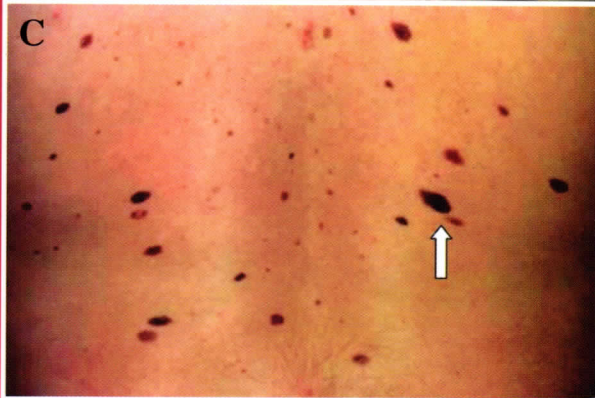


Balogh Klára dr., Széll Márta dr., Dobozy Attila dr.,  
Kemény Lajos dr., Oláh Judit dr.

## A CDKN2A gén ritka, ivarsejtvonal-beli mutációja egy multiplex primer melanomában szenvedő betegben és családjában



1. ábra:  
A multiplex primer melanomás  
beteg képe  
A ábra: Az első észleléskor  
diagnosztizált vastag, ulcerált  
melanoma (pT3b) a jobb femoralis  
régióban



B, C. ábra:  
Dysplasticus naevus  
syndroma  
a beteg törzsén; a nyilak  
a femoralis localisatiojú  
nodularis melanoma  
diagnózisával  
egyidőben észlelt két,  
korai stádiumú  
primer melanomát jelzik

# 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. 3. szám

### KAZUISZTIKA

<i>Balogh Klára dr., Szél Márta dr., Dobozy Attila dr., Kemény Lajos dr., Oláh Judit dr.:</i> A CDKN2A gén ritka, ivarsejtvonal-beli mutációja egy multiplex primer melanómában szenvedő betegben és családjában .....	71
<i>Jagicza Anna dr., Bata Zsuzsa dr., Mihályi Lilla dr., Kemény Lajos dr., Kenderessy Sz. Anna dr., Schweitzer Katalin dr., Baló-Banga J. Mátyás dr.:</i> Heparin allergia esete .....	76
<i>Jenei Márta dr., Veres Imre dr., Remenyik Éva dr.:</i> Confluens reticularis papillomatosis .....	80
<i>Kinyó Ágnes dr., Gyulai Roland dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr.:</i> Allopurinol-okozta hiperszenzitivitási szindróma .....	86

### THERAPIA

<i>Halmy Klára dr., Serfőző József dr.:</i> Krónikus recidiváló vaginalis mycosisok kezelésével elért eredményeink .....	90
Könyvismertetés .....	98

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

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## President of editorial board:

A. Dobozy MD

## Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

## Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

## Editorial Board:

M. J. Baló MD	I. Korom MD
Zs. Bata MD	M. Marschalkó MD
Z. Battyáni MD	E. Nagy MD
A. Black MD	K. Nagy MD
J. Daróczy MD	L. Nebenführer MD
B. Farkas MD	B. Podányi MD
R. Gyulai MD	É. Remenyik MD
I. Horkay MD	I. Schneider MD
A. Horváth MD	M. Simon Jr. MD
J. Hunyadi MD	B. Somlai MD
S. Husz MD	A. Szegedi MD
S. Kárpáti MD	L. Török MD
L. Kemény MD	V. Várkonyi MD

## CONTENTS

Vol. 84. N° 3. 2008.

### CASE REPORTS

*Klára Balogh, Márta Széll, Attila Dobozy, Lajos Kemény, Judit Oláh:*

Rare germ-line mutation of CDKN2A in a Hungarian multiple primary melanoma patient and his family .....71

*Anna Jagicza, Zsuzsa Bata, Lilla Mihályi, Lajos Kemény, Anna Kenderessy Sz.,*

*Katalin Schweitzer, Máttyás J. Baló-Banga:*

A case of heparine allergy .....76

*Márta Jenei, Imre Veres, Éva Remenyik:*

Confluent and reticulated papillomatosis .....80

*Ágnes Kinyó, Rolland Gyulai, Erika Varga, Irma Korom, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény:*

Allopurinol hypersensitivity syndrome .....86

### THERAPY

*Klára Halmy, József Serfőző:*

Our results in treating chronic recurrent vaginal mycoses .....90

Book reviews .....98

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)<sup>1</sup>  
és a Magyar Tudományos Akadémia – SZTE Dermatológiai Kutatócsoport  
(igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)<sup>2</sup>

## A CDKN2A gén ritka, ivarsejtvonal-beli mutációja egy multiplex primer melanomában szenvedő betegben és családjában

### Rare germ-line mutation of CDKN2A in a Hungarian multiple primary melanoma patient and his family

BALOGH KLÁRA DR.<sup>1</sup>, SZÉLL MÁRTA DR.<sup>2</sup>, DOBOZY ATTILA DR.<sup>1,2</sup>,  
KEMÉNY LAJOS DR.<sup>1,2</sup>, OLÁH JUDIT DR.<sup>1</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A CDKN2A prolin-48-treonin aminosavcserét okozó (P48T) ivarsejtvonal-beli mutációját detektáltuk egy multiplex primer melanomában szenvedő (39 éves korában exiált) betegben és tünetmentes családtagjaiban. A család genetikai vizsgálata során kiderült, hogy betegünk homozigóta, míg jelenleg 65 ill. 71 éves szülei – akik sem dysplasticus naevus syndromában, sem melanomában, sem egyéb malignus betegségben nem szenvednek – mindketten heterozigóta formában hordozzák a mutációt. Eredményeink azt sugallják, hogy a CDKN2A gén P48T mutációja erős melanoma predisponáló faktor, azonban az a tény, hogy a heterozigóta mutáns szülőknél mindeztidáig nem jelentkezett melanoma vagy dysplasticus naevus syndroma, arra utal, a mutáció penetranciáját egyéb tényezők is nagymértékben befolyásolhatják. A CDKN2A génben bekövetkező ivarsejtvonal-beli, meglehetősen ritka P48T mutációt ezidáig négy egymástól független tanulmány tárgyalta; a betegek az esetek mindegyikében olasz ősök leszármazottai. Cikkünk először mutatja be ezen ritka, melanomával asszociált mutáció öröklődését magyar családban. Annak megválaszolása, hogy vajon a Magyarországon detektált mutáció független esemény-e, vagy ugyanannak a mutációnak a migrációjáról van szó Olaszországból Magyarországra, vagy esetleg fordítva, további vizsgálatokat igényel.

**Kulcsszavak:**  
melanoma - dysplasticus naevus  
syndroma - CDKN2A gén - p16 fehérje -  
ivarsejtvonal-beli mutáció

#### SUMMARY

The P48T germ line mutation of the CDKN2A gene was detected in a Hungarian multiple primary melanoma patient (deceased at the age of 39) with no affected family members. Genetic analysis of the patient and his family revealed that the patient was homozygous for the mutation, while his parents (mother currently aged 65 and father 71), who are free from any malignancies and atypical moles, are both heterozygous for the mutation. Our data suggest that the P48T mutation of CDKN2A is a strong melanoma-predisposing factor, but the fact that the heterozygous mutant parents have not yet exhibited melanoma or atypical moles indicates that the penetrance of this allele might depend on modifying factors. The rare P48T germ line mutation of CDKN2A has been reported previously in only four independent studies, all in patients with Italian ancestry. Here we first report the inheritance of the rare P48T mutation of CDKN2A in a Hungarian family with a homozygous multiple primary melanoma member and unaffected heterozygous family members. The question of whether the mutation detected in Hungary is the result of an independent event, or migration of the founder mutation occurred at some time in the past, necessitates further investigations.

**Key words:**  
multiple primary melanoma -  
p16 protein - CDKN2A gene -  
germ line mutation

A melanoma malignum incidenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat. A betegség az esetek mintegy 10%-ában familiáris jellegű (1). A klinikai gyakorlatból jól ismert, hogy a familiáris esetek gyakran dysplasticus naevus syndroma talaján ill. multiplex primer melanomaként jelennek meg, és a sporadikus melanomás esetekhez viszo-

nyítva jóval fiatalabb korban jelentkeznek (2). Nagy családokon végzett tanulmányok alapján azonosítottak egy „melanoma fogékonysági locust” a 9-es chromosoma rövid karján (9p21) (3). Bizonyítottá vált, hogy ezen a chromosomális régió belül a cyclin-dependens kináz inhibitor 2a (CDKN2A/p16INK4A) gén ivarsejtvonal-beli mu-

tációi szerepet játszanak a familiáris melanoma kialakulásában (4,5). A CDKN2A gén mutációinak listája megtalálható a Human Gene Mutation Database honlapján (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). Némelyik, a weboldalon felsorolt – világszerte elterjedt – mutációt erős melanomára hajlamossító tényezőnek tartják, és az érintett családokban intenzíven tanulmányozták ezek öröklődését (6), míg más CDKN2A mutációkat eddig elvéve detektáltak, így a melanomával való összefüggésüket nem igazolták nagyobb populáción ill. eltérő etnikumokban.

A CDKN2A gén prolin-48-treonin aminosav cserét okozó (P48T) mutációját mindeztáig egy olasz pancreas carcinomás (7), egy olasz (8), ill. egy olasz származású brazil (9) melanomás betegben detektálták, és legalaposabban egy melanomára hajlamos olasz nagycsaládban tanulmányozták (10). Cikkünk a CDKN2A gén ezen rendkívül ritka P48T mutációjának öröklődését mutatja be egy magyar családban, amelynek multiplex primer melanomában szenvedő tagja homozigóta formában, malignus betegségtől megkímélt, vér szerinti hozzátartozói pedig heterozigóta formában hordozzák a mutációt.

### Esetismertetés

1997-ben jelentkezett klinikánkon egy akkor 30 éves, kifejezetten fehér bőrű (Fitzpatrick II) fiatalember a jobb femoralis régióban megjelent, vastag, ulcerált (pT3b), noduláris melanomával (1A ábra), mely dysplasticus naevus syndroma talaján alakult ki (1B, C ábra). A jobb femoralis régióban jelentkező, 2 cm átmérőjű, kifehélyesedett, vérző primer tumor diagnózisának felállításával egyidejűleg két korai stádiumban felfedezett primer melanomát diagnosztizáltunk (1B, C ábrán nyilakkal jelölve). A három primer tumor eltávolítását követően betegünk késleltetett electív jobb inguinalis radicalis blokk diszección esett át. Az igazolt nyirokcsomó metastasis interferon  $\alpha 2b$  terápiát indokolt, ezért a műtétet követő 3 hónapon át a beteget heti három alkalommal 10 millió egység interferon  $\alpha 2b$ -vel kezeltük. A kezelés mellékhatásaként jelentkező leucopenia és thrombocytopenia miatt a páciens visszautasította a kezelés folytatását. Az ezt követő nyolc éves gondozás és nyomonkövetés során további öt korai primer melanoma került eltávolításra a bőrből. Bel-szervi érintettség hét éven át nem alakult ki, azonban a szakszerű kezelés ellenére 2004-ben intraabdominalis nyirokcsomó metastasisokat észleltünk. Betegünk emiatt bleomycin, vincristin, lomustin, dacarbazin (BOLD) polychemoterapiában részesült, mely a metastaticus tumor tömeg mérsékelt csökkenését eredményezte. Az iliacalis ill. retroperitonealis elhelyezkedésű chemoresistens tumor massa kezelésére 2004. év végén radiotherapiát indítottunk. Az irradiációt követően betegünk állapota a metastaticus nyirokcsomó tömeg regressiójának köszönhetően három hónapon át kielégítő maradt, azonban 2005. júliusában intrahepaticus metastasis igazolódott. 2005. végén a fiatal beteg multiplex máj-, tüdő- és intracranialis metastasisok következtében exitált.

### Módszer

A dysplasticus naevus syndroma, valamint a multiplex primer melanoma fiatal életkorban való megjelenése a genetikai predispozíció lehetőségére hívta fel figyelmünket, ezért célul tűztük ki annak felderítését, hogy a CDKN2A gén mutációi szerepet játszhatnak-e a betegség pathogenesisében. A beteg és közvetlen hozzátartozóinak genetikai vizsgálatát az SZTE ÁOK Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatásaitikai Bizottsága engedélyezte.

A betegtől 2 ml vénás vérből genomi DNS-t izoláltunk (Genomic DNA Purification Kit; Gentra, USA), majd a CDKN2A gén 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 ill. 3 exonját egy korábbi közleményben (11) leírt PCR reakció körülmények alapján felszaporítottuk. A családtagoknál a genomi DNS izolálás szájnnyálkahártya kenetből történt (Magna Pure Compact



1. ábra

A multiplex primer melanomás beteg klinikai képe  
**A** Az első észleléskor diagnosztizált vastag, ulcerált melanoma (pT3b) a jobb femoralis régióban  
**B, C** Dysplasticus naevus syndroma a beteg törzsén; a nyilak a femoralis localisatiojú nodularis melanoma diagnózisával egyidőben észlelt két, korai stádiumú primer melanomát jelzik

System; Roche, Németország). A hozzátartozók mintáiból a CDKN2A gén 1 $\alpha$  exonját szaporítottuk fel az Interneten elérhető Resequencing Amplicon Probe rendszer segítségével

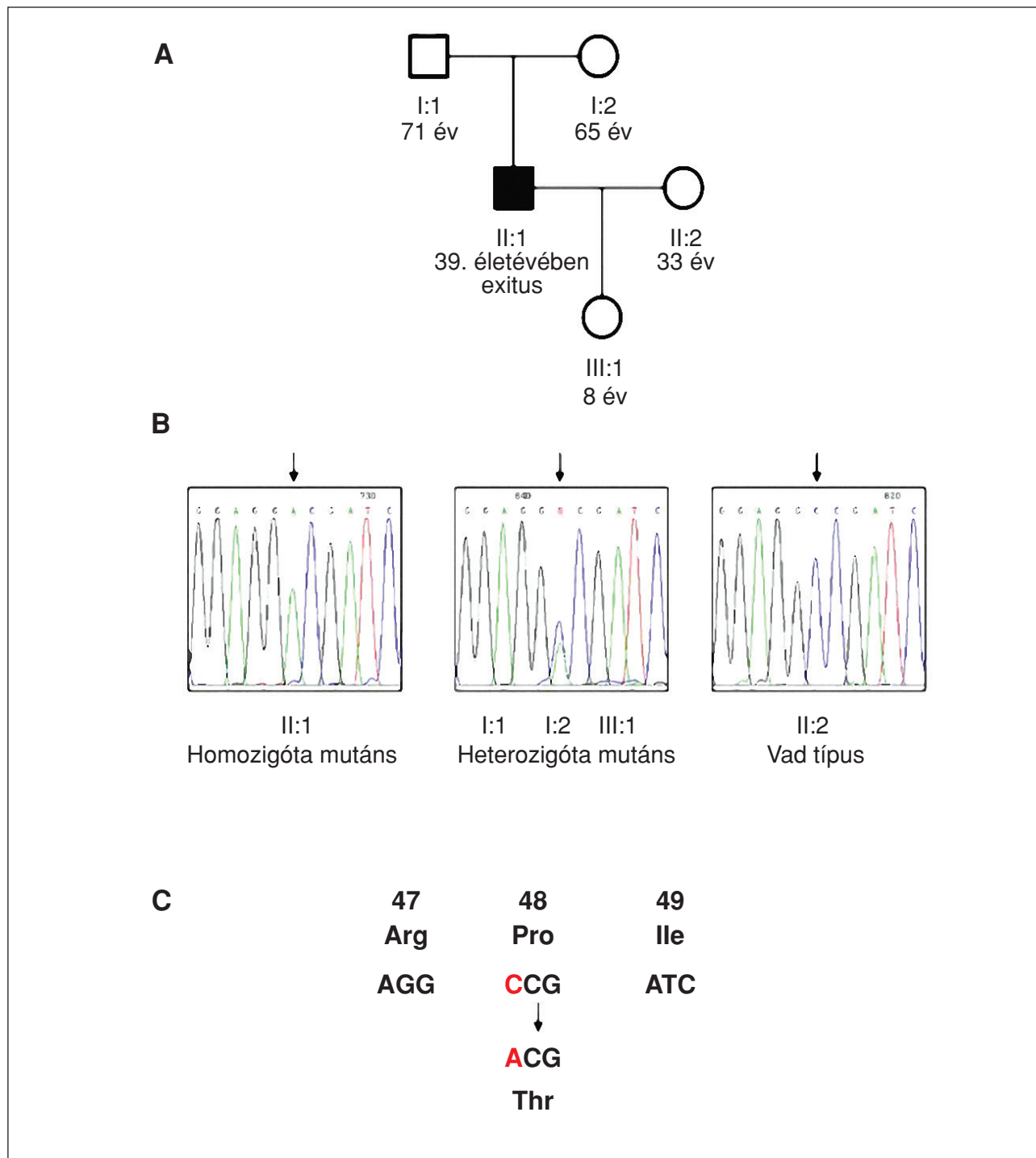
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/probe/reports/probereport>, probe ID: RSA001284450). Az ampliconokat a reakció melléktermékeitől való megtisztítás (Quantum Prep PCR Kleen Spin Columns; Bio Rad, USA) után a Szegedi Biológiai Központban megszekvenáltattuk. A szekvenciák összehasonlítását a BioEdit szoftver segítségével végeztük

(<http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/BioEdit.html>).

## Eredmények

A szekvencia elemzése során detektáltuk a CDKN2A gén 142. nukleotid pozíciójában a C>A transziót (142C>A), amely a 48. aminosav pozícióban prolin > treonin (P48T) aminosav cseréhez vezet. A mutáció a CDKN2A gén 1 $\alpha$  exonjában következett be, amely a p16 fehérje második

transzmembrán motívumának ötödik aminosavát érinti, azonban az mRNA splicing során – ugyanerről a génről képződő – alternatív módon kivágódó p14ARF fehérjében nem okoz eltérést. Miután a ritka P48T mutációt homozigóta formában detektáltuk betegünk mintájában, a beteg szülei, jelenleg 8 éves kislánya és felesége mintáiból is elvégeztük a genetikai vizsgálatot (2A. ábra).



2. ábra

A CDKN2A 142C>A variáns molekuláris vizsgálata

**A** A beteg édesanyja (I:2) és édesapja (I:1) esetében nem alakult ki dysplasticus naevus syndroma vagy malignus tumor.

**B** A chromatogramok a 142C>A mutáció homo-, ill. heterozigóta formáját, valamint a vad típusú allél jelenlétét mutatják be. C A 142C>A transzió a 48. aminosav pozícióban P48T aminosav cserét eredményez.

Amint a (2B. ábra) mutatja, a beteg édesanyja, édesapja, és kislánya mindannyian heterozigóta formában hordozzák a 142C>A mutációt, míg özvegy felesége a vad típusú allél hordozója. Az eredmények alapján tehát betegünk egy-egy mutáns allélt örökölt szüleitől, majd azt tovább örököltette gyermekeibe.

## Megbeszélés

A CDKN2A gén ivarsejtvonal-beli mutációit számos, családban öröklődő melanomás esetben detektálták, és azokat összefüggésbe hozták multiplex primer melanoma kialakulásával (4, 5). A gén négy kódoló egységből épül fel: exon 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 ill. 3. Az exon1 $\alpha$ , 2 és 3 kódolja a p16 fehérjét, míg az exon1 $\beta$ , 2 és 3-ról a p14ARF protein képződik. Mindkét fehérje a sejtciklus szabályozásban tölt be fontos szerepet (12, 13). A szakirodalom számos, a CDKN2A génben detektált mutáció, ill. ezeknek különböző malignus betegségekre való hajlam kialakításában betöltött szerepét tárgyalja. A mutációk többsége „missense” vagy „nonsense” típusú, és a familiáris ill. multiplex melanoma pathogenezisével való szoros összefüggésük egymástól távoli populációkban is egyértelműen igazolódott. Bizonyos „missense” ill. „nonsense” típusú CDKN2A mutációk (7,14-16) pathogenetikai szerepét melanomával vagy egyéb malignus betegséggel összefüggésben azonban csak néhány egymástól távoli etnikai csoportban írták le.

Ez mondható el a 142C>A transzicioról is, amely a 48. aminosav pozícióban Pro>Thr aminosav cserét eredményez (2C ábra). Ezt az igen ritka, CDKN2A génben bekövetkező, ivarsejtvonal-beli mutációt mindeztidáig 4 esetben írták le. Elsőként egy olasz, pancreas carcinomában szenvedő betegben detektálták (7), majd egy olasz multiplex primer melanomában megbetegedett páciensnél (8), ill. egy olasz származású brazil melanomás betegben (9). Ezek a betegek mindannyian heterozigóta formában hordozták a P48T mutációt. Az említett munkák egyikében sem vizsgálták az egyenes ági rokonok genetikai státusát, ezért ezekben az esetekben a P48T mutáció és a beteg phenotypus összefüggéséről sem lehetett következtetéseket levonni.

*Della Torre és mtsai* (10) egy nagy, melanomára hajlamos családon végzett, kiterjedt genetikai vizsgálata feltárta, hogy a P48T mutáció hordozói nem kizárólag melanomára, hanem más malignus betegségekre is fogékonyabbak. Az ugyanebben az aminosav pozícióban bekövetkező, de eltérő nukleotid csere által okozott, P48L mutáció tumoros megbetegedésre hajlamosító voltát ismertette egy svéd munkacsoport (17). A családtagokra is kiterjesztett analízis során kimutatták, hogy a mutáció malignus tumorokra, köztük melanomára is, kifejezett hajlamot eredményez. Egy endogám holland közösség vizsgálata során *Gruis és kutatócsoportja* (18) a következőt figyelte meg: a CDKN2A gén exon2-ben bekövetkezett kis delécióját (mely nagy valószínűséggel alapító mutáció) homozigóta formában hordozó melanomás családtagoknál nem volt klinikailag észlelhető különbség a betegség súlyosságában a heterozigóta hordozókhoz viszonyítva. Mindent egybevetve, a fenti adatok és jelen eredményeink alapján úgy

gondoljuk, hogy a CDKN2A gén mutációi mind homo-, mind heterozigóta formában erős melanoma predisponáló faktorok, azonban egyéb addicionális genetikai eltérések, mint pl. – melanoma esetén – a melanocortin-1 receptor gén egyes genetikai variációinak megléte is szükségesek lehetnek a betegség manifesztációjához.

A jelenleg ismertett magyarországi eset arra enged következtetni, hogy a CDKN2A génben létrejött P48T mutáció szorosan összefügg a multiplex primer melanoma kialakulásával. Esetünk támogatja azt az elméletet is, mely szerint a melanomára való hajlam multifaktoriális természetű: az allélok penetranciája nagyban függ környezeti ill. egyéb genetikai tényezőktől, és földrajzi területenként nagyfokú változatosságot mutat (19). Betegünk heterozigóta mutáns szüleinél (akik jelenleg 65, ill. 71 évesek), máig nem manifesztálódott sem dysplasticus naevus syndrome, sem melanoma, sem egyéb malignus betegség annak ellenére, hogy mezőgazdasággal foglalkoznak, így egész életükben erős napfény expozíciónak voltak kitéve. A fentiekén kívül esetünk amiatt is ritkaságnak számít, mert a CDKN2A gén mutációit homozigóta formában csak elvétve detektálják; ezek az esetek azt teszik lehetővé, hogy tanulmányozhassuk az ebben az alapvető sejtciklus szabályozó génben bekövetkező változások hatását a tumor képződésre.

Habár a beteg szüleinek nincsen tudomása a családban előfordult rokonházasságról, az a tény, hogy a rendkívül ritka P48T CDKN2A mutációt mind a ketten heterozigóta formában hordozzák, arra enged következtetni, hogy generációkkal korábban ez esetleg mégis bekövetkezhetett. Figyelemre méltó az a tény is, hogy ezt a mutációt mindeztidáig kizárólag észak-olaszországi ősök leszármazottaiiban detektálták. Az érintett magyar család nem ismer olasz származású családtagot. Annak tisztázása, hogy vajon ez a mutáció függetlenül jött-e létre, vagy esetleg alapító mutáció keletkezett generációkkal ezelőtt, amely Észak-Olaszországból hazánkba vándorolt, vagy akár fordítva, további vizsgálatokat igényel.

Összefoglalva, a bemutatott eset megerősítette a rendkívül ritka P48T mutáció melanomára hajlamosító szerepét, azonban azt is kijelenthetjük, hogy a heterozigóta állapot önmagában nem vezet a betegség kialakulásához, hanem egyéb befolyásoló tényezők is szerepet játszanak annak manifesztációjában.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk Kohajda Mónikának a kísérletes munkában való közreműködéséért. Az elvégzett vizsgálatokat a következő pályázatok támogatták: OTKA NI 62007, GVOP-3.2.1-2004-04-0372/3.0, ETT 500/2006. *Dr. Széll Márta Bolyai János Kutatói Ösztöndíj* támogatásában részesül.

## IRODALOM

1. *Hayward N. K. és mtsai.*: Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene* (2003) 22, 3053-3062.
2. *Aitken J. F. és mtsai.*: The Queensland Familial Melanoma Project: study design and characteristics of participants. *Melanoma Res* (1996) 6, 155-165.

3. Cannon-Albright L. A. és mtsai.: Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science* (1992) 258, 1148-1152.
  4. Sharpless E. és mtsai.: The INK4a/ARF locus and melanoma. *Oncogene* (2003) 22, 3092-3098.
  5. Czajkowski R. és mtsai.: FAMMM syndrome: pathogenesis and management. *Dermatol Surg* (2004) 30, 291-296.
  6. Eliason M. J. és mtsai.: Population-based prevalence of CDKN2A mutations in Utah melanoma families. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 660-666.
  7. Moore P. S. és mtsai.: A novel germline mutation, P48T, in the CDKN2A/p16 gene in a patient with pancreatic carcinoma. *Hum Mutat* (2000) 16, 447-448.
  8. Mantelli M. és mtsai.: G. Early onset may predict G101W CDKN2A founder mutation carrier status in Ligurian melanoma patients. *Melanoma Res* (2004) 14, 443-448.
  9. Huber J. és mtsai.: The P48T germline mutation and polymorphism in the CDKN2A gene of patients with melanoma. *Braz J Med Biol Res* (2006) 39, 237-241.
  10. Della T. G. és mtsai.: CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterization of a novel CDKN2A germ line mutation. *Br J Cancer* (2001) 85, 836-844.
  11. Fargnoli M. C. és mtsai.: CDKN2a/p16INK4a mutations and lack of p19ARF involvement in familial melanoma kindreds. *J Invest Dermatol* (1998) 111, 1202-1206.
  12. Brotherton D. H. és mtsai.: Crystal structure of the complex of the cyclin D-dependent kinase Cdk6 bound to the cell-cycle inhibitor p19INK4d. *Nature* (1998) 395, 244-250.
  13. Ruas M. és mtsai.: The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta* (1998) 1378, F115-F177.
  14. Soufir N. és mtsai.: Germline mutations of the INK4a-ARF gene in patients with suspected genetic predisposition to melanoma. *Br J Cancer* (2004) 90, 503-509.
  15. Borg A. és mtsai.: High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst* (2000) 92, 1260-1266.
  16. Levanat S. és mtsai.: Alterations in CDKN2A locus as potential indicator of melanoma predisposition in relatives of non-familial melanoma cases. *Croat Med J* (2003) 44, 418-424.
  17. Platz A. és mtsai.: Screening of germline mutations in the CDKN2A and CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* (1997) 89, 697-702.
  18. Gruis N. A. és mtsai.: Homozygotes for CDKN2 (p16) germline mutation in Dutch familial melanoma kindreds. *Nat Genet* (1995) 10, 351-353.
  19. Bishop D.T. és mtsai.: Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* (2002) 94, 894-903.
- Érkezett: 2008. IV. 7.  
Közlésre elfogadva: 2008. V. 5.



**Állami Egészségügyi Központ, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest**  
**(osztályvezető főorvos: Baló-Banga J. Mátyás dr., egyetemi magántanár),**  
**Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszertudományi Centrum**  
**Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika**  
**(Igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)**

## **Heparin allergia esete**

### **A case of heparine allergy**

JAGICZA ANNA DR., BATA ZSUZSA DR., MIHÁLYI LILLA DR., KEMÉNY LAJOS DR.,  
KENDERESSY SZ. ANNA DR., SCHWEITZER KATALIN DR. BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők egy 49 éves, Natrium (Na)-Heparin allergiában szenvedő nőbeteg esetét ismertetik, akinél az allergia tervezett műbillentyű beültetés premedikációja során fellépett bőrtünetek kapcsán merült fel. A műtét egy alkalommal már hasonló tünetek miatt elmaradt. Felvételekor erythemás alapon ülő vesiculák, erythemás plakkok, petechiák voltak észlelhetők. A Na-heparinnal és egy alacsony molsúlyú heparin fragmentummal az enoxaparin-Na-mal (LMWH) elvégzett lymphocita IL-6 release vizsgálat mindkét szer esetében pozitivitást igazolt. A műtétet így ismét elnapolták. Négy évvel később a beteg kardiális állapotromlása elkerülhetetlenné tette a műtétet, melyet a szegedi Bőrklinika ismételt lymphocita transzformációs teszt (LTT) eredménye alapján – a Na-heparin allergia igazolódása mellett a most negatív eredményt szolgáltató enoxaparin-Na és tirofiban antikoagulációjával szövődéymenyesen elvégeztek. A szerzők az esetet a ritka, dermatitis-szerű bőrtünetek, a műtéti ellenjavallatként szereplő gyógyszerallergia és a beteg sorsát megnyugtatóan rendező megoldás nehézsége miatt tartották bemutatásra érdemesnek.

#### **Kulcsszavak:**

**Heparin allergia - lymphocita IL-6 release vizsgálat - LTT erythema, purpura**

#### **SUMMARY**

The authors expound the case of a 46-year-old female patient, suffering from Natrium (Na)-Heparin allergy, where the allergy developed in connection with skin symptoms, emerging during the premedication of a proposed prosthetic heart valve implantation. On one occasion, the operation has already been cancelled because of similar symptoms. At admission, vesiculae on erythematous base, inflamed plaques and petechiae were detected. A lymphocyte IL-6 release test, performed with Na-Heparin and a Heparin fragment of low molecular weight enoxaparin-Na (LMWH), proved to be positive for both substances. Four years later, the progression in the patient's cardiac state made the operation inevitable, which was carried out without complications using enoxaparin-Na and tirofiban. The operation was indicated because the result of repeated lymphocyte transformation test (LTT) performed at the Department of Dermatology in Szeged-verified only the Na-Heparin allergy. The authors considered the case to be worth presenting because its rare, dermatitis-like skin symptoms, a drug-allergy regarded as contraindication of the operation, and the complexity of the solution that resolved the patient's problem satisfactorily

#### **Key words:**

**Allergy for Heparin - lymphocyte IL-6 release test - LTT erythema, purpura**

A heparin indukálta allergiás reakciók között szerepel a thrombocytopaenia (HIT), ami a leggyakoribb a gyógyszeres kiváltotta thrombocytá hiányos állapotok közül. Gyakoribb formája a HIT I. általában enyhe, reverzibilis, a terápia elkezdésekor jelentkező bőrreakciókkal, míg a HIT II. sokkal ritkábban fellépő, súlyos, többszörös thrombózisokkal, és embolizációval járó magas mortalitású reakció, amikor a bőrelváltozások csak kísérőtünetek. Incidenciája az alacsony molekulásúlyú heparinok bevezetése óta jelentős csökkenést mutat (1). A heparin okozta allergiás reakciók között megtalálhatók még az urticaria,

az anaphylaxiás sokk és a szövettanilag és klinikailag kontaktdermatitis-szerű elváltozások is (8). Ha heparin allergiás betegnél ismételt antikoagulációra van szükség, a szóba jöhető alternatívák között a fondaparinux, danaparoid (14), hirudin, hirudin analógok, és a direkt thrombocita aggregáció gátlók szerepelnek (15, 16).

#### **Anyag és Módszer**

A beteg véréből Ficoll-Omnipaque grádiensen leválasztott mononukleáris sejtszuspenziót kétszeri tápoldatos mosás után, a sejtszámot  $1 \times 10^6/\text{ml}$ -re beállítva a vizsgált gyógyszerek 4-4 koncentráció-

név	kor	diagnózis	gy. in vitro	módszer	PBS neg kontr	PHA P1	poz kontr index	1,5	2,5	3,5	5	eredmény
P.A.M.	46	erythema és körülírt bullosus r.	Na-heparin heparinos cső	IL-6	33	61	+85%	50		41	38	poz
			Na-heparin citrátos cső	IL-6	41	87	+112%	67		48	35	poz
			Clexane heparinos cső	IL-6	33	61	+85%	54		41	54	poz
			Clexane citrátos cső	IL-6	41	87	+112%	95		93	35	poz

I. táblázat

A 2003-ban kapott IL-6 release eredménye a kibocsátás pg/ml-ben

név	kor	diagnózis	gy. in vitro	módszer	PHA-M	neg kontr	gy. konc. U/ml	eredmény
P.A.M	49	gyógyszer allergia	Orgaron	LTT	nem stimulál	neg	62,5; 16,25; 6,25; 0,625	poz. minden konc.
			Heparibene	LTT	nem stimulál	neg	125; 50; 25; 2,5	poz. minden konc.
			Clexane	LTT	nem stimulál	neg	100; 50; 25; 2,5	neg. minden konc.

2. táblázat

A 2007-ben kapott LTT vizsgálat eredménye extinkciós egységek alapján

jával, valamint negatív és pozitív kontrollal hoztuk össze. Az inkubálás 37 °C-on 20 percig történt, az oldat szérumot nem tartalmazott. Ezt követően 30g-s 5'-es centrifugálással ülepítettük ki a sejteket és a víztiszta felülúszót leszívuk. Ebből a Diagnosticum Zrt. (Magyarország) IL-6 Elisa™ kitjével történt az interleukin IL-6 meghatározása (3-4-5). Pozitívnak fogadtuk el az eredményt, amennyiben bármelyik vizsgált koncentráció  $\geq 50\%$ -kal emelte a negatív kontrollhoz képest az IL-6 szintet (1. táblázat). A pozitív kontroll phytohaemagglutinin (PHA)-P volt.

Az LTT vizsgálatot a szegedi Bőrklínika celluláris immunológiai laborjában végezték. A beteg citrátos vérből Ficoll Omnipaque gradiens szeparált 96-98%-os tisztaságú mononukleáris sejtuszpenzióját RPMI mediumban (Sigma, RPMI-1640 Medium) készítik, majd a sejt számot  $1 \times 10^6$ /ml-re állítva 100 ml sejtuszpenziót 96 lukú tenyésztőedényben a 3 vizsgált gyógyszer 4-4 párhuzamos koncentrációjával, negatív és pozitív kontrollal (medium+PHA-M 20  $\mu$ g/ml) tenyésztik. A tenyésztés 5%-os CO<sub>2</sub> koncentráció mellett 37 °C-on történik, 72 órás inkubálás után vizsgálták thiazolyl blue tetrazolium bromid (Sigma MTT) színreakcióval határozzák meg a sejt számot (9). Ez a módszer a stimulált életképes lymphocyták jelenlétéhez kötődik és a sejtek teljes metabolikus aktivitásánál végbemenő oxido-redukciós folyamatok összességét tükrözi. Pozitívnak vették azt az eredményt, ami 540 nm-es hullámhosszon 50%-kal nagyobb fényextinkciót mutatott, mint a negatív kontroll. A különböző hígítások extinkciójának különbsége 5% alatt volt (2. táblázat).

Epikután teszthez az irodalom a tiszta gyógyszer vagy injekció 10%-os vazelinben, vízben vagy alkoholban oldott formáját javasolja alkalmazni. Tabletták esetében 30%-os töménységben tesztelhető az adott szer, tekintettel a vivőanyagok jelentős tömegére. Ismert irritatív hatás esetén 1%-os koncentráció ajánlott (20). Az epikután teszthez az anyagokat vazelinbe és vízbe keverték úgy, hogy kb 10%-os legyen a végkoncentráció. A tesztet mindkét vivőanyaggal elvégezték, negatív kontrollként a vivőanyagok szolgáltak. A teszt eredményét 20 perc, 48 és 72 óra múlva értékelték. A negatív epikután teszt eredményét követően a betegnek a Clexanet 0,2 ml dózisban s.c. beadták. Az injekciót követően még 1 hétig figyelték a beteg reakcióit.

## Esetismertetés

A 46 éves nőt a Országos Gyógyintézeti Központ Szív-és Érbetegségi Klinikájáról utalták osztályunkra 2003-ban, a feltétele-

zett Na-Heparin allergia kivizsgálására, felvetve a klorokrezol esetleges szerepét is. Az allergia gyanúja a műbillentyű beültetés premedikációja után fellépett általános és bőrtünetek miatt merült fel.

A beteg anamnézisében gyakori gyermekkori tonsillitisek, 1991-től ismert mitralis vitium, 1994-ben transitoricus ischaemias attack, 1994-től ismert pitvarfibrillatio és folyamatos Syncumar kezelés, 1998-tól a mitralis vitium miatti ismételt hospitalizáció szerepelt. Felvételekor NYHA III. stádiumban volt, konzervatív kezelés mellett állapotok fokozatosan progrediált. Ekkor szedett gyógyszerei: Lokren 20 mg, Syncumar 2 mg, Furosemid 40 mg, Kalium 1 g voltak.

A betegnél a tervezett műtétet megelőző este 0,5 ml Na-Heparin (Heparin „Biochemie” 5000 E/ml) subcutan beadását követően kb. 30 perccel hypotensio, fejfájás lépett fel, testszerte viszkető, erythemás bőrelváltozások jelentek meg, a műtétet emiatt elhalasztották. 24 óra belül a lábszárakon petechiák alakultak ki. Az opus egy alkalommal már hasonló tünetek miatt elmaradt. Akkor a subcutan adott Na Heparin reggelre váltott ki csekély viszkető tüneteket, amiket az „ágynemű okozta kontakt dermatitisnek” vélelmeztek, ám mégsem operálták meg.

Érkezésekor jobb karján kissé beszűrt, erythemás alapon feszes falú, laposan előemelkedő, 2-3 mm nagyságú vesiculák voltak láthatók. Mindkét karon, törzsön, combokon viszkető, beszűrt, erythemás plakkok, a lábszárakon erythema és petechiák voltak (1. és 2. ábra). Laboreredményeiben kóros eltérés nem volt. Fizikális státuszából mindkét irányban megnagyobbodott szív, arhythmia absoluta, a mitralis billentyű felett hallható systoles zöreje emelhető ki. Osztályunkon az alkalmazott napi 2x2 tablettát (200 g) clemastinum és helyi gyulladáscsökkentő helyi kezelés mellett bőrtünetei 5 nap alatt visszafejlődtek.

Az allergia igazolására Lymphocytá IL-6 release vizsgálat történt Na-Heparinnal és enoxaparin-Na-mal (1. táblázat). Ennek eredményével és a hirudin alkalmazására tett javaslatunkkal felkereste a beutaló műtét osztályt, ahol a műtétől eltekintettek.

A beteg sorsának további alakulásáról 2007 tavaszán értesültünk; ekkor folyamatosan progrediáló cardialis elégtelensége miatt műtété elkerülhetlenné vált. A Szegedi Szívsebészeti Klinikán hirudin alkalmazása mellett kísérlet történt a műtétre, ami a hirudin nem megfelelő hatékonyságát alvadásgátló hatása miatt megghiúsult, a beteg további kivizsgálására a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikára helyezték át. Itt lymphocytá transzformációs tesztet (LTT) végeztek el heparinnal; (Hepabene®), danaparoid Na (Orgaron®), illetve enoxaparin Na (Clexane®) alvadásgátlókkal, ami a he-



1. ábra

Hámló erythema petechiákkal, 2-3 mm-es vesiculákkal az alkaron



2. ábra

Beszűrt, erythemás plakk az alkaron

parin és a danaparoid Na esetében pozitív, enoxaparinnal ellenben negatív lett. Betegünk esetében ekkor a pozitív kontrollként alkalmazott PHA nem stimulált, de az egyidejűleg, más betegeknél is zajló vizsgálatok többi esetében a PHA pozitív eredményt adott (II. táblázat). Mivel a műtétet enoxaparin és a thrombocytá GP IIb/IIIa receptoron ható thrombocytá aggregáció gátló tirofiban (Aggrastat®) együttes alkalmazásával elvégezhetőnek tartották, további vizsgálatok történtek. A heparinnal, danaparoiddal, enoxaparinnal, tirofibanal végzett epicutan teszt mind 48, mind 72 órában negatív eredményt adott, így a beteget 0,2 ml enoxaparinnal subcutan is tesztelték, allergiás panasz nem lépett fel, thrombocytaszáma nem változott. A műtétet ezután enoxaparin és tirofiban kombinált alkalmazása mellett sikeresen végrehajtották. A beteg azóta teljesen felépült, életminősége jelentősen javult.

## Megbeszélés

A heparin indukálta thrombocytopaenia (HIT) irodalmi adatok szerint a leggyakoribb a gyógyszerek kiváltotta thrombocytá hiányos állapotok közül. A HIT I. általában enyhe, reverzibilis, a terápia elkezdésekor jelentkező bőr-

reakciót okoz a betegek 10%-nál. A fellépő halvány petechiák, purpurák gyakran elkerülik mind a beteg, mind a kezelőorvos figyelmét. A HIT II. sokkal kevésbé gyakori reakció, mely a terápia kezdete után 6-14 nappal fellépő, súlyos 20-50%-os mortalitású szövődmény. Ebben az esetben a bőrelváltozások csak kísérő, bár súlyos tünetek lehetnek, de a beteg életkilátásai szempontjából a többszörös thrombózisok, az agyi és tüdő embolizáció a meghatározó (17). A tünetegyüttes a disseminált intravasculáris coagulopathiához (DIC) közel áll. Incidenciája az alacsony molekulásúlyú heparinok bevezetése óta jelentős csökkenést mutat (1). A heparin okozta allergiás reakciók közül az urticaria, az anaphylaxiás sokk és a kezelés kezdete után általában 3-21 nappal fellépő erythemás, infiltrált, szövettanilag és klinikailag kontakt dermatitis-szerű képet mutató plakkok szintén a ritkán előforduló allergiás reakcióknak felelnek meg (8).

Esetünkben a lábszáron megjelenő petechiákat (Coombs-Gel) II. típusú, ritkán előforduló allergiás reakciónak megfelelő, enyhe thrombocytá károsodás tünetének, a karokon, combon, törzsen jelentkező erythemás, infiltrált, kontakt dermatitis-szerű képet mutató plakkokat IV. típusú, szintén ritkán előforduló allergiás reakciónak vélelmeztük (2). Az enoxaparint a szívsebészek a Na-Heparin helyett a műtétnél alkalmazható alternatív szerként jelölték meg. Négy évvel ezelőtt mind a citrátos, mind a heparinos alvadásgátlót tartalmazó csőből elvégzett vizsgálatok az enoxaparin-Na és a Na-Heparin esetében is pozitív eredményt igazoltak a beteg sejtjeinek rövid idejű (20') inkubálását követő IL-6 release mérésekben. A hazai forgalomban lévő Biochemie cég gyártotta heparin tartósítószerként klorokrezolt tartalmaz, mely szintén felelős lehet egyes, a terápia során fellépő allergiás mellékhatásokért (7). Esetünk in vitro allergia vizsgálatához használt heparin tisztított por formában klorokrezolt nem tartalmazott. A műtét-

nél alvadásgátlóként ultimum refugiumként valamely hirudin származék (pl.: lepirudin) vagy Argatroban alkalmazása került szóba (6). A Hirudin heparinnal keresztreakciót nem ad, de hirudin anticoagulatio mellett eddig hazánkban ilyen műtétet nem végeztek (18). Argatrobannal több tapasztalat áll rendelkezésre, de csak egyedi importtal beszerezhető, rendkívül költséges szer. A heparinnal ellentétben egyik szernek sincsen antidotuma. Ezért a műtét végzésétől 2003-ban eltekintettek. A 2007 tavaszán végzett vizsgálatok során az LTT-nél a pozitív kontroll PHA nem stimulált, így elképzelhető, hogy a betegnél bizonytalan mértékű immunszuppresszió állt fenn, bár az ugyanakkor végzett heparin és danaparoid LTT eredmény pozitívnek bizonyult (19). Az LTT és az IL-6 release assay egymással nem teljesen azonos, a módszerek különbsége a 3 napos tenyésztést igénylő LTT-hez elengedhetetlenül szükséges szérum jelenléte az inkubáló elegyben, valamint a lymphocyták aktivációjának eltérő detektálási

módja (lásd. 2. tábl.). A LTT egyes technikai nehézségei miatt már az 1980-as évek elején kidolgozásra került egy olyan gyorsan kivitelezhető módszer, amely a betegekben szeparált, mosott mononukleáris sejtszuszpenzióban mérte a T-lymphocyták magjában már az első 20 percben észlelhető kromatin szerkezeti változásokat az allergiát kiváltó gyógyszerek pontosan meghatározott mikromoláris koncentrációinak függésében. Ezt az ún. „kromatin aktivációs tesztet”, melynél a detektálás és a pozitív-negatív eredmények elkülönítése kvantitatív polarizációs mikroszkópos morfológia segítségével történt, e cikk egyik szerzője dolgozta ki (10). A pontosan meghatározható molekulásúlyú gyógyszerek esetén alkalmazható mérőkoncentrációkat szabadalmaztatta (11). A morfológiai módszer azonban széles körben a magas technikai igények miatt nem tudott elterjedni. Az LTT-vel való összehasonlítás azonban rendkívül ígéretes eredményeket adott és nagy klinikai anyagon az érzékenység 90% feletti, a fajlagosság 80% körüli adódott (12) az in vivo provokációs próbákra vonatkoztatva. A fenti eredmények alapján sikerült azonos vizsgálati feltételek között igazolni azt, hogy az allergia szempontjából relevánsnak tekintett, az ex vivo T-sejtek magas százalékában szinkron végbemenő gyors, korai magkromatin átrendeződések valóban immunológiai folyamatokat jeleznek, hiszen ezekhez kötődve (azonos szenzitizáló gyógyszerkoncentrációk mellett) citokinek (IL-1, IL-6) jelentek meg a sejtmentes felülülőszóban. Ezek közül az IL-6 mérését standardizálták és bizonyították a gyógyszerallergián átesett személyek tüneteinek felelős gyógyszer(ek) kiválasztásában játszott szerepét. A folyamat szérumentes közegben megy végbe, energiafüggő és a sejtek aktivációjának optimális divalens kation koncentrációját igényli. Ezen adatok publikálása előkészítés alatt áll (13).

A negatív LTT eredmény mellett az enoxaparinnal azért végeztek in vivo teszteket, mert az anamnézisben nem szerepelt adat allergiás reakció kialakulásáról egyetlen alacsony molekulásúlyú heparinnal szemben sem. Bár keresztallergia előfordulhat, gyakoribb, hogy a frakcionálatlan heparinra allergiás betegek az alacsony molekulásúlyú készítményeket jól tolerálják (8). Így nem volt meglepő a beteg számára a műtéti lehetőséget – így az életben maradási – jelentő negatív eredmény, melynek ugyanakkor nem mond ellent a 4 év előtti in vitro IL-6 pozitív lelet sem. Az akkor valószínűleg még releváns keresztallergia az eltelt években kialudt, hiszen a beteg reaktivitása a pozitív kontrollal kapott negatív LTT eredmény alapján is csökkentnek minősíthető.

Az irodalomban beszámoltak már hirudinnal végzett műtétről, heparin allergia esetén az Aggrastat (trifiban) thrombocytá aggregációt gátló, IIb/IIIa inhibitor alkalmazására is volt már példa. Ezzel kapcsolatban egy nemrég az USA-ban megjelent cikk összefoglalja azon alternatív szereket, melyeket heparin allergia esetén lehet alkalmazni. Ezek: ancrod, danaparoid, lepirudin, argatroban, trifiban, prostacyclin, bivalirudin. Ezek alkalmazása nem egyszerű, ennek megfelelően igen kevés a közölt eset-szám (21).

Kedvező kimenetelű esetünk példázza a megfelelő laboratóriumokat működtetni tudó bőrgyógyászati-allergológiai centrumok jelentőségét és kulcsszerepét az ilyen és hasonló élet-halál kérdések megoldásában.

## IRODALOM

1. *Heparin-associated thrombocytopenia* In: Dermatology (Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.) Springer (2000), 963.
2. *Hintner H., S.M. Breathnach*: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut. Blackwell Berlin (1993) 78-85.
3. *Baló-Banga J. M.*: New in vitro cytokin release test for in vitro diagnosis of drug allergies. *JEADV* (2004) 18 (Suppl. 2), 43-96.
4. *Baló-Banga J. M., Schweitzer K.*: Új citokin release tesztek a gyógyszerallergiák in vitro diagnosztikájában. *AKI* (2005), 8, 165-172.
5. *Weissenbach M., Clahsen T., Weber C.*: Interleukin-6 is a direct mediator of T cell migration. *Eur. J. Immunol.* (2004) 34, 2895-2906.
6. *Maetzke J., Hinrichs R., Staib G., Scharffetter-Kochanek K.*: Fondaparinux as a novel therapeutic alternative in a patient with heparin allergy. *Allergy* (2004) 2, 237-238.
7. *Harr T., Scherer K., Tsakiris D.A., Bircher A.J.*: Immediate type hypersensitivity to low molecular weight heparins and tolerance of unfractionated heparin and fondaparinux. *Allergy* (2006) 6, 787-788.
8. *Bircher A. J., Harr T., Hohenstein L., Tsakiris D. A.*: Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* (2006) 12, 1432-1440.
9. *Sonkoly E., Bata-Csörgő Zs., Pivacs A.*: identification and characterisation of novel psoriasis susceptibility RNA gene-PRINS. *J. Biol. Chem.* (2005) 280, 59-67.
10. *Baló-Banga J. M. and Pfeiffer I.*: Chromatin activation of blood lymphocytes detected by polarization microscopy and cytophotometry. *Anal Quant Cytol Histol* (1986) 8, 63-70.
11. *Baló-Banga J. M.*: Diagnosztikai eljárás gyógyszer- vagy vegyszerallergia mértékének in vitro meghatározására, valamint az ehhez alkalmazható mérőoldat-sorozat tartalmazó készlet. Magyar Szabadalmi Hivatal Szabadalmi Okirat 213 409 lajstromszám, ügyszám.P 93 03195.
12. *Baló-Banga J. M., Barabás É., Meréty K.*: Chromatin changes and adverse drug reactions CEEDVA Bull (2003) 5, 4-15.
13. *Baló-Banga J. M., Schweitzer K., Fűrész J., Eördögh I.*: „Early” in vitro IL-6 release from T-lymphocytes sensitively detects drug allergy.
14. *Borbás B.*: Krónikus veseelégtelenség és az anticoagulánsok kezelése. XII. Debreceni Nephrológiai Napok 2007.06.01.
15. *Lubenow N., Greinacher A.*: Heparin-induced thrombocytopenia: recommendations for optimal use of recombinant hirudin. *BioDrugs*. (2000) 14(2), 109-25.
16. *Lubenow N., Greinacher A.*: Hirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.* (2002) 28(5), 431-8.
17. *Castelli R., Cassinerio E., Cappellini M. D., és mtsai.*: Heparin induced thrombocytopenia: pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* (2007) 7 (3), 153-62.
18. *Nikolaidis N., Velissaris T., Ohri S.*: Bivalirudin Anticoagulation for Cardiopulmonary Bypass. An Unusual Case. *Tex Heart Inst J.* (2007) 34(1), 115-118.
19. *Garcia-Suarez J., Prieto A., Reyes E., és mtsai.*: The clinical outcome of autoimmune thrombocytopenic purpura patients is related to their T cell immunodeficiency. *Br J Haematol.* (1993) 84(3), 464-70.
20. *Barbaud A.*: Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions. In: Pichler WJ ed: Drug hypersensitivity. Basel, Karger (2007) 366-379.
21. *Nikolaidis N, Velissaris T, Ohri S. K.*: Bivalirudin anticoagulation for cardiopulmonary bypass. *Texas Heart Institute Journal* (2007) 34, 115-8.

Érkezett: 2007. XII. 17.

Közlésre elfogadva: 2008. V. 8.

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

## **Confluens reticularis papillomatosis** **Confluent and reticulated papillomatosis**

JENEI MÁRTA DR., VERES IMRE DR., REMENYIK ÉVA DR.

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

A *confluens reticularis papillomatosis* (CRP) ritka, ismeretlen etiológiájú megbetegedés. Klinikai megjelenésére jellemzőek a törzsön, a hajlatokban kezdetben erythemás, majd hyperpigmentált, hámló, centrálisan conflualó, széleken reticuláris rajzolatot mutató papulák és plakkok. A pontos pathomechanizmus nem ismert. Korábban inkább *Pityrosporum ovale* infekciónak tartották, ma az adatok a bakteriális etiológiai háttérét támogatják. Terápiás siker tartós antibiotikus kezeléstől várható.

A szerzők által ismertetett két eset is a bakteriális infekzív háttérrel támasztja alá.

**Kulcsszavak:**  
**confluens reticularis papillomatosis -**  
**bakteriális etiológia - sikeres antibiotikus**  
**kezelés**

### **SUMMARY**

*Confluent and reticulated papillomatosis is a relatively rare dermatosis with unknown aetiology. The clinical manifestations are usually erythematous lesions at the beginning, which later become hyperpigmented and scaling papules forming confluent plaques centrally and reticular pattern on the periphery. The predilected areas are the trunk, and intertriginous surfaces. The exact pathomechanism is still unclear. According to a former theory *Pityrosporum ovale* infection was associated with the disease. Recent data suggest a bacterial aetiology in the background, therefore therapeutic success is expected after a long-term antibiotic treatment. The presented two cases support the bacterial infective hypothesis.*

**Key words:**  
**confluent and reticulated papillomatosis -**  
**bacterial aetiology - successful treatment**  
**with antibiotics**

A *confluens reticularis papillomatosis* (CRP) etiológiája ismeretlen. Részben klinikai megjelenése, részben lokalizációs sajátossága miatt sokáig pityriasis versicolor megbetegedést tételeztek fel a háttérben, azonban antimycoticus kezelésekre nem vagy csak kis fokban reagál a kórkép.

Jelenleg a legelfogadottabb nézet szerint a CRP-t baktérium okozza. Terápiájában antibiotikum alkalmazása indokolt (1, 2, 6, 7, 8, 9, 10).

### **Esetbemutatók**

#### *1. eset*

2007. márciusban egy 32 éves férfibeteg kereste fel a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikát hónapok óta fennálló, terápiára nem javuló bőrtünetekkel. Vizsgálatakor a sportos testalkatú fiatalember törzsén, a has, a karok, a tarkó egyes területein 2-3 mm átmérőjű izolált, más-  
hol reticulárisan összefolyó vöröses-barna, hámló bársonyos papulákat, plakkokat láttunk. (I. A, B, C. ábra).

Korábban a klinikailag pityriasis versicolornak imponáló tünetek miatt



I. A, B, C. ábra

A, B, C kép: Néhol izolált, más-  
hol reticulárisan összefolyó vöröses-barna, hámló bársonyos papulák, plakkok a hónalj, a tarkó, a törzs, a has és a karok területén

Acanthosis nigricans, stb.) kizárt. PAS reakcióval kórokozót kimutatni nem sikerült (Pityrosporum negatív). Mindezek ellenére a jellegzetes klinikai kép, a típusos lokalizáció alapján feltételeztük a CRP diagnózisát, az irodalmi adatokra támaszkodva szisztémás azithromycin terápiát indítottunk heti 3x, napi 2x250 mg dózisban, lokálisan Ung. sulfur salicylatummal kiegészítve. 10 heti kezelést követően a beteg csaknem teljesen tünetmentesé vált, néhány hyperpigmentált macula kivételével a tarkó- és hónalj tájékon (1. D, E, F. ábra). Később a tünetek teljesen regrediáltak.



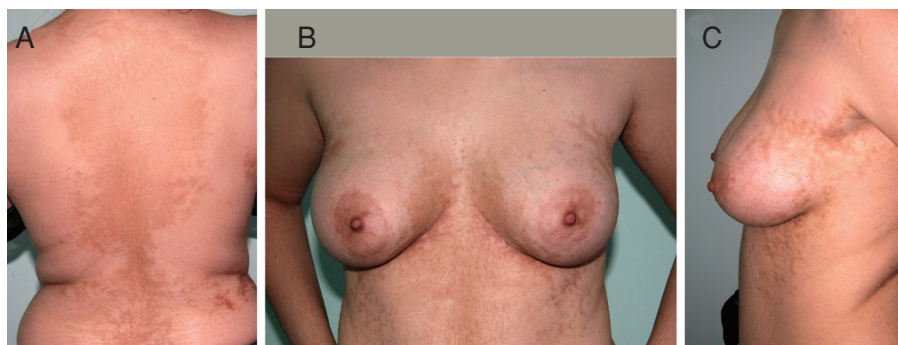
1. D, E, F. ábra

D, E, F kép: A csaknem teljes regresszióba került bőrtünetek 10 heti 3x500 mg/hét azithromycin kezelést követően

## 2. eset

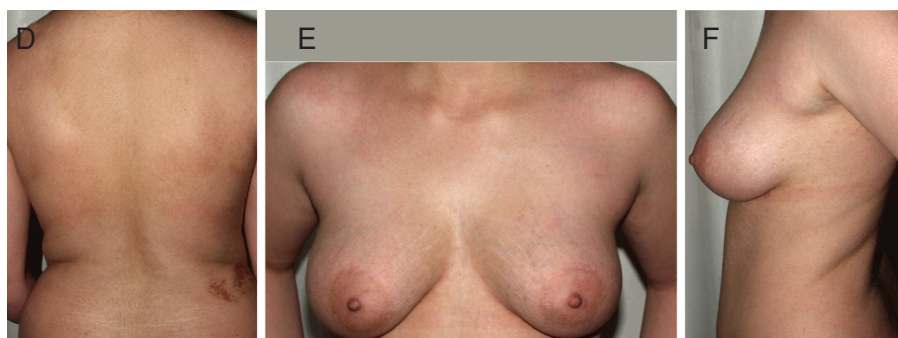
2007. februárban az 1. esettel semmilyen kapcsolatban nem álló 27 éves, anamnesztikusan negatív nőbeteg jelentkezett a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán, szintén hónapok óta fennálló bőrtünetekkel. Korábban a tünetek hátterében pityriasis versicolort feltételezve szisztémás és lokális antimycoticus kezelésben részesült (itraconazole kapszula, fluconazole kapszula, ketoconazole krém, Ung. sulfur salicylatum) 6 hónapon át, azonban a tünetek perzisztáltak.

Észlelésekor a kissé túlsúlyos fiatal nő hátán, derekán összefolyó, hyperpigmentált, széleken reticuláris rajzolatú, hámló papulákat, plakkokat láttunk (2. A. ábra). A mellék alatt, a hason, az axilláris régióban, a könyök-hajlatban fél-egy cm átmérőjű, elmosódott szélű, lemezesen hámló, halványbarna reticuláris elrendezésű papulák jelentek meg (2. B, C. ábra). A mycológiai vizsgálattal (mikroszkopos, cellux és tenyésztés) gombát identifikálni ebben az esetben sem sikerült. Az érintett területből biopsziát vettünk, amely a CRP diagnosztikus kritériumát részlegesen teljesítette a látott compact hyperkeratosis, a minimális papillomatosis, a focalis acanthosis, az elvékonyodott str. granulosum, a papilláris dermis enyhe perivascularis lymphocytás infiltrációja alapján. (3. A, B). PAS reakcióval kórokozót nem tudtunk kimutatni. A confluentis reticularis papillomatosis diagnózisát a klinikai kép és részlegesen a szövettan alapján állítottuk fel. Az előző esethez hasonlóan per os azithromycin-t indítottunk heti 3x, napi 2x250 mg dózisban, lokálisan a kezelést Ung. sulfur salicylatum Fo No. externával kiegészítve. 6 hét után a bőrtünetek teljesen elmúltak (2. D, E, F. ábra).



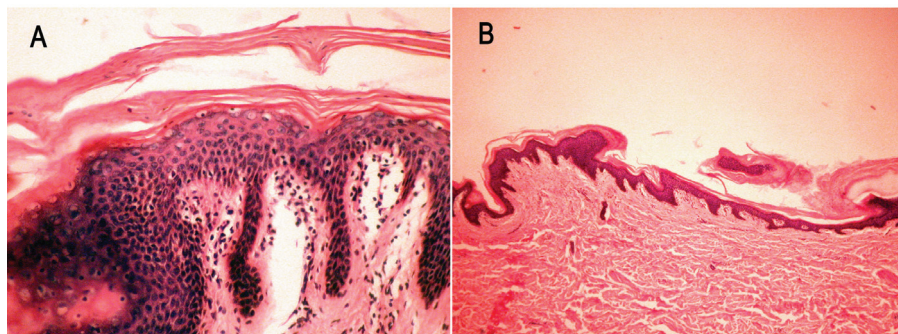
2. A, B, C. ábra

A, B, C kép: A törzsen, az axilláris régióban összefolyó, hyperpigmentált, széleken reticuláris rajzolatú, hámló papulák, plakkok



2. D, E, F. ábra

D, E, F kép: Kezelés hatására bekövetkező teljes gyógyulás



3. A, B. ábra.

## Megbeszélés

A CRP bőrbetegséget (akkori névén papillomatose pigmentée in-nominée) Gougerot és Carraud írta le 1927-ben. Az USA-ban az első esetről Wise számolt be, és

A hisztopatológia alátámasztja a confluentis reticularis papillomatosis diagnózisát. Paraffinba ágyazott biopsziás blokk hematoxilin-eozin festés. A) 200x nagyítás: elvékonyodott str. granulosum, a papilláris dermisben enyhe perivascularis lymphocytás infiltráció, B) 40x nagyítás: az epidermisben compact hyperkeratosis, minimális papillomatosis, focalis acanthosis

nevezte el a kórképet a ma használatos néven. Előfordulását tekintve gyakrabban jelenik meg a nőkben, mint a férfiakban (az arány 1,4:1). Míg a régebbi felmérések azt mutatják, hogy a fekete populációban gyakoribb a betegség, mint a fehérben, a legutóbbi felmérések alapján úgy tűnik, fehér dominancia a valószínűbb. A CRP röviddel a pubertás kort követően alakul ki. A betegnek általában panaszt nem okoz, esetenként enyhe fokú pruritus előfordul. Kizárólag a bőr érintett, a nyálkahártya érintettségéről nem számol be az irodalom (1, 3).

Klinikai megjelenésére jellemzőek a kezdetben erythemás, majd hyperpigmentált, hámló, centrálisan confláló, széleken reticuláris rajzolatot mutató papulák és plakkok, melyek eleinte a mellék közti régióra, az epigastriumra, az interscapuláris régióra lokalizálódnak, később a has, a lágyék, a hajlatok, a nyak, az arc, a végtagok proximális része válik érintetté (1, 2, 3, 7, 8, 9, 10).

Hisztológiai képe jellemző a compact hyperkeratosis, a focalis acanthosis, a mérsékelt papillomatosis (hiánya nem zárja ki a diagnózist (11)), a csökkent vagy hiányos str. granulosum réteg, az acanthocistától az atrophiasig terjedő str. spinosum, a basális réteg hypermelanosis, a dermis perivascularis lymphocytás infiltrációja (1, 3, 9, 10, 11).

Differenciál diagnosztikai szempontból a kórképet el kell különítenünk a pityriasis versicolortól, az acanthosis nigricans-tól, a Darier betegségtől (I. táblázat) (1, 13, 14, 15, 16). A ritkább kórképek közül a macularis amyloidosis, epidermalis naevus, pityriasis rubra pilaris, epidermodysplasia verruciformis is szóba jönnek. Davis és munkatársai (2006) az alábbi diagnosztikus kritériumokat állította fel a CRP igazolására: (I.) hámló barna maculák és papulák, melyek egy része reticuláris és papillomatosus megjelenésű, (II.) a törzs felső része és a nyak érintettsége, (III.) negatív gombavizsgálat, (IV.) sikertelen antimycoticus kezelés, (V.) minocyclinre adott kiváló terápiás válasz (12).

Számos törekvés ellenére a betegség etiológiája máig sem teljesen tisztázott. Korábban a kórkép hátterében Pityrosporum ovale infekciót tételeztek fel és antimycoticus kezelést javasoltak, azonban a legtöbb esetben gombát azonosítani ma sem sikerül és gyakran a gombaellenes kezelés nem kellően hatékony (1, 3, 6).

Lehetséges oki tényezőként merül fel az endokrin zavar, tekintettel, hogy a CRP gyakran társul különböző endocrinopathiával (pl. Cushing kór, obesitas, csökkent glükóz tolerancia, diabetes mellitus, pajzsmirigy betegség, hirsutismus, hypertrichosis, menstruációs rendellenességek) (1, 3, 5, 7, 9). Egyes felmérések szerint terhesség, illetve súlycsökkenés hatására a tünetek is mérséklődnek (3). Jelenleg azonban még nem sikerült egyetlen meghatározott endocrinopathiát sem találni, amely valóban a tünetek alapjául szolgálna, és legtöbbször anyagcsere betegsége sem igazolható (1).

Esetleges etiológiai okok között említhető meg a keratinizációs rendellenesség, melyet mind az elektromikroszkópos, mind az immunhisztokémiai kép alátámaszt (1, 2, 3, 5, 7). Elektromikroszkópos vizsgálattal nő a lamelláris granulomok száma a str. granulosumban, fokozódik a sejt turn over és desquamáció, fokozódik a tran-

zicionális sejtréteg vastagsága, emelkedik a melanosoma szám a str. corneumban (ez utóbbival magyarázzák a pigmentált megjelenést). Immunhisztokémiai áttekintéskor a fokozott involucrin, keratin 16, Ki-67 expresszió alapján a hám megnövekedett proliferációs aktivitása igazolható. A legmeggyőzőbb érv e hipotézis alátámasztására az, hogy a betegség sok esetben kiválóan reagál lokális vagy szisztémás retinoid származékokra, illetve helyi D-vitamin analógokra (1, 3, 5, 7, 9).

Örökletes tényezők, UV expozíció és cutan amyloidosis is felmerülnek, mint lehetséges okok. Ezek szerepe azonban kevésbé valószínű (1, 2, 3, 7, 9).

A jelenlegi álláspont alapján a legvalószínűbb oki tényező a bakteriális infektív eredet. Ezt támasztja alá, hogy több antibiotikumra is jól reagáló eseteket ismertettek (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10). Ezen felül, a közelmúltban sikerült azonosítani a feltételezhető kórokozót amely, egy narancssárga telepeket képző, Gram pozitív (kataláz pozitív, oxidáz negatív) Dietzia genus (1, 8).

A CRP kezelésére több antibiotikumot is ajánl az irodalom. Hatékony kezelésként számolnak be clarithromycinnel (500 mg/nap, 5 hétig), erythromycinnel (1000 mg/nap 6 hétig). A legtöbb ajánlás mégis a minocyclint (50-100 mg, napi 2x, 6-8 hétig) és az azithromycint (250-500 mg, heti háromszor, 3 hétig) említi (1, 2, 4, 9). Az, hogy a két utóbbi szer közül melyik a preferálandó, még vitatott, mert bár több tanulmány készült a minocyclinnel, mellékhatások tekintetében úgy tűnik, az azithromycin a kedvezőbb. Ezt figyelembe véve - valamint, hogy hazánkban az előző nincs forgalomba - választottuk betegeink kezelésére az azithromycint.

Összefoglalva, két esetünk ismertetésével szeretnénk felhívni a kollégák figyelmét, erre a bár nem túl gyakran előforduló, azonban annál inkább differenciál diagnosztikai és terápiás nehézséget okozó betegségre.

## IRODALOM

1. Scheinfeld N.: Confluent and Reticulated Papillomatosis. Am J Clin Dermatol (2006) 7 (5), 305-313.
2. Ho-Sun J. és mtsai.: Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics. J Am Acad Dermatol (2001) 44 (4), 652-655.
3. Becker K. A., Schwartz R. A.: Confluent and Reticulated Papillomatosis. www.emedicine.com. (2006)
4. Scheinfeld N. S. és mtsai.: Macrolides in Dermatology. Elsevier Science Inc, Clin Dermatol (2003) 21, 40-49.
5. Grimes P. E.: Disorders of Pigmentation: Disorder of hyperpigmentation. ACP Medicine Online (2002).
6. Gruber F. és mtsai.: Treatment of confluent and reticulated papillomatosis with azithromycin. Clin Exp Dermatol (1998) 23, 189-192.
7. Mafong E. A.: Confluent and Reticulate Papillomatosis. Dermatol Online J (2001) 7 (1), 13.
8. Davis R. F., Harman K. E.: Confluent and reticulated papillomatosis successfully treated with amoxicillin. Br J Dermatol (2007) 156, 583-584.
9. Pasternack A. S.: Treatment of Confluent and Reticulated Papillomatosis with Minocycline. Hospital Physician (2001) January 56-58.
10. Löwenstein M. és mtsai.: Confluent and reticulated papillomatosis Gougerot-Carteaud: successfully treated with minocycline. JDDG (2006) 4, 556-558.

Differenciál diagnózis						
Betegség	Lokalizáció	Klinikai tünet	Etiológia	Szövettan	Diagnózis	Terápia
Pityriasis versicolor	praesternális régió, váll, hát, felkar, ritkán arc	enyhén viszkető, fél-egy cm átmérőjű, kerek, hámló, barna v. depigmentált macula	Pityrosporum ovale infekció	P. ovale a str. corneumban (H&E, PAS), epidermis enyhe hyperkeratosisa, acanthosisa, a dermis mérs. perivascularis lymphocytás infiltrációja	klínikai tünet, Wood fény, cellux módszer, metilén-kék festés, KOH vizsgálat	szisztémás, lokális antimycoticum
Acanthosis nigricans	leginkább a hajlatok, érintett lehet a szem, a nyálkahártya, a köröm	ritkán viszkető, szimmetrikus bőrmegvastagodással járó, beszűrt piszkos barna papulák	epidermális keratinocyták, dermális fibroblastok proliferációja, indukáló faktorok hatására: inzulin (benignus forma), tumor (malignus forma: leggyakrabban adenoc. ventr.)	hyperkeratosis, papillomatosis, kiszokú, irreg. acanthosis, min. hyperpig., dermális papillák ujjszerű magnagyobbodása, felette elvékonyodott epidermis	klínikai tünet, szövettan, glükóz anyagcsere (OGT teszt, HgA1C, plazma inzulin), malign. kizárása	oki kezelés, A-vit. származékok, sebészi th.
Keratitis follicularis (Darier kór)	seborrhoeas-, összefekvő területek, érintett lehet a kéz, köröm, nyhártya	viszkető, odorosus, folliculusokhoz kötött, bőrszínű papulák, gyakran „reszelő” tapintat	autoszomális domináns módon öröklődő, Ca- pumpát (SERCA2) kódoló ATP2A2 gén mutáció és környezeti tényezők hatására abnormális keratinocytá adhesio, desmosoma defektus	acantholysis, dyskeratosis, folliculáris szájadék hyperkeratosisa, gyakran parakeratosis	familiáris megjelenés, klínikai kép, szövettan	keratolyticus kezelés (szalicil-, tejsav), A-vitamin származék, felülfertőzés kezelése (antibiot., antivir. kezelés), sebészi th.
Confluens reticularis papillomatosis	eleinte mellek közti régió, epigastrium, interscapuláris régió érintett, később a has, a lágyék, a hajlatok, a nyak, az arc, a végtagok proximális része, nyhártya megkímélt	ritkán viszkető, általában panaszmentes, kezdetben erythemás, majd hyperpigmentált, hámló, centrálisan confluáló, széleken reticuláris rajzolatot mutató papulák és plakkok	bakteriális fertőzés (Dietzia genus), endokrin-, keratinizációs zavar, Pityrosporum ovale infekció, örökletes tényező, UV expozíció, cutan amyloidosis	compact hyperkeratosis, focális acanthosis, mérsékelt papillomatosis (hiánya nem zárja ki a diagnózist), csökkent vagy hiányos str. granulosum, az acanthoticustól az athrophiasig terjedő str. spinosum, a basális réteg hypermelanosisa, a dermis perivascularis lymphocytás infiltrációja	klínikai tünet, lokalizáció, negatív gomba vizsgálat, sikertelen antimycoticus kezelés, minocyclinre adott kiváló terápiás válasz	Azithromycin, Minocyclin, Clarithromycin, Erythromycin, szisztémás, lokális antimycoticum?, A-vitamin származékok?, D-vitamin analógok?

1. táblázat



11. *Atasoy M., Aliagaoglu C.*: Is confluent and reticulated papillomatosis without papillomatosis early or late stage of confluent and reticulated papillomatosis? *J Cutan Pathol* (2006) *33* (2), 52-54.
12. *Davis M. D., Weening R. H., Camilleri M. J.*: Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Cateaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis: a study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* (2006) *154*, 287-93.
13. *Dobozy A., Farkas B., Horváth A., Hunyadi J., Schneider I.*: Bőrgyógyászat. Eklektikon Kiadó, Budapest (2001).
14. *Baron J., Levin N.*: Acanthosis nigricans. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). (2006).
15. *Burkhart C. G., Gottwald L.*: Tinea Versicolor. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). (2006).
16. *Kwok P. Y., Wilson. L.*: Keratosis Follicularis (Darier Disease). [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). (2007).

Érkezett: 2008. IV. 22.  
Közlésre elfogadva: 2008. V. 13.

## A Nékám Alapítvány 2007. évi közhasznúsági jelentése

### Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése

### 2007. évi eredmény

(adatok e Ft-ban)

**Összes közhasznú tevékenység  
bevétele:**

**9495**

**Összes közhasznú tevékenység  
ráfordításai:**

**6208**

Az alapítványnak köztartozása nincs.

Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

*Az Alapítvány kuratóriuma*

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és  
Gyógyszertudományi Centrum Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika  
(igazgató: Dr. Kemény Lajos, egyetemi tanár)

## Allopurinol-okozta hiperszenzitivitási szindróma Allopurinol hypersensitivity syndrome

KINYÓ ÁGNES DR., GYULAI ROLLAND DR., VARGA ERIKA DR.,  
KOROM IRMA DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR., KEMÉNY LAJOS DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az allopurinol egy hipoxantin analóg, amely gátolja a xantin-oxidázt, ezáltal hatékonyan csökkenti a húgysavszintet köszvényben, hematológiai betegségekben. A gyógyszer jól tolerálható, az esetek többségében nem okoz mellékhatásokat, de a betegek 2%-ában szedése során bőrtünetek jelentkezhetnek, és csökkent vesefunkciók vagy thiazid diuretikumok együttes szedése esetén súlyos hiperszenzitivitási szindróma alakulhat ki. A tünetegyüttesre jellemző a kiterjedt bőrtünetek jelenléte, láz, eozinofília és elsősorban a vesék károsodása, az esetek 25%-a halálos kimenetelű.

**Kulcsszavak:**  
allopurinol - csökkent vesefunkció -  
hiperszenzitivitási szindróma

### SUMMARY

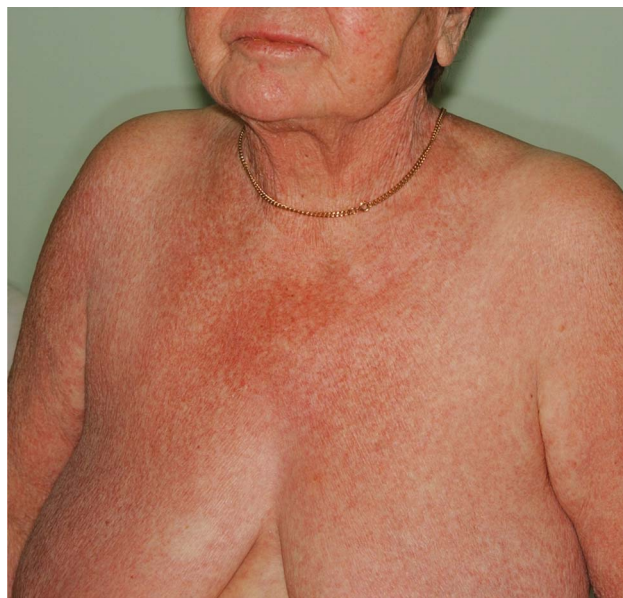
Allopurinol, an analogue of hypoxanthine, which inhibits xanthine oxidase, is an effective urate lowering drug in the treatment of gout and hematologic diseases. The drug is mainly well-tolerated with no adverse effects in most cases, but about 2% of treated patients develop a skin rash and people with impaired renal function or with concomitant thiazide diuretic therapy, may experience severe hypersensitivity syndrome. This syndrome is characterized by skin reactions, fever, eosinophilia and kidney failure, with a mortality of 25%.

**Key words:**  
allopurinol - renal impairment -  
hypersensitivity syndrome

### Esetismertetés

Egy 71 éves nőbeteg esetét ismertetjük, akinek *anamnézisében* nefroszklerózis talaján kialakult III. stádiumú krónikus veseelégtelenség, és a felvétele előtt 5 hónappal lezajlott agyi iszkémiás stroke szerepelt. A felvétele előtt 4 nappal magas láz (40 °C), testszerte diffúz, eritrodermába hajló makulopapulózus exantémák (1. ábra) és hasmenés alakult ki. Antihipertenzív és egyéb gyógyszereit évek, hónapok óta szedte: Norvasc, Ednyt, Ebrantyl, Adexor és Crestor, Pariet, Betaserc, Nootropil, Aspirin Protect, a tünetei kialakulása előtt 6 héttel háziorvosa aszimptomatikus hiperurikémia miatt napi 300 mg Miluritot indított, továbbá lázára és hasmenésére Imodiumot, Algopyrint és Cataflamot vett be a beteg. Felvételekor rendkívül elesett, *exsiccált* állapotban volt, bőrtünetei exfoliatív dermatisz képét mutatták.

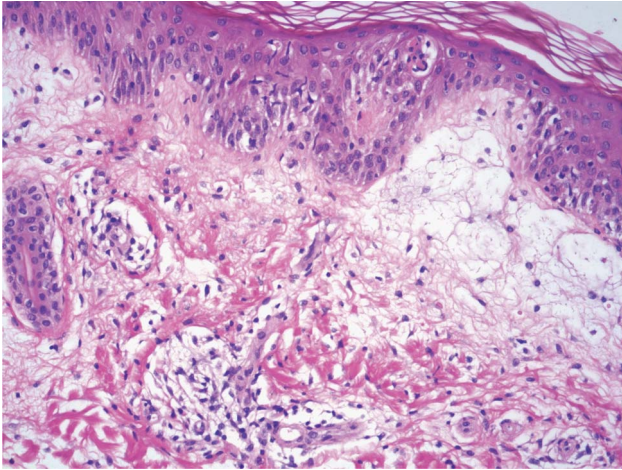
A rutin laboratóriumi vizsgálat gyorsult süllyedést (36 mm/h), emelkedett CRP értéket (77 mg/l), és fehérvérsejtszámot (11,57 G/l), enyhe anémiát (Htk 0,34; Hgb 112), valamint enyhe májfunkciós eltérést (GGT 99 U/l) és beszűkült vesefunkciós értékeket (karbamid 21,6 mmol/l kreatinin 249 µmol/l) mutatott. AST títere normál tartományban volt (<30), és eozinofiliát sem észleltünk. Hemokultúrából és garatváladékból történt *tenyésztés* kórokozót nem igazolt. Vizeletéből *Escherichia coli* tenyésztett ki, de ezt szisztémás tüneteivel nem hoztuk összefüggésbe. A gyanúba vett gyógyszerekkel (Algopyrin, Milurit, Cataflam, Imodium és Aspirin Protect) végzett LTT vizsgálat negatív lett. *Autoimmun vizsgálat* mitokondrium ellenes antitest és citoplazmatikus antigén elleni antitest pozitivitást mutatott ki, mely elsősorban immunológiai eredetű májkárosodást vetett fel. A bőrből végzett *szövetani vizsgálat* hematoxillin-eozin festéssel a felszíni hám elvékonyodását, a hámpapillák elsimulását, továbbá az epider-



1. ábra

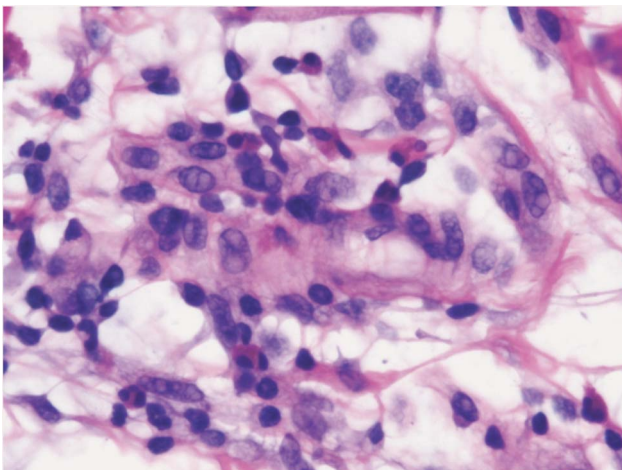
A beteg bőrén összefolyó makulopapulózus exantémák

miszben excitózist és keratinocita nekrozist írt le. A papillaris irhában kifejezett ödéma volt megfigyelhető, erőteljes szubepidermalis vezikuláció jeleivel (2. ábra). Az irha kis erei körül ve-



2. ábra

A papilláris irhában kifejezett ödéma, erőteljes szubepidermális vezikuláció látható



3. ábra

A kiserek körül eozinofil infiltráció

gyes lobsejtes, de igen sok eozinofil granulocitát is tartalmazó infiltráció látszott (3. ábra).

A klinikai kép, a szövettani diagnózis és a laboratóriumi eltérések alapján elsősorban a gyógyszeres eredetű hiperszenzitivitási szindróma diagnózisát állítottuk fel, majd a továbbiakban ennek megfelelően kezeltük a beteget. A beteg legyengült állapota miatt intravénás folyadékpótlást és parenterális táplálást kezdtünk. Nem létfontosságú gyógyszereit elhagytuk (Milurit, Nootropil, Aspirin Protect, Crestor, Betaserc, Pariet), korábbi antihipertenzív gyógyszereit *belgyógyászati konzílium* alapján lecsereztük (Norvasc helyett Plendil, Ednyt helyett Cardura), Adexort elhagytuk. 125 mg/die dózisú intravénás *methylprednisolone* kezelést indítottunk megfelelő gyomorvédelem mellett, majd a szteroid dózisát fokozatosan csökkentettük. A kezelés közben fellépő gasztrointesztinális panaszok, savhematinos hányás, Weber-pozitivitás, hematokrit csökkenés miatt *gasztroszkópia* történt, mely *hiatus herniát, reflux oesophagitist, gastritist* és *duodenalis ulcust* írt le, mely utóbbit vérzésforrásnak véleményezte. Fenti tünetekre *esomeprazole*, B6-vitamin és *metoklopramid-hidroklorid* adásával egészítettük ki terápiáját, melyre gasztrointesztinális panaszai csökkentek, hányása és gyomorfájdalma megszűnt. A bőrtünetek fokozatos csökkenésével általános állapota javult, kontroll laborvizsgálatok normál tartományban lévő süllyedést és CRP értéket mutattak ki. A fehérvérsejtszám eleinte csökkent, majd a szteroid terápia hatására ismét leukocitózis alakult ki. A vesefunkciók jelentősen javultak (karbamid 19,5 mmol/l, kreatinin 122

μmol/l), azonban a normál tartományt továbbra sem érték el. A beteget jó általános állapotban otthonába bocsátottuk, ahol a szteroid teljes leépítése után sem jelentkezett relapszus. Információink szerint a beteg jól van, korábbi vesebetegsége miatt rendszeresen jár nefrológiai gondozásra.

## Megbeszélés

Ismertetett esetünket az anamnesztikus adatok, a klinikai kép, a szövettani leírás és a laboratóriumi eredmények alapján allopurinol-okozta hiperszenzitivitási szindrómának véleményeztük. Az allopurinol egy hipoxantin-analóg, többnyire ártalmatlan, jól tolerálható gyógyszer, napi 300 mg adása esetén optimális plazmakoncentrációt ér el, csökkentve a húgysavszintet hiperurikémiával járó kórképekben, elsősorban köszvényben, hematológiai betegségekben (2, 4). Az utóbbi időben azonban egyre gyakrabban alkalmazzák aszimptomatikus hiperurikémiában is. A hiperszenzitivitási szindróma kialakulása az allopurinol származékának, az *oxypurinol*nak a szérumban plazma szintjével mutat összefüggést. Az *oxypurinol* kötődve a xantin-oxidázhoz, gátolja annak működését, megelőzve ezzel azt, hogy a hipoxantin és a xantin húgysavvá alakuljon (1, 4). Az *oxypurinol clearance* a vese kiválasztásától függ. Csökkent vesefunkciók esetén vagy *thiazid* diuretikumok együttes adása esetén az *oxypurinol* nem ürül megfelelő ütemben a szervezetből. A kialakuló tünetek egy része az *oxypurinol* felhalmozódásából és direkt toxikus hatásából származik, ez közvetlenül a vesét károsítja. Azonban a komplex tünetegyüttesért elsősorban a gyógyszerészarmazék által kiváltott immunológiai reakció felelős. Ennek pontos mechanizmusa nem ismert, leginkább III. típusú hiperszenzitivitási reakcióról lehet szó, mely diffúz vaszkulitisz kialakulásához vezet (3).

Az irodalomban számos olyan esetről számolnak be, ahol idős betegeknél, akiknél csökkent a vesefunkció, vagy *thiazid* diuretikumot szedtek egyidőben, allopurinol adása után gyakran halálos kimenetelű, lázzal, eozinofiliával, több szerv károsodásával járó tünetegyüttes (DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DIDMOHS: Drug-Induced Delayed Multi-Organ Hypersensitivity Sndrome) alakult ki. Hasonló tünetegyüttes jöhet létre antikonvulzív gyógyszerek, *minocyclin, dapson, lamotrigin, nevirapine* alkalmazása esetén is (1. táblázat). Szinte minden esetben kiemelendő tünet a bőrelváltozás, a magas láz, a máj károsodása és a főként eozinofiliával járó leukocitózis (2. táblázat). Az allopurinol okozta hiperszenzitivitási (AHS) szindróma major kritériumai között a bőrelváltozásokon és a máj akut károsodásán kívül még a vese károsodása, a vesefunkciók romlása szerepel (7). Minor kritérium a láz, a leukocitózis és az eozinofília. Legalább 2 major, vagy 1 major és 1 minor kritériumnak teljesülnie kell, hogy Allopurinol-okozta Hiperszenzitivitási Szindrómáról (AHS) beszélhessünk (3). Természetesen csak akkor, ha más hiperszenzitivitást okozó gyógyszer kiváltó szerepét kizártuk, és a beteg napok-hetek óta szed allopurinolt.

**DRESS, DIDMOHS kiváltásában szerepet játszó  
gyógyszerek**

[Chen és mtsai (2005) alapján]

- Antikonvulzív szerek  
Carbamazepin  
Phenobarbitát  
Phenytoin
- Antiretrovirális szerek  
Nevirapone  
Abacavir
- Allopurinol
- Minocyclin
- Dapson
- Lamotrigine
- Szulfonamidok

1. táblázat

**Allopurinol-okozta hiperszenzitivitási  
szindróma diagnosztikai  
kritériumai**

[Gutiérrez-Macías és mtsai, (2005) alapján]

- Allopurinol szedése 2-6 hét óta
- Egyéb DRESS-t okozó gyógyszerek hiánya
- A klinikai kép:  
(1) legalább 2 jelen van az alábbi major kritériumokból:
  - Vesefunkciók romlása
  - Akut hepatocelluláris károsodás
  - Diffúz makulopapulózis exanthemák, exfoliatív dermatitisz, *erythema multiforme*, TEN

vagy:

- (2) 1 major kritérium és legalább 1 az alábbi minor kritériumok közül:  
Láz  
Eozinofília  
Leukocitózis

2. táblázat

Átlagosan 2-6 hét a latencia idő, azonban többször írtak már le 6 hétnél hosszabb szedési időszakot is, akár több hónapot is.

Az AHS kezelése a korai felismerésen, és az allopurinol azonnali elhagyásán alapul. Amennyiben ez nem történik meg a vesekárosodás olyan mértékű lehet, hogy a dialízis elkerülhetetlenné válik, és a károsodás irreverzibilis lesz. A szindróma gyakran összetéveszthető fertőzőes kórképekkel, a veseeltérések miatt gyakran húgyúti infekcióként, ha hasmenés is kíséri, gasztrointesztinális fertőzőesként kezelik. Ezért fontos az AHS elkülönítése vírusos infekciótól, hipereozinofil szindrómától, autoimmun betegségetől és limfómától. Az egyéb hiperszenzi-

tívitási szindrómát okozó kórképektől általában a vesék sokkal gyakoribb és kifejezettebb érintettsége, és a nyirokcsomó megnagyobbodás hiánya különbözteti meg. A diagnózis felállítása többnyire a klinikai kép, és az anamnézisben szereplő allopurinol szedése alapján felállítható, a szövettani kép az esetek többségében *erythema multiforme*.

A kezelés során rendkívül fontos a szteroid adása és a kiegészítő terápia. A betegek súlyos állapota miatt akár intenzív terápiás kezelésre is szükség lehet, míg a kifejezett vesekárosodás miatt gyakran dialízis szükséges. A terápiát nehezen reagáló esetekben *azathioprin*nel, vagy más immunszuppresszív kezeléssel kell kiegészíteni (6). A szteroid adására gyakran elhúzódoan van szükség, mivel a korai leépítése relapszushoz és maradandó vesekárosodáshoz vezethet (5). Az esetek 25%-a a megfelelő terápia ellenére is halálos kimenetelű.

Mivel a szindróma igen nagy arányban jelentkezik olyan idős betegeknél, akiknél tünetmentes hiperurikémia miatt javasolták az allopurinolt, a hiperszenzitivitási szindrómák gyakoribbá válása miatt mindenképp átértékelendő ez a gyakorlat. Ha a magas húgysavszint nem okoz tüneteket, az allopurinol adása első lépésként mindenképp megfontolandó. Ha a gyógyszer adása mindenképp indokolt, akkor az allopurinol dózisát a kreatinin *clearance* függvényében kell beállítani (3. táblázat). Bizonyos gyógyszerek esetében már azonosí-

**Allopurinol javasolt dózisa veseelégtelenség esetén a  
kreatinin clearance alapján**

[Hande és mtsai. (1984) és Kumar és mtsai, (1996) alapján]

Kreatinin clearance (ml/min)	Allopurinol dózisa
0	100 mg minden 3. nap
10	100 mg minden 2. nap
20	100 mg naponta
40	150 mg naponta
60	200 mg naponta
80	250 mg naponta
≥100	300 mg naponta

3. táblázat

tottak olyan genetikai markert, amely a Drug Hiperszenzitivitási (DHS) tünetegyüttes kialakulására való hajlamot előre jelzi. Az allopurinollal kapcsolatban is felfedezésre került a HLA-B\*5801, az A\*3303, a Cw\*0302 és a DRB1\*0301 allél, amely szignifikánsan nagyobb gyakorisággal volt detektálható az allopurinol érzékeny betegeknél (5). A hasonló esetek kialakulása elkerülhető lenne, ha az allopurinol beállítása körültekintőbben történe, csökkent vesefunkciók esetén pedig a gyógyszer alkalmazását lehetőség szerint elkerülnénk.

## IRODALOM

1. *Chen I-Hung és mtsai*: Allopurinol-induced severe hypersensitivity with acute renal failure. *Kaohsiung J Med Sci* (2005) 21, 228-32.
2. *Elion G. B. és mtsai*: Renal clearance of oxypurinol, the chief metabolite of allopurinol. *Am J Med* (1968) 45, 69-77.
3. *Gutiérrez-Macías A. és mtsai*: Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* (2005) 331, 623-624.
4. *Hande K. R., Noone R. M., Stone W. J.*: Severe Allopurinol Toxicity. *Am J of Med* (1984) 76, 47-56.
5. *Hung S. I., Chung W. H., Chen Y. T.*: Genetics of severe drug hypersensitivity reactions in Han Chinese. *Drug Hypersensitivity* (2007) 105-114.
6. *Kumar A. és mtsai*: Allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. *BMJ* (1996) 312, 173-174.
7. *Peyrière H. és mtsai*: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Derm* (2006) 155, 422-428.

Érkezett: 2008. IV. 14.

Közlésre elfogadva: 2008. V. 6.

## Az EPIDERMOLYSIS BULLOSA ALAPÍTVÁNY 2007. évi közhasznúsági jelentése

### Az Alapítvány célja:

- ◆ az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, a betegség diagnosztizálása,
- ◆ lehetőségei szerint elősegíti a genetikai feladatokkal is foglalkozó laboratóriumi háttér kiépítését, bővítését, fenntartását és laboratóriumi képzéseket,
- ◆ szakmai utak, szakmai tanfolyamok, az alapítvány dologi beruházásainak finanszírozását.
- ◆ *Orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel – az érintettek és családtagjaik bevonásával – segíti a betegség súlyos szövődésméneinek megelőzését. Ellátja a betegek érdekeinek képviselőit és bevonásukkal illetve családtagjaik bevonásával segíti és támogatja a betegségben szenvedőket.*

2007. évi eredmény	(adatok e Ft-ban)
Összes közhasznú tevékenység bevétele:	1 817
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	2 482

Az alapítványnak köztartozása nincs.

Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

*Az Alapítvány kuratóriuma*

## KÖNYVISMERTETÉS

Ernst G. Jung (Hrsg.):

**KLEINE KULTURGESCHICHTE DER HAUT**

Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007

ISBN-10 3-7985-1757-6

A kultúrtörténethez az orvostörténet is – melyben a bőr jelentős szerepet kap – hozzátartozik. A bőrbetegségeket számos műalkotásban – leginkább festményeken – ábrázolják.

Az Aktuelle Dermatologie-ben jelent meg „Kleine Kulturgeschichte der Haut” című rovat 2004 és 2006 között. Ennek átdolgozott és kibővített terjedelmű változatát kapja kézhez az olvasó. A könyv szerzői között bőrgyógyászt, történészt, archeológust, szociológust, patológust, reumatológust találunk. A 220 oldalas kötet 32 fejezetre oszlik és minden fejezet végén irodalomjegyzék található.

Külön fejezet foglalkozik a bőrbetegeket segítő szentek ábrázolásával rajzokon, festményeken, fa- és elefántcsont-faragványokon megjelenítve őket. Másik fejezet a bőrgyógyászat szempontjából tekint át a meséket, külön hangsúlyt kapnak a Grimm testvérek művei és az 1001 éjszaka meséi. A sclerodermát a görög mondakörből Achilles, míg a német mondakörből Siegfried alakjával („sebezhetetlen”, páncélszerű bőr) hozzák kapcsolatba. A modern képzőművészetben Paul Klee „Ecce” című rajzán (1940) saját arcán ábrázolja a betegség jellegzetes tüneteit. A scabies és vakarózás témakörét részletesen tárgyalja a könyv számos illusztrációval. A különböző bőrdaganatokkal foglalkozó fejezet igen gazdag; a melanoma malignum koponyacsont metastasisait a korai inka kultúrában Peruban, az ókori Egyiptomban észlelt basalsejtnaevus szindrómát és a kozmetikumként használt „ólomfehér” karcinogén hatására egyaránt felöleli.

A „psoriasis – politika – művészet – divat – életminőség” c. fejezet hosszú és színes névsorral kezdődik: Winston Churchill, Art

Garfunkel, Jean Paul Marat, Vladimir Nabokov, Romy Schneider, Sztálin, August Strindberg és John Updike stb. Updike részletesen leírja pikkelysömörének tüneteit és kezelését, beleértve a PUVA terápiát is. A napfény és a nap kultusszal foglalkozó rész a vallásban, irodalomban, képzőművészetben való megjelenésről számol be és beszámol a bőrgyógyászati terápiában való alkalmazásról is. A bőr pigmentációjának kérdésével több fejezet foglalkozik, kitérve a szoktnál világosabb bőrszín megjelenésére a különböző kultúrákban és földrészekben. A tetoválás és az afrikai arc- és hajdiszítések igen látványosan dokumentált fejezetekben szerepelnek. A különböző történelmi korszakokban alkalmazott szépségügyi beavatkozások, valamint a világirodalomban szereplő jellegzetes „hegek” egyaránt ismertetésre kerülnek.

A kötetet 120 – nagyrészt színes – fotó illusztrálja, jól dokumentálva a mondanivalót és bővítve az ismereteket. A könyv olvasása nemcsak bőrgyógyászoknak, hanem minden orvostörténet ill. kultúrtörténet iránt érdeklődő kollégának javasolható.

Ablonczy Éva dr.

Kaufmann D.:

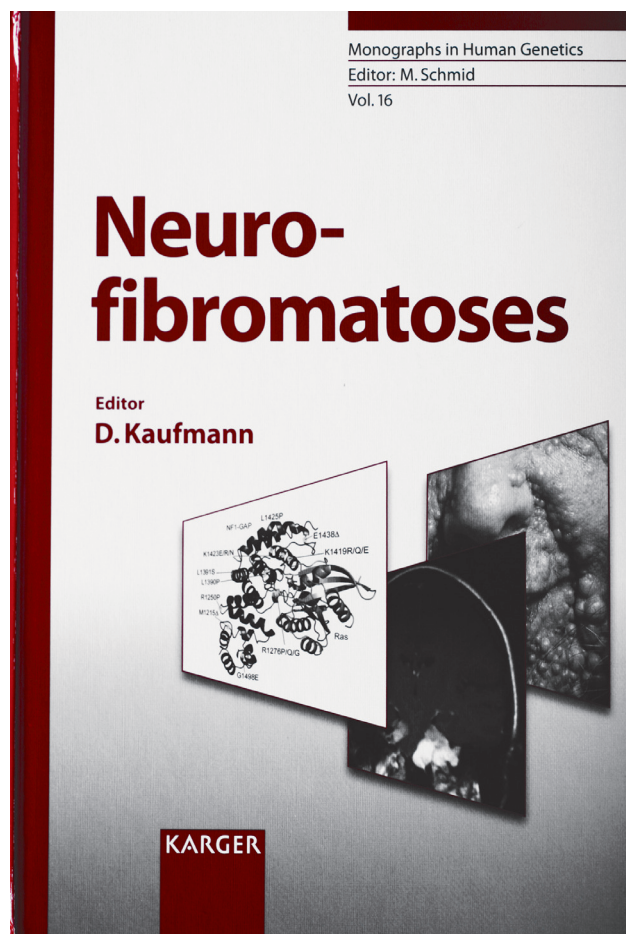
**NEUROFIBROMATOSIS MONOGRAPHS IN HUMAN GENETICS**

Vol.16 2008-05-22

Karger Basel 2008

ISBN 0077-0876

A „Monographs in Human Genetics” 16. köteteként megjelent könyv nemzetközi szerzőgárdája a neurofibromatosis genetikai hátterét, az elmúlt évek kutatási eredményeit foglalja össze. A könyv a legújabb kutatási eredményeken túl a klinikumról ill. a terápiás el-



vekről is számos információt ad. A kötet 14 cikket tartalmaz, az első rész 2 cikke összegzi a betegség típusait, a diagnózis felállításához szükséges kritériumokat, részletezi a terápiás lehetőségeket. A kötet második részében a betegség pathomechanizmusa ismerhető meg. Az eredmények alapján a neurofibromatosis 2 fő típusa (NF1, NF2) mind klinikailag, mind genetikailag külön entitás. I-es típusú neurofibromatosis (vagy Von Recklinghausen betegség) polysystemás neuroectodermális betegség, mely szabálytalan domináns öröklődést mutat. Testszerte a legkülönbözőbb helyeken cutan (vagy subcutan) elhelyezkedésű 2-3 mm átmérőjű bőrszínű vagy barnás-vörös, puha tapintású daganatok jelennek meg. A betegséget auto-

szomalis domináns öröklés jellemzi. NF1 esetén az NF1, NF2 esetén az NF2 tumor szupresszor gén mutációja történik. NF1 gén terméke egy 2818 aminosavból álló protein, a neurofibromin. A fehérje negatív regulátorként működik a ras jelzés transzdukciós útvonalban, így azokban az esetekben, amikor károsodás történik, neurofibromin hiányában tumorok alakulnak ki. II-es típusú neurofibromatosis a nyolcadik agyideg vestibularis (hallóidegi) részének schwannomája. A könyv táblázatai demonstratívak, a fejezetek végén rövid összefoglalók és a legfontosabb irodalmi hivatkozások is segítik a tájékozódást.

*Kaszab Csilla dr.*

## Tisztelettel meghívjuk Önt a Magyar Sebkezelő Társaság XI. Kongresszusára

Helye és ideje: Budapest, 2008. október 30-31.

A Szervező Bizottság vezetői: Prof. Dr. Hunyadi János, Dr. Sugár István

### Fő témák:

1. Prevenció, rehabilitáció  
(moderátor: Dr. Fáy Veronika, Dr. Dénes Zoltán, Dr. Farkas Péter)
2. Technológiai újdonságok (moderátor: Győri András, Hanga Péter)
3. Egyebek (moderátor: Dr. Mészáros Gábor, Dr. Molnár László)

Bővebb információ a technikai szervezőtől kérhető  
(É+L Kft., 1364 Budapest 4., Pf.: 354., Tel./Fax: 313-2027)

E-mail: [el.kft@chello.hu](mailto:el.kft@chello.hu), illetve a <http://www.euuzlet.hu/mstkt/kongresszus>  
elérésű oldalon található.

### **BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

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

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

### **BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

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

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

## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2008

### **MDT és MMKE IX. Kozmetológiai 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. Máttyás: 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  
betegszervezetek

### **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, Danubius 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](http://www.convention.hu)

### **Magyar Dermatológiai Társulat 81. Nagygyűlése**

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

Időpont: 2008. december 11-13.

Szervező: Convention Budapest Kft. Bagdi Károly:  
kbagdi@convention.hu, [www.convention.hu](http://www.convention.hu)

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



ÁNTSZ Laboratórium Kft. Hajdu-Bihar Megyei Mikrobiológiai Laboratórium  
(intézetvezető főorvos: Juhász Ágnes dr.)

## Krónikus recidíváló vaginalis mycosisok kezelésével elért eredményeink

### Our results in treating chronic recurrent vaginal mycoses

HALMY KLÁRA DR. és SERFŐZŐ JÓZSEF DR.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Kilenc éves periódusban *Candida albicans* okozta krónikusan visszatérő vaginalis mycosis betegek hat hónapos triazol (fluconazol, itraconazol) kezelésben részesültek. A fluconazol 76%-os, az itraconazol 84%-os klinikai és mikológiai gyógyulást eredményezett. Azoknál a betegeknél, akik celluláris immunitása csökkent mértékű volt, a kezelés hatására az immunreakciókban javulás következett be.

#### Kulcsszavak:

krónikus recidíváló vaginalis mycosis - triazol hosszú idejű kezelés - immunreakciók

#### SUMMARY

In a nine-year period patients suffering from recurrent vaginal mycosis caused by *Candida albicans* were given six-month treatment of triazole (fluconazole, itraconazole). Fluconazole and itraconazole resulted in clinical and mycological recovery in 76% and 84%, respectively. In patients with decreased cellular immunity, the treatment also resulted in the improvement of immune reactions.

#### Key words:

chronic recurrent vaginal mycosis - long term triazole therapy - immune reactions

A vaginalis mycosisok 5-10%-a krónikus recidíváló vaginalis mycosis (1, 2). A kórformát önálló entitásként is leírják(3). A kórkép jellemzője az évenkénti négy- vagy többszöri kiújulás (1, 2, 4). A gombás betegségre való predisponáló tényezők befolyása mellett az etiológia általánosságban tisztázatlan marad (5). A recidívák többnyire endogén eredetűek, míg a partnertől származó visszafertőződés ritkább (2, 5, 6, 7). A recidívák okait széleskörű – köztük genetikai – vizsgálatokkal fel kell deríteni (8). A kórkép kezelésében a hosszú ideig tartó, szisztémás antimycoticus terápiát részesítik előnyben (9, 10, 11).

A krónikus recidíváló vaginalis mycosis betegek kezelésében a fluconazzal és itraconazzal hosszú idejű terápiát alkalmaztunk. A terápiás eljárások mellett a betegek egyes immunreakcióinak paramétereit is megvizsgáltuk.

#### Betegek és módszerek

1997–2006 között 50 nőt beteget részesítettünk fluconazol vagy itraconazol hosszú idejű, hat hónapig tartó kezelésben. A betegek átlagos életkora 37 év volt. Betegségük átlagosan négy éve állott fenn. A tünetek, így a fluor, a viszketés és az égő érzés évente négyszer, ötször fordultak elő. 32 beteg megelőzőleg belső vagy külső antimycoticus kezelést folytatott. A szexuális partnerek vizsgálata során 39 egyénnél a glans penisről *Candida al-*

*bicans* (*C. albicans*) tenyésztett ki. Predisponáló tényezőként kontraptívum szedéséről 9, hosszabb antibioticus kezelésről 2, 2-es típusú diabetesről egy, Sjögren szindrómáról egy beteg számolt be. A vaginalis mycosis tüneteit a kezelés előtt, és annak befejezését követően értékeltük bakteriális vaginosisos betegek (kontroll) szimptomáinak összehasonlítása alapján (1. táblázat). A betegek váladéktenyésztéseinek eredményeit a (2. táblázat), a széklettenyésztési eredményeket pedig a 3. táblázatban tüntettük fel. A kereskedelmi Fungitesttel végzett rezisztencia vizsgálatokat a 4. táblázat, a Pangramin

Szimptomák	kr. vaginalis mycosis (n = 50)				bakteriális vaginosis (n = 30)	
	Kezelés					
	előtt		után			
	n	%	n	%	n	%
Fluor	31	62	20	40	20	66,6
Hyperaemia, oedema	15	30	–	–	4	13,3
Viszketés	21	42	4	8	16	53,3
Égés érzés, fájdalom	18	36	2	4	–	–

1. táblázat

A betegek és kontrolllok klinikai szimptomái

Törzsek	Kezelés előtt		Kezelés után	
	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	48	96	10	20
<i>Candida tropicalis</i>	1	2		
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	2		
negatív			40	80

2. táblázat

Mikológiai vizsgálatok (n = 50)

*C. albicans* allergennel vizsgált intracutan bőrpróbák eredményeit az 5. táblázat tartalmazza. Limfocitátranszformációs vizsgálatokat Schütt (12) izotópos eljárása szerint végeztünk (1. ábra). A *C. albicans* blasztopórával végzett adherencia vizsgálatok Faergemann szerint (13) történtek (2. ábra). A fagocitózist és *C. albicans* killinget Lehrer és Cline (14), Csató (15) által módosított eljárásával vizsgáltuk (3. és 4. ábra). A vaginalis nyálkahártya szekretórikus IgG és IgA kezelés előtti és utáni értékeinek meghatározása ELISA (16) technikával történt (5. és 6. ábra).

A kezeléseket sémája: fluconazol tartalmú 150 mg-os kapszulát adtunk 25 nőbetegnek hetente egyszer négy héten keresztül. Majd a kezelést kéthetente folytattuk, négyszer ismételve. A betegek ezután a fent említett dózist havonta kapták háromszor megismételve. 25 nőbetegét itraconazol kezelésben részesítettünk. A hét első két napján naponta kétszer 200 mg itraconazol kapszulát kaptak, majd ezt a dózist hat hónapon keresztül megismételték. A vizsgálatok eredményeit statisztikailag a Student féle 1 és 2 mintás 't' próbával teszteltük.

A kezeléseket eredményeinek összehasonlításában a Mann-Whitney féle „U” próbát alkalmaztuk.

### Eredmények és megbeszélés

A vaginalis mycosisok kiváltásában számos predisponáló tényező ismeretes: fogamzásgátlók szedése, a szervezet immunvédekezésének csökkenése, anyagcsere és daganatos megbetegedések, HIV pozitívitas, AIDS betegség, a partner candida fertőzöttsége. Ennek ellenére a kiváltó faktorok többnyire ismeretlenek (5). Kivételt képez az idiopátiás formákban kimutatott genetikai eltérés, amely az epithelsejtek mannánköti receptorainak működési zavarában jut kifejezésre (17). A kórkép hátterében esetenként pszichés tényezők is állhatnak (18). A recidíváló vaginalis mycosisok kórokozója az esetek 80-90%-ában a *C. albicans* (2, 6, 8). A betegeink tenyésztési eredményei szerint a kórokozó szinte kivétel nélkül (96%-ban) a *C. albicans* volt. Más candida fajok mint