *Melanoma Research* (2000) 10, 451-459.

77. Schmitz C., Brenner W., Henze E., Christophers E., Hauschlied A.: Comparative study on the clinical use of protein S 100B and MIA in melanoma patients. *Anticancer Res* (2000) 20, 5059-63.
78. Schoultz E., Hansson L. O., Djureen E., Hansson J., Karnell R., Nilsson B., Stigbrand T., Ringborg U.: Prognostic value of serum analyses of S 100 B protein in malignant melanoma. *Melanoma Research* (1996) 6, 133-137.
79. Schultz E. S., Diepgen T. L., von den Dresch P.: Clinical prognostic relevance of serum S-100b protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* (1998) 38, 426-430.
80. Seregeni E., Massaron S., Martinetti A.: S-100 protein serum levels in cutaneous malignant melanoma. *Oncol.Rep.* (1998) 5(3), 601-604.
81. Smith L. H., Korse C. M., Hart A. A., Bonfrer J. M., Haanen J. B., Kerst J. M., Nieweg O. E., de Gast G. C.: Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer* (2005) 41, 386-92.
82. Tímár J., Rásó E., Döme B., Ladányi A., Bánfalvi T., Gilde K., Raz A.: Expression and function of the AMF receptor by human melanoma in experimental and clinical systems. *Clin Exp Metastasis* (2002) 19(3), 225-232.
83. Tímár J., Csuka O., Orosz Zs., Jeney A., Kopper L.: Molecular pathology of tumor metastasis. *Pathology and Oncology research* (2002) 8/3, 204-219.
84. Tronnier M., Missler U., Grotrian K., Kock N.: Does ultraviolet radiation exposure influence S-100B protein plasma levels? *Br J Dermatol* (1998) 138(6), 1098-1102.
85. Ugurel S.: Serum markers for melanoma *Hautarzt* (2005) 56, 173-184.
86. Vuoristo MS., Kellokompu-Lehtinen P., Laine S., Parvinen L. M., Hahka-Kemppinen M., Korpela M., Kumpulainen E.: The value of serum S-100B and interleukins as tumor markers in advanced melanoma. *Melanoma Research* (2000) 10, 237-241.
87. Wollina U., Karte K., Hipler U.: Serum protein S-100B in patients with malignant melanoma detected by immunoluminometric assay. *J Cancer Res Clin Oncol* (2000) 126, 107-100.

Érkezett: 2007. XII. 19.

Közlésre elfogadva: 2008. I. 16.

Semmelweis Egyetem ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, STD Centrum
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)¹
Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Farsang Csaba dr., egyetemi tanár)²

Genitalis lichen sclerosus – irodalmi áttekintés Genital lichen sclerosus – review of the literature

SZANDÁNYI RÉKA DR.¹, ÁBRAHÁM KATALIN DR.¹, PÁLFI ZSUZSA DR.¹,
PÓNYAI KATINKA DR.¹, TABÁK RÉKA DR.¹, PALIKÓ BARNA DR.¹, TABÁK GY. ÁDÁM DR.²,
VÁRKONYI VIKTÓRIA DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők áttekintik a genitális lichen sclerosussal (LS) kapcsolatos új ismereteket az utóbbi évek irodalmi közléseinek tükrében. A LS ismeretlen eredetű, lichenoid, dominálónan lymphocyter krónikus gyulladással, a nemi szerveket és/vagy a bőrt érintő betegség. Bár pontos etiológiája tisztázatlan, genetikai hajlam, infekciók és autoimmun faktorok valószínűleg szerepet játszanak pathogenezisében. Női predominancia és bimodális életkori eloszlás jellemzi. A mindennapi gyakorlatban is látjuk a komplikációkat: phimosis, atrophia, hegesedés és infekciók kialakulása. Néhány betegnél spontán remisszió figyelhető meg. Idősebb korban a malignizálódás magas kockázata miatt a betegek hosszú távú követése szükséges. Kezelésre lokális szteroidok ajánlottak, azonban jó eredményeket közöltek calcineurin inhibitorokkal is.

Kulcsszavak:

lichen sclerosus - phimosis - calcineurin inhibitorok - lokális szteroidok

SUMMARY

The authors provide a literature review on the accumulating evidence regarding genital lichen sclerosus (LS). LS is a chronic lichenoid inflammatory disease of undetermined origin that affects mostly the genitals and/or the skin. Although its exact etiology is unknown, genetic susceptibility, infections, and autoimmunity are probably all involved in its development. It has a bimodal age distribution with a female predominance. The complications (phimosis, atrophy, scarring and infections) are observed in clinical practice. Due to a high risk of malignant transformation, the patients' regular follow-up is of essential importance. Topical steroids are the first choice of treatment, however favorable results were published regarding calcineurin inhibitors recently.

Key words:

lichen sclerosus - phimosis - calcineurin inhibitors - local steroids

A lichen sclerosus (LS) definíciója szerint ismeretlen eredetű, lymphocytákkal gyulladással járó betegség, mely mindkét nemben a nemi szervek bőrét és nyálkahártyáját érinti. 1887-ban írta le Hallopeau, a lichen planus variánsaként, szövettani elkülönítése Darier nevéhez fűződik. Korábban számos szinoním néven ismerték: kraurosis vulvae, hypoplasiás dysplasia, leukoplakia. A balanitis xerotica obliterans elnevezés manapság is elfogadott a gyermekkorban. 1976-ban a Vulvovaginális Betegségek Kutatóinak Nemzetközi Társasága törölte az elnevezésből az atrophicus terminust, azonban ez a mai napig használatos maradt (11, 25).

Epidemiológia

A betegség nőkben irodalmi adatok alapján 6-10-szer gyakrabban fordul elő mint férfiakban (3, 6, 23). Minden életkorban megfigyelhető 6 hónaptól a késő agykorig. A koreloszlása mindkét nemben bimodális, nőknél a két csúcs a prepubertásban, ill. a postmenopausában van, fér-

fiaknál kisgyermekkorban majd 30-50 éveseknél (21). A legtöbb beteg kaukázusi rasszhoz tartozik; ázsiaiakon és feketéken ritka.

2005-ban a Heim Pál Kórház Urológiai osztályán retrospektíven elemezték 1778 phimosis miatt circumcisió átesett gyermek adatait (15). A kulturális, szociális okból circumcindáltakat a vizsgálatból kizárták. A szövettani vizsgálat 40%-ban LS-t írt le. Ez a relatív magas arányú előfordulás azért kiemelendő, mert az LS okozta phimosis korai felismerés esetén konzervatív kezeléssel megelőzhető lehet (16,18).

Etiológia

Etiológiája ismeretlen. Autoimmun eredetét felveti gyakori társulása autoimmun betegségekkel. Irodalmi adatok alapján a betegek kb. 40%-ában találhatunk autoantitesteket, főleg a pajzsmirigy és a parietális sejtek ellen (25). Nőbetegek között leggyakrabban a következő autoimmunitással összefüggő állapotokat találták: alopecia areata, vitiligo,

autoimmun thyroiditis. Ritkábban 1-es típusú diabetes, anaemia perniciosa, hegesedő pemphigoid, primer biliaris cirrhosis, SLE, polimyalgia rheumatica kísérője (19).

A betegek 75 %-ban kimutatható ECM-1 (extracelluláris matrix protein-1) ellen termelődött IgG ellenanyag. (8) A cytotoxicus T sejtek abnormális cytokintermelése nyomán alakul ki a hydropikus degeneráció a basálmembránban, ill. fibrogenikus citokinek (IL-4, IL-6, b-TGF) termelése révén a sclerosis (3).

A betegség kialakulását összefüggésbe hozták bizonyos HLA antigénekkal is. Szignifikáns összefüggést találtak HLA-A29, -B44, DQ7, DQ8, DQ9, DR12 típusokkal (12). Érdekes, hogy az autoimmunitásban szerepet játszó HLA típusokat (HLA-A1, -B8, -DR3, -DQ3) lichen sclerosusban nem írták le (11). Az IL-1 receptor antagonistá gén polimorphismusai szignifikáns összefüggést mutattak a betegség súlyosságával (9).

A hormonális hatások szerepe nem bizonyított, bár a bimodális életkori eloszlás alapján korábban feltételezték az 5-alpha-reduktáz enzim defektusát és az androgének következményes kóros metabolizmusát (25). Nagyszámú beteganyagon végzett vizsgálatokból tudjuk, hogy a terhesség, a hormonális fogamzásgátlók, ill. a hormonpótló kezelés a lefolyást nem változtatja meg (10, 25).

Ismert viszont a tünetek köbnerezhetősége: megjelenésüket nem ritkán trauma, műtét előzi meg.

Az utóbbi években számos vizsgálat kutatta a Borrelia fertőzés lehetséges szerepét lichen sclerosusban. A gyanú a Borrelia fertőzésre terelődött, mivel a LS, morphea és acrodermatitis chronica atrophicans között jelentős szövettani és klinikai hasonlóság észlelhető. (24, 26). Borrelia ellenes antitesteket is kimutattak a betegek egy részénél, ill. magát a kórokozót is a tünetes bőrből. Ismert emellett a betegség jó terápiás hajlama antibiotikum kezelésre. A multicentrikus vizsgálatok eredményei meglehetősen ellentmondásosak, különösen nagy a különbség az európai és az amerikai közlésekben. Ezeket a bizonytalanságokat a mai napig feloldani nem sikerült, a hivatalos álláspont szerint a Borrelia fertőzés nem oka a lichen sclerosus kialakulásának (6, 24, 26).

Tünetek

Klinikai tünetei jellegzetesek. Kezdetben erythemás, majd porcelánfehér papulák, plakkok alakulnak ki a nemi szerveken, gyakran a széli részeken gyulladásszerűen. Ebben a stádiumban a vezető panasz általában pruritus. Nőknél a vulva érintettsége mellett kb. 30%-ban perianalis terjedés is detektálható, férfiakon ez ritka. A vulva viszketése kínzó lehet. A plakkokon atrophia alakul ki, gyakran erosiókkal, fájdalmas fissurákkal, végül a szeméremrés szűkülésével (1. ábra). Fiatal lányokon, gyermekeken gyakran láthatunk bevérzett ecchimosisokat, bullosus tüneteket. Ilyenkor a traumát nehéz kizárni. Gyermekkorban jellemző tünet a fájdalom miatt kialakuló krónikus obstipatio. Férfiaknál a fehér plakkok kezdetben panaszokat nem okoznak, a folyamat előrehaladtával alakul ki a phimosis, súlyos esetben dysuriás tüneteket is okozva (2. ábra). A bőr LS társulhat a genitális tünehez, máskor ön-



1. ábra

Kiterjedt, a kisajkak és a clitoris atrophijáját okozó, az orificium urethrae környékét is érintő plakk, erosiókkal



2. ábra

A preputiumon phimosiszt okozó porcelánfehér plakk



3. ábra

Szövődményként kialakult synechia.

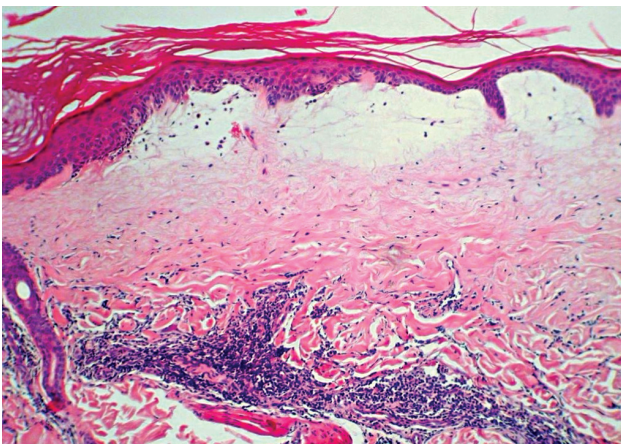
Kisajkak sorvadása (fehér nyíl). Nagysajkak atrophíája, scleroticus nyálkahártya atrophia (fekete nyíl)

állóan alakul ki leggyakrabban a nyakon, a törzs felső részén, néha a végtagokon, általában nőkn.

A genitális kórkép komplikációja főleg hegesedés, sclerotizáció, így alakul ki a fájdalmas clitoris pseudocysta és a phimosis. A vulvodynia, vestibulodynia, érzészavarok oka a társuló neuropathia. Gyakori szövődmény a bakteriális, mycoticus infekció (3. ábra).

Szövettani kép

Jellegzetes szövettani képen az elvékonyodott hámat a tágult folliculusnyílásokat kitöltő szarucsapok szakítják meg. A hámat alatt a kollagén és elasztikus rostok kórosan átalakultak, a rostmaradványok oedemásan fellazult anyagba ágyazódnak, a kötőszöveti rostrendszer folytonossága megszakad, hólyagúr alakulhat ki a hámat alatt. Az elváltozást a dermis mélyebb rétegei felé éles határral csíkszerű lymphocytás beszűrődés kíséri (4. ábra).



4. ábra

Jellegzetes szövettani kép

Prognózis

Spontán remisszió gyermekkorban, és későbbi életkorban is előfordul.

A lichen sclerosus hajlama a malignizációra régóta ismert, a nők kb. 5%-ában alakul ki rosszindulatú daganat, mely 317-szer nagyobb kockázatot jelent azonos korú egészségesekhez képest (23, 25, 27). Oncogen HPV típusok gyakoribbak genitális LS-ban (20). Olaszországban urológusok 130 beteg 10-éves követése során 8,4%-ban észlelték lichen sclerosus nyomán preblastomatosist vagy malignus eltérés kialakulását (2). Ezen adatok ismeretében különösen fontosnak tűnik a betegek rendszeres követése, ill. a gyanús területekből ismételt biopsziák elvégzése.

Kezelés

A hatékony terápia meghatározására több multicentrikus vizsgálat történt. 2002-ben az Angol Bőrgyógyászati Társaság kiadott egy ajánlást, melyet az addig elérhető összesített eredményekre alapoztak (21). Véleményük szerint az elsőként választandó kezelés a lokális szteroid napi 1-szer 4 hétig, majd egy hónapig másodnaponta, majd heti 2-szer újabb 3 hónapig. A kezelés jól tolerálható, és igen hatékony. Hátránya, hogy tovább rontja az atrophíát, és megnöveli a fertőzéshajlamot. A nemi hormont tartalmazó externák hatékonysága elmarad a szteroidhoz képest.

2006-ban közzétették az USA-ban egy érdekes vizsgálat eredményeit, amiben 14 szteroid-terápiára rezisztens betegnél elhúzódoan, több hónapig heti 1-szer antibiotikum kezelést alkalmaztak. (penicillin G im., vagy cephalosporin). Néhány héten belül a szubjektív panaszok minden betegnél jelentősen csökkentek, több esetben teljes remisszió alakult ki 3 hónap alatt. A hatásmechanizmusban valószínűleg fontos szerep jut ezen antibiotikumok antiinflammatorikus hatásának (22).

A peroralis retinoidok – főleg mellékhatásaik miatt – nem elsőként választandók, extragenitális esetekben érdemes velük próbálkozni. PUVA kezelés extragenitális lokalizációnál jó eredménnyel javasolható. Kisebb vizsgálatok hatékonynak találták cryotherápiát, photodinámias kezelést alkalmazását az egyéb terápiára nem reagáló esetekben (10, 20).

Napjainkban korszerű kezelés a calcineurin inhibitorok alkalmazása. Több multicentrikus vizsgálat számolt be kiváló hatékonyságról (4, 5, 7, 11, 13, 14, 17). Használata gyermekekénél is eredményes, extragenitális tünetek esetén is hatásos. Hatásmechanizmusuk szerint az aktivált T-lymphocyták gén transzkripcióját gátolják, nem befolyásolják a keratinocytá proliferációt és a kollagén szintézist, nem atrophizálnak. Hosszú távú biztonságosságról még nem állnak rendelkezésre adatok. A LS egyelőre nem szerepel az indikációik között.

A kezelés fontos részét képezi a semleges hidratálók, emolliensek használata és a másodlagos infekciók kezelése.

Összefoglalás

Genitális LS-ban szenvedő betegeinknél malignitás gyanúja esetén a biopszia (szükség esetén rebiopszia)

elvégezése elengedhetetlen. Fontos a betegek tartós követése és felvilágosítása. A kivizsgálásban szerep jut az autoimmun- és Borrelia szerológiai vizsgálatoknak. A kezelésben elsőként választandók a lokális szteroidok, hidratálók, emolliensek. A calcineurin inhibitorok az irodalmi adatok alapján kiváló hatékonyságúnak bizonyultak. A kísérő infekciók célzott kezelésével a szubjektív panaszok gyors javulását érhetjük el. Szövődményes esetben, phimosis esetén szükséges az urológiai konzultáció, és a circumcisio elvégzése.

IRODALOM

1. Arican O., Ciralik H., Sasmaz S.: Unsuccessful treatment of extragenital lichen sclerosus with topical 1% pimecrolimus cream. *J Dermatol* (2004) *31*, 1014-1017.
2. Barbagli G.I. és mtsai: Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* (2006) *175*, 1359-1363.
3. Beattie P. és mtsai: UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* (2006) *31*, 343-347.
4. Boms S. és mtsai: Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. *BMC Dermatology* (2004) *4*, 14-18.
5. Böhm M. és mtsai: Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* (2003) *13*, 922-924.
6. Braun-Falco O. és mtsai: *Dermatology*, 2nd edition, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000.
7. Bunker C. B., Neill S., Staughton R. C. D.: Topical tacrolimus, genital lichen sclerosus, and risk of squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 1169.
8. Chan I., Oyama N., Neil S. M.: Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* (2004) *29*, 499-504.
9. Clay F. E. és mtsai: Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus. *Human Genet* (1994) *94*, 407-410.
10. Friedrich E. G., Kalra P. S.: Serum levels of sex hormones in vulval lichen sclerosus and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* (1984) *310*, 488-491.
11. Funario D.: Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatologic Therapy* (2004) *17*, 28-37.
12. Gao X. H., Barnardo M. C., Winsey S.: The association between HLA DR, DQ antigens, and vulvar lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulvar lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulvar lichen sclerosus. *J Invest Dermatol* (2005) *125*, 895-899.
13. Goldstein A. T., Marinoff S. C., Christopher K.: Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2004) *17*, 35-37.
14. Goldstein A. T., Marinoff S. C., Christopher K.: Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a report of 4 cases. *J Reprod Med* (2004) *49*, 778-780.
15. Kiss A. és mtsai: High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* (2005) *22*, 305-308.
16. Krogh G., Horenblas S.: Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (2000) *205*, 201-214.
17. Luesley D. M., Downey G. P.: Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosus. *Int J Obstet Gynecol* (2006) *113*, 832-834.
18. Meuli M. és mtsai: Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year follow-up after complete circumcision. *J Urol* (1994) *152*, 987-989.
19. Meyrick Thomas R. H. és mtsai: Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity – a study of 350 women. *Br J Dermatol* (1988) *118*, 41-46.
20. Nasca M. R., Innocenzi D., Micali G.: Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papilloma infection. *Int J Dermatol* (2006) *45*, 681-683.
21. Neill S. M., Tannall F. M., Cox N. H.: Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* (2002) *147*, 640-649.
22. Shelly W. B., Shelley E. D., Amurao C. V.: Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. *Int J Dermatol* (2006) *45*, 1104-1106.
23. Tasker G. L., Wojnarowska F.: Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* (2003) *28*, 128-133.
24. Trevisan G.: Atypical dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Acta Dermatoven APA* (2001) *10*, 120-124.
25. Val I., Almeida G.: An Overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol* (2005) *48*, 808-817.
26. Weide B., Walz T., Garbe C.: Is morphea caused by Borrelia burgdorferi? A review. *Br J Dermatol* (2000) *142*, 636-644.
27. Yesudian P. D. és mtsai: Lichen sclerosus. *Int J STD & AIDS* (2005) *16*, 465-474.

Érkezett: 2007. IV. 17.

Közlésre elfogadva: 2007. XII. 12.

*Miskolc Megyei Jogú Város Önkormányzat Semmelweis Kórház, Bőrgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsanna dr.)¹*

*Miskolc Megyei Jogú Város Önkormányzat Semmelweis Kórház, Hematológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Radványi Gáspár dr.)²*

*Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest
(igazgató: Kopper László dr., egyetemi tanár)³*

*Miskolc Megyei Jogú Város Önkormányzat Semmelweis Kórház, Patológiai Osztály
(osztályvezető: Mórocz István dr.)⁴*

A scabies norvegica ivermectin kezelése – tapasztalatok egy nosocomialis járvánnyal kapcsolatban

Ivermectin use in Norwegian scabies – experiences in a nosocomial outbreak

PECZE TÍMEA DR.¹, SZIRAY ÁGNES DR.¹, LENGYEL ENIKŐ DR.¹,
TAKÁCS ISTVÁN DR.², TAMÁSKA PÉTER DR.², MATOLCSY ANDRÁS DR.³,
KISZELY PÉTER DR.⁴, KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A scabies norvegica a klasszikus scabies ritka, igen fertőző formája, melyben akár több millió atka is fertőzheti az érintett bőrét. A betegek többsége legyengült immunrendszerű HIV fertőzött vagy malignus hematológiai beteg. A klinikai képet crustosus, hyperkeratoticus plakkok kialakulása és atípusos megjelenés jellemzi. A fel nem ismert esetek megfelelő terápia nélkül járványok kialakulásához vezethetnek.

A szerzők 64 személyt érintő nosocomialis scabies járvány tapasztalatait elemzik, mely egy 71 éves, myeloproliferatív szindrómában szenvedő, immunszupprimált beteg-től indult ki. A járvány felszámolása csak 200 µg/kg ivermectin terápia beállításával vált lehetségessé.

Az ivermectin a scabies kezelésének ígéretes gyógyszere, egy makrolid típusú vegyület, mely a neurotransmisszió gátlása révén az atkák paralíziséhez és pusztulásához vezet.

Az első hazai tapasztalatok alapján a szerzők az ivermectint a scabies kezelésében hatékonynak és biztonságosnak találták.

Kulcsszavak:
scabies norvegica - nosocomialis járvány - ivermectin

SUMMARY

Norwegian scabies, a rare variant of classical scabies, is a highly contagious condition in which the skin is infected with thousands to millions of mites. Most of the patients suffer from immunodeficiency, malignant haematologic disorders or affected with HIV. Clinical signs are crusted and hyperkeratotic plaques. Due to an atypical presentation it may go undiagnosed and causes outbreaks among patients in hospital wards.

Authors report their experiences in a nosocomial outbreak of scabies. The index case was a 71 year old patient, who suffered from myeloproliferative disease. The authors identified 64 secondary cases with clinical scabies, mainly health workers. Local benzyl benzoate therapy was ineffective, they decided 200 mcg/kg single dose of ivermectin, which stopped the outbreak.

Ivermectin offers an alternative therapy for the treatment of scabies. Ivermectin blocks neurotransmission across nerve synapses in parasites, leading to their paralysis and death.

Although ivermectin is not approved for treatment in Hungary, data in the literature and our experiences show the drug's safety and efficacy in scabies.

Key words:
norwegian scabies - nosocomial outbreak - ivermectin

A scabies norvegica ritka, igen fertőző scabiesforma, amelynek kórokozója azonos a klasszikus scabiesével, a *Sarcoptes scabiei var. hominis*. Több ezer, akár több millió atka fertőzheti az érintett egyén bőrét szokatlan lo-

kalizációban, pl. a fejen, arcon, fülkagylókon, lábfejen vagy a nemi szerveken. A másodlagos infekciók szeptikus állapothoz, az atípusos tünetek – megfelelő diagnózis hiányában - járványok kialakulásához vezethetnek.



1. ábra

Prurigoszerű göbcsék a törzsön, inguinalisan diffúz erythema, infiltráció



2. ábra

Sárgásszürke hyperkeratosis és rhasagok a lábfejekon

Esetismertetés

1. beteg: 2005. szeptemberében egy 71 éves, myeloproliferatív szindróma miatt kórházunk Hematológiai osztályán gondozott, rossz általános állapotú férfi került felvételre osztályunkra. A beteg anamnézisében traumás lérupturát követő lépeltávolítás, ischaemiás szívbetegség, pacemaker implantáció, pulmonális embolia miatti antikoaguláns terápia, amiodarone okozta hyperpigmentáció szerepelt. A klinikai tüneteket testszerte borsónyi, lividvörös, helyenként konfluáló excoriált papulák és göbcsék jellemezték (1. ábra), melyek alapján felmerült prurigo lehetősége. Laboratóriumi vizsgálattal leukocytosist, gravis anaemiát és thrombocytopeniát észleltünk, mely miatt a beteget kórházunk Hematológiai osztályára helyeztük át. Az első bőrbiopszia hasonló tünetek miatt 2005. júniusában történt, mely a nagyfokú T-sejtes infiltráció alapján cutan T-sejtes lymphomát véleményezett. A téves diagnózis végül nosocomialis járvány kialakulásához vezetett, mely főleg a Hematológiai osztály dolgozói között alakult ki. A kórházi scabies járvány és epidemiológiai adatok vetették fel a tünetek hátterében scabies lehetőségét, majd a 2005. szeptemberében megismételt szövettani vizsgálat igazolta a scabies norvegica diagnózisát. Akkor már a beteg lábfejen sárgásszürke hyperkeratosis alakult ki (2. ábra). A beteg 2005. szeptember 22-én kardiális dekompenzáció és septicus sokk miatt exiált.

Nosocomialis járvány. A miskolci Semmelweis Kórházban 2005. szeptember 19. és október 28. között 64 fertőzött kontakt személy (1. táblázat) jelentkezett ambulanciánkon a scabiesre jellemző klasszikus klinikai tünetekkel, akik közül 5 orvos, 32 szakkolgozó volt. Utóbbiak között szerepelt a boncmester és négy személy a szennyesruha raktárból. A fertőzést szinte valamennyi, a beteggel kontaktusba került egészségügyi dolgozó (orvos, nővér, betegszállító) elkapta. A betegség lappangási ideje 2-3 napra rövidült. A benzilbenzoát az esetek egy részében hatástalannak bizonyult, ezért 30

Fertőzött kontakt	Esetszám
Orvos	5
Ápolónő	24
Beteghordó	2
Röntgen asszisztens	1
Boncmester	1
Beteg	20
Beteg hozzátartozó	2
Dolgozó hozzátartozó	5
Fertőzött kontakt személy összesen	64

1. táblázat

Nosocomialis scabies járvány
Semmelweis Kórház – Rendelőintézet, Miskolc
2005. szeptember 19. - október 28.

esetben 200 µg/tskg egyszeri dózisban ivermectint alkalmaztunk. OGYI engedély alapján a szer Hollandiából került behozatalra. A terápia bevezetése előtt az Intézeti Kutatásaitikai Bizottságtól is engedélyt kértünk, a betegekkel a lehetséges mellékhatásokat feltüntető betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot írtattunk alá. Az ivermectin egyszeri dózisa lokális terápiával kiegészítve 2 hónap alatt a járvány felszámolásához vezetett. A kezelés során mellékhatást egyetlen betegnél sem észleltünk.

2. beteg: Egy 45 éves, meningealis érintettséget okozó T-sejtes prolymphocytás leukaemia miatt gondozott férfi esetében 2006. szeptemberében diagnosztizáltuk a betegséget, aki az előző beteggel egyidőben, 2005. július és 2006. október között szintén kórházunk



3. ábra

Hyperkeratoticus plakkok az arcon és a fülkagylón



4. ábra

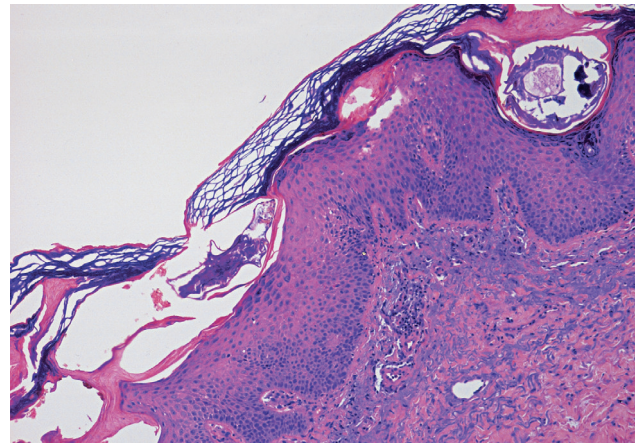
Hyperkeratoticus plakk a penisen



5. ábra

Hyperkeratosis és rhagasok interdigitalisan a kézen

Hematológiai osztályán állt gondozás alatt. A tünetek (pruritus, hyperkeratoticus, crustosus plakkok arcon, fülkagylón, penisen és kézfejen, 3-5. ábra) alapján felmerült scabies norvegica lehetősége. A diagnózis megerősítése céljából bőrbioopszia és szövettani vizsgálat történt, melyeken látható volt a hyperkeratoticus epidermis, a subcornealisan lévő atka átmetszetek, valamint a papillaris dermisben látható krónikus lobos reakció eozinofil sejtekkel (6. ábra).



6. ábra

Subcornealisan lévő atka átmetszet, kiürült atkajáratok

A beteg esetében szintén 200 µg/tskg ivermectint alkalmaztunk lokális benzil-benzoát terápiával kiegészítve, mely 3 nap alatt látványos tünetmentességet eredményezett. A kezelést jól tolerálta, mellékhatások nem jelentkeztek. A dózist 10 nap múlva megisméltük, a családtagokat a klasszikus scabiesre jellemző bőrtünetek miatt benzil-benzoát terápiával kezeltük.

Megbeszélés

A scabies norvegicát, vagy crustosus scabieist 1848-ban írta le Danielssen és Boeck Norvégiában, akik a betegséget a lepra Norvégiában endémiás formájának tartották. 1851-ben állapították meg, hogy a valódi kórokozó a *Sarcoptes scabiei* variatio *hominis* és ekkor nevezték el a kórképet scabies norvegicának. Manapság inkább a crustosus scabies elnevezés használatos (1).

A betegség direkt bőr-bőr kontaktus útján terjed és rendkívül fertőző. A klasszikus scabiesnél a lappangási idő 4-6 hét, mely crustosus scabies esetében 10-14 napra rövidül (2).

A klinikai tüneteket hyperkeratoticus plakkok, crustosus felrakódások jellemzik, pl. az arcon, fülkagylón, interdigitalisan vagy a nemi szerveken, de megjelenhet a betegség konfluáló papulosus eruptiok formájában is. A bőrtünetek másodlagos szuperinfekciója szepszis állapothoz, az atípusos klinikai tünetek nosocomialis járványok kialakulásához vezethetnek (3-6). A betegség kialakulásában hajlamosító tényező az immunosuppresszió (HIV fertőzés, malignus hematológiai betegségek), az idős kor, a Downszindróma, az önellátás képességének hiánya, a malnutritio, valamint a rossz higiénés körülmények, bár megemlíthető, hogy gyakran fordul elő az egészséges ausztrál bennszülött populációban, melynek oka egyelőre tisztázatlan (7). A betegség diagnózisában a klinikai tüneteken kívül a kálium-hidroxid preparátum mikroszkópos vizsgálata, a dermatoszkópia, laborvizsgálatok (eozinofília, IgA, IgG, IgE szint emelkedése) és bőrbioopszia áll rendelkezésünkre. Kimutatták a betegség HLA-A11 antigénnel való kapcsolatát, valamint az IL-4 emelkedett szintjét is (1). Differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a hyperkeratosis és papulosus eruptiokkal járó bőrbetegségek jönnek szóba, mint pl. a psoriasis, az ichthyosis, a Da-

Lokális:

- Benzil-benzoát (10-25% lotio) irritál, nem kellően hatékony
- Permethrin (5% krém) Mo.-on nem elérhető
- Lindane (0,3-1% lotio v. krém) neurotoxicitás ⇒ kivonták a forgalomból
- Crotamiton (10% krém) Mo.-on nem elérhető
- Kén (3-15% lotio) nem kellően hatékony

Szisztémás:

- Ivermectin per os (200 µg/tskg) Mo.-on nem elérhető

2. táblázat

Terápiás lehetőségek scabiesben

rier-betegség, az ekzema, a prurigo vagy a kontakt dermatitis. Saját myeloproliferatív szindrómában szenvedő betegünkönél is atípusos, néhol prurigoszerű bőrtüneteket észleltünk, melyeket a hematológiai betegség részjelenségeként értelmeztünk. Késleltette a korrekt diagnózis felállítását a téves szövettani diagnózis is.

A betegség kezelésében, valamint a kórházi járványok kialakulásának megelőzésében nagyon fontos tényező a betegek izolálása, az egészségügyi személyzet megfelelő védelme, a használt textíliák 60 fokon történő mosása, vasalása. A terápiában nehézséget jelent a lokális szerekkel szembeni rezisztencia, valamint az, hogy a pörkképződés megakadályozza a lokálisan alkalmazott hatóanyagok felszívódását. Különböző lokálisan és szisztémásan alkalmazott szerek állnak rendelkezésünkre (2. táblázat). Közülük a benzil-benzoát és a kén nem elég hatékony és irritálhatja a bőrt, a lindanet neurotoxicitása miatt kivonták a forgalomból, a permethrin, a crotamiton, valamint a per os alkalmazható ivermectin hazánkban nem elérhető.

Ivermectin. Az ivermectint a *Streptomyces avermitilis*-ből vonták ki 1979-ben, makrolid típusú avermectin származék. Hatásspektrumában endo- és ectoparaziták szerepelnek (*Strongyloides stercoralis*, *Filaria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Loa-loa*, *Pediculus humanus*, *Demodex follicularis*, *Sarcoptes scabiei*). A paraziták perifériás motoros szinapszisain lévő neurotranszmisszió gátlása révén az atkák paralízisét és pusztulását okozza. A gyomorból szívódik fel, a májban metabolizálódik, a székllettel (98%) és a vizelettel ürül (2%) a szervezetből, a plazma felezési ideje 36 óra (8, 9).

Irodalmi adatok alapján az alkalmazandó dózis 200 µg/tskg, melynek 7-14 nap múlva történő ismétlése javasolt. Az optimális dózis tekintetében egységes ajánlások kidolgozása még nem történt meg (10). Alkalmazása biztonságos, a lehetséges mellékhatások (gastrointesztinális (1-2%, hasfájás, étvágytalanság, hányinger, hasmenés), neurológiai (1-3%, vertigo, tremor, aluszékonyság), bőrtünetek (1-3 %, urticaria, viszketés), laboratóriumi eltérések (2-3%, leukocytopenia, transzamináz emelkedés)) csak mintegy 1-3 %-ban fordulnak elő (8). Szórványos közlemények szólnak a mortalitás fokozódásáról idős betegnél történő alkalmazás során (11), valamint in vitro és in vivo rezisztencia kialakulását is észlelték már multiplex dózisok után (12).

Nem alkalmazható a szer ismert túlérzékenységek, idegrendszeri betegségek, terhesség, laktáció, 5 év alatti életkor, és 15 kg alatti testsúly esetén.

Osztályunkon 30 egyénnél alkalmaztuk a szert, melynek terápiás effektusát igen jónak ítéltük meg. Valamennyi beteg esetében a kínzó bőrvizketés 2-3 nap alatt megszűnt, mellékhatást, intoleranciát egyetlen esetben sem észleltünk.

Ivermectin terápia lehetőségére akkor kell gondolnunk, ha a beteg immunszupprimált állapotban van, scabies norvegicában szenved, önellátásra nem képes, ha a lokális terápia eredménytelen, valamint nosocomialis járványok és zárt közösségek esetében. A szer scabies indikációban humán terápiára egyelőre Franciaországban (2001), Hollandiában és Mexikóban van törzskönyvezve, Németországban engedélyeztetése folyamatban van.

Összefoglalva elmondható, hogy az ivermectin gyors, hatékony, könnyen alkalmazható és biztonságos terápia a scabies kezelésében. Bár az ivermectin Magyarországon nincs törzskönyvezve, irodalmi adatok és saját klinikai tapasztalataink bizonyítják a szer hatékonyságát és alkalmazásának biztonságosságát scabiesben.

IRODALOM

1. Guldbakke K. K., Khachemoune A.: Crusted scabies: a clinical review. *J Drugs Dermatol.* (2006) 5, 221-7.
2. Borbola K., Sárdy M., Kárpáti S.: Új szempontok a scabies kezelésében és epidemiológiájában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* (2005)10, 493-496.
3. Koene R. P., Tjioe M., Hoondert K., van de Vrie W., Olde Rikkert M. G., Wulfen M., Voss A.: Scabies outbreak in a hospital and in 8 health-care institutions caused by an elderly patient with scabies crustosa. *Ned Tijdschr Geneesk.* (2006) 17, 150:1365.
4. Wilson M. M., Philpott C. D., Breer W. A.: Atypical presentation of scabies among nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2001) 56, M424.
5. Obasanjo O. O., Wu P., Conlon M., Karanfil L. V., Pryor P., Moller G., Anhalt G., Chaisson R. E., Perl T. M.: An outbreak of scabies in a teaching hospital: lessons learned. *Infect Control Hosp Epidemiol.* (2001) 22, 13.
6. Makigami K., Ohtaki N., Sato Y., Yamaguchi N.: Nosocomial outbreak of scabies in a psychiatric hospital – epidemiological assessment and prophylactic treatment with oral ivermectin. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* (2005) 60, 450-460.
7. Huffam S. E., Currie B. J.: Ivermectin for *Sarcoptes scabiei* hyperinfestation. *Int J Infect Dis.* (1998) 2, 152-4.
8. Del Giudice P., Chosidow O., Caumes E.: Ivermectin in dermatology. *J Drugs Dermatol.* (2003) 2, 13-21.
9. Dourmishev A. L., Dourmishev L. A., Schwartz R. A.: Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol.* (2005) 44, 981-8.
10. Chosidow O.: Scabies. *N Engl J Med.* (2006) 20, 354, 1718-1727.
11. Barkwell R., Shields S.: Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet* (1997) 19, 349, 1144-5.
12. Currie B. J., Harumal P., McKinnon M., Walton S. F.: First documentation of in vivo and in vitro ivermectin resistance in *Sarcoptes scabiei*. *Clin Infect Dis.* (2004) 1; 39, 18-12.

Érkezett: 2007. VIII. 1.

Közlésre elfogadva: 2007. IX. 24.

In memoriam Dr. Papp Erzsébet



2007. október 22-én szülővárosában, Mezőkövesden búcsúztunk a tragikus hirtelenséggel eltávozott Dr. Papp Erzsébet-től, az Egri Megyei Bőr- Nemibeteg gondozó főorvosától. Nehezen szembesültünk a megmásíthatatlan ténnyel: nincs többé.

40 éves kitartó, következetes hivatástudattal végzett gyógyító munka után szeretett volna nyugdíjba menni a család, az unokák segítségére lenni. Sajnos, ezek az elképzelések csak vágyak maradtak. Munkáját kitartással, szorgalommal, fejelemmel végezte, az utolsó napokban is optimistán, lelkesen dolgozott.

A Debreceni Orvosi Egyetem befejezése után, 1970-ben bőrgyógyász- kozmetológia- venerológia szakvizsgát szerzett. 1973-tól 1 évig a Heves Megyei Kórház Bőrgyógyászati Osztályán dolgozott, majd 1974-től Egerben a Megyei BNG orvosa. 1982-ben főorvosi kinevezésben részesült. 1993-tól az egri BNG vezető főorvosa.

Rendszeresen részt vett a Heves Megyében rendezett orvos-gyógyszerésznapokon, ahol beszámolt a megyei BNG munkájáról, a venereás megbetegedések alakulásáról. Segítette a fiatal szakvizsgára készülő kollégák munkáját, a házi-orvosok bőrgyógyászati képzését. Előadásai során kiemelt szerep jutott az STD betegségeknek, a psoriasisnak és PUVA terápiának. Tagja volt a Magyar Dermatológiai Társaságnak és Magyar STD Társaságnak.

A több évtizedes elkezdett munkát most már nélküle kell az egri bőrgondozó csapatának továbbvinnie. Nem lesz könnyű, és minden bizonyosan hiányozni fog.

Fájó emléket kegyelettel megőrizzük, nyugodjon békében.

Eger, 2007. december 5.

Dénes Ildikó dr.

A MAGYAR BŐRGYÓGYÁSZOK „FEKETE ZOLTÁN” ALAPÍTVÁNYÁNAK ÉVES BESZÁMOLÓJA

BUDAPEST, 1134. Róbert K. krt. 44.

Tárgy: Beszámoló a 2007. december 08.-i kuratóriumi ülésre

Az Alapítvány által a 2007. évben nyújtott támogatások részletezése

A kétévenként megrendezett Német Bőrgyógyász Kongresszus keretében (2007. ápr. 24-én). A Magyar Német Bőrgyógyász Társaság (MNDT-DUDG) munkatalálkozóján Drezdában 8 magyar előadás hangzott el. Ezek többsége a programfüzetben, illetve a német bőrgyógyászok hivatalos lapjában (JDDG) közölt absztrakt formájában is megjelent. Két referátum vezette be az „Arbeitsreffen der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft” (elnökök: Ruzicka T. -München és Baló-Banga J. M.-Budapest) programját.

Bata-Csörgő Zs. (Szeged): Psoriatic epidermis, Cyclin D1-D2.
Szegedi A. (Debrecen): Investigation of dendritic cells, toll-like receptors and regulatory T-cells in atopic dermatitis címmel.

A további előadások a következők voltak:

Baló-Banga J. M. (Budapest): Sister Mary Joseph's nodule
Kinyó Á. (Szeged): Gene and protein expression profiles in COP1 silenced human keratinocytes after UVB irradiation
Nagy N. (Szeged): Investigations of polymorphisms of genes contributing to normal wound healing – their possible role in venous leg ulcer
Farkas B. (Budapest): Poikilodermatous mycosis fungoides – Three-decade follow up
Blazsek A. (Budapest): In silico and PCR Prevalenz Analyse der Torque Teno Virus in Patienten mit autoimmunem bullösen Erkrankungen
Csete B. (Pécs): 5-Fluorouracil induzierte mucocutane Hyperpigmentation

Az ülésen még két német előadást is hallhattunk:

Kohl P. (Berlin): Leishmaniose – von Aleppo bis Neukölln
Rupec R. (München): Of mice and psoriasis

A kiutazások költségeinek részbeni fedezésére – mint fentebb részleteztük- négyen igényeltek és kaptak támogatást.

A tudományos pályázat nyertese a 2007. évben Nagy Nikoletta dr. (a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika tanáregéde) lett, a Bíráló Bizottság egyhangú pozitív szavazása eredményeként. Két dolgozata alapján nyerte el a pályadíj 700 Euro összegét. Ezek a következők voltak:

1. Nagy N, Bata Csörgő Zs, Kopasz N. és mtsai: The expression of keratinocyte growth factor receptor (FGFR2-IIIb) correlates with the high proliferative rate of HaCaT keratinocytes. *Exptl Dermatol* 2006; 15: 596-605
2. Nagy N, Szolnoky Gy, Szabad G és mtsai: Tumor Necrosis Factor- α -308 Polymorphism and leg ulceration – Possible association with obesity
Letter to the Editor: *Journ Invest Dermatol* 2007; 127: 1768-69

A díjat Társulatunk 80. Nagygyűlése alkalmából Prof. dr. Baló-Banga J. Mátyás, a kuratórium elnöke, a MDT elnökével Prof. Dr. Kárpáti Saroltával együtt adta át.

2007. év	
Bevételek:	
Forint folyószámla kamata:	99,-
Deviza (EUR)számla kamata: 518,52 EUR: (252,15 EUR árf., átl. 2,35 % éves kamat)	130 745,-
APEH SZJA 1%: (várható, folyamatban)	28 390,-
Bevételek összesen:	159 135,-
Kiadások:	
- T-com tel. ktg:	25 688,-
- Bank forgalmi jutalék:	61 950,-
- deviza szla forg. jutalék: 125 EUR	31 531,-
- könyvelési díj:	96 000,-
- egyéb költségek (posta, irodaszer)	33 689,-
- szakkönyv	9 268,-
- reprezentáció	7 200,-
Működési költségek összesen:	265 326,-
- Pályázati díj kifizetés 2007. év: 700 EUR	176 505,-
Utazási támogatás 4x50 000,- Ft (Német Bőrgyógyász Kongresszus, Német- Magyar társrendezvény Drezdában)	200 000,-
Mind összesen:	641 831,-
<i>Budapest Banknál vezetett forint folyószámla egyenlege:</i>	
Folyószámla egyenlege:	164 113,-
<i>Budapest banknál vezetett deviza számla egyenlegei:</i>	
EUR egyhónapos lekötéssel:	26 750 EUR 6 745 013,-

Prof. dr. Baló-Banga J. Mátyás
a kuratórium elnöke

Meghívó

A Magyar-Német Bőrgyógyász Társaság (MNDT) 2008. évi 7., egyben a MDT Kozmetológiai és Bőrsebészeti Szekcióinak éves Kongresszusára

A Kongresszus időpontja: 2008. június 19-21.

Helyszín: a margitszigeti Hotel Thermál
(Elszállásolás ugyanitt, de olcsóbb lehetőségek is szerepelnek a kínálatban)

Fővédnökei: Magyar Dermatológiai Társulat, A Magyar Magánbőrgyógyászok Közhasznú Egyesülete és a Magyar Bőrgyógyászok „Fekete Zoltán” Alapítványa

Szervezője: G-Management Zrt. (Kongresszusi iroda: 1134 Budapest, Huba u. 10.
Tel: 320-4848 Fax: 239-0349, E-mail: info@gmrt.hu)
Jelentkezési lapok lapok innen igényelhetők.

A Kongresszus elnökei: Prof. dr. Baló-Banga J. Mátyás (Budapest) és
Prof. dr. Thomas Ruzička
(München) Doc. Dr. Remenyik Éva (Debrecen)

A Szervezőbizottság elnöke: Prof. dr. Baló-Banga J. Mátyás (Budapest)
Tel: 1-475-2628; Fax: 1-239-2915

Társelnöke: Doc. dr. Remenyik Éva tanszékvezető
(Debrecen) 52-442-204; Fax: 52-414-632

tagjai: Juhász István dr. med. habil (Debrecen)
Kovács János dr. (Budapest –Székesfehérvár)
Turbucz Ágnes dr. (Budapest)
Szabó Éva dr. (Debrecen)
Szolnoki Győző dr. (Szeged)
Blazsek Antal (Budapest)

A kongresszus hivatalos nyelvei: magyar, német és angol – a főbb események szinkrontolmácsolását tervezzük.

A kongresszus előadói: eddig Haneke E., Nouri, K. (Miami) Várady Z., Daróczy J., Horváth A., Kohl P., ifj. Simon M., Dissemond J., R. Rompel, Kemény L., Hunyadi J., Kárpáti S., Remenyik É., Szabó É., Juhász I., Farkas B., Sárdy M., Szalai Zs. jelezték aktív részvételi szándékukat. Várjuk fenti vezetők és munkatársaik, de természetesen a magánbőrgyógyászok, az STD Társaság és más szakmák érdeklődő képviselőinek is a jelentkezését.

Prof. Peter Kohl (Berlin): Dermatohisztológiai kurzust szervez jun. 21-én, amelyre külön is lehet jelentkezni.

Poszterkiállítás is szervezünk, a legjobbak díjainak és a tudományos pályázati elismeréseknek átadásával ér majd véget az eseménysorozat.

A tervezett részvételi díj:

magyaroknak 25.000.- Ft, németeknek 100.- Euro

(ebben többek között 2 vacsora és a tradicionális magyar-német focimeccs is bennefoglaltatik).

A Kongresszus fő sponzora :

Sebapharma GmbH Németország

Mindenkit szeretettel várunk! Akkreditáció a továbbképzési pontokért folyamatban!

Prof. dr. Baló-Banga J. Mátyás

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2008

Semmelweis Egyetem I. Kötelező Szintentartó Bőrgyógyászati Továbbképző Tanfolyam, III. Budapesti Bőrgyógyászati Továbbképző Tanfolyam

Helyszín: Budapest, Hotel Sofitel Atrium
Időpont: 2008. február 21-23.
Szervező: Prof. Dr. Kárpáti Sarolta
Információ: Convention Budapest Kft. Bagdi Károly:
kbagdi@convention.hu, www.convention.hu

III. Magyar Magánbőrgyógyász Kongresszus

Helyszín: Siófok, Hotel Azúr
Időpont: 2008. március 28-30.
Szervező: Magyar Magánbőrgyógyászok Közhasznú
Egyesülete
(Dr. Kovács János, Balázs László: ino@gmrt.hu)

MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció Továbbképző Napok

Helyszín: Danubius Health Siva Resort Helia ****
Időpont: 2008. április 18-19.
Szervező: MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció
(Dr. Szalai Zsuzsanna PhD, suni@t-online.hu)
Információ: www.convention.hu

Bőrgyógyászati Rezidens Találkozó

Helyszín: Budapest, Ibis Hotel Volga (még nem végleges)
Időpont: 2008. április 25-26.
Szervezők és főszponzorok:
Richter Gedeon Rt., kapcsolattartó személy:
Dr. Eredics Tamás; 06/20 589-9374 La Roche-Posay,
kapcsolattartó személy: Kaszab Veronika; 06/30 966-4042

5th Joint Meeting of the ESDR, JSID and SID

Helyszín: Kyoto, Japán
Időpont: 2008. május 14-17.
Információ: <http://iid2008.org/>

Euro Melanoma Nap

Helyszín: országszerte
Időpont: 2008. május 17.
Szervező: MDT Onkodermatológiai Szekció
dr. Oláh Judit
Információ: www.melanomanap.hu,
info@melanomanap.hu

5th EADV Spring Symposium

Helyszín: Izstambul, Törökország
Időpont: 2008. május 22-25.
Információ: <http://www.eadvistanbul2008.com/>

Nemzetközi Photodermatológiai Szimpózium

Helyszín: DAB Székház, 4032 Debrecen,
Thomas Mann u. 49.
Időpontja: 2008. május 26-27.
Szervező: Dr. Remenyik Éva, bortitkarsag@dote.hu,
www.dermatology.dote.hu

MDT és MMKE IX. Kosmetológiai Kongresszus – DUDG Német-magyar Bőrgyógyászati Társaság közös Kongresszusa

Helyszín: Budapest, Danubius Health Spa Resort
Margitsziget (Termál Hotel)
Időpont: 2008. június 19-21.
Szervező: Prof. Dr. Kárpáti Sarolta, Dr. Remenyik Éva,
Prof. Dr. Baló-Banga J. Mátyás: balmat05@freemail.hu,
Dr. Kovács János, Prof. Dr. Thomas Ruzicka, Balázs
László: info@gmrt.hu

17th EADV Congress

Helyszín: Párizs, Franciaország Időpont: 2008.
szeptember 17-21.
Információ: <http://www-eadv2008.com/>

Psoriasis Világnap

Időpont: 2008. szeptember 29.
Szervező: Magyar Dermatológiai Társulat és a psoriasis
betegségeket

MDT Mikológiai Szekció ülése

Helyszín: Budapest, Mária u. 41. (SE Bőr-, Nemikórtani
és Bőronkológiai Klinika tanterme)
Időpontja: 2008. október 3.
Szervező: MDT Mikológiai Szekció - Dr. Simon Gyula:
gyula_simon@t-online.hu

„Pikkelysömör és a csatlakozó határterületi problémák” – Szimpozium

Helyszín: Harkány, Thermal Hotel Harkány
Időpont: 2008. november 8.
Szervező: dr. Battyáni Zita, dr. Sebők Béla:
bela.sebok@gmail.com

„A bőrgyógyászat utóbbi 20 éve és a jövő” – Tanfolyam

Helyszín: TIT Stúdió, 1113 Budapest, Zsombolyai út 6.
Időpont: 2008. november 7.
Szervező:
Prof. Dr. Daróczy Judit: daroczy@istvankorhaz.hu
Főv. Önk. Önk. Egyesített Szent István és Szent László
Kórház, Bőrgyógyászati és Lymphológiai Osztály
Információ: 1/280-13-68 (OFTEX által akkreditált
tanfolyam)

**Magyar STD Társaság XIII. Nagygyűlése –
Venerológiai Továbbképző Tanfolyam**

Helyszín:

Budapest, Danbius Health Spa Resort Helia****

Időpont: 2008. november 20-22.

Szervező: Magyar STD Társaság, Dr. Várkonyi Viktória,

Dr. Tisza Tímea: info@std.hu

Információ: Convention Budapest Kft.

Bagdi Károly: kbagdi@convention.hu,

www.convention.hu

Magyar Dermatológiai Társulat 81. Nagygyűlése

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Nagyvárad téri Elméleti
Tömb, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Időpont: 2007. december 11-13.

Szervező: Convention Budapest Kft. Bagdi Károly:

kbagdi@convention.hu, www.convention.hu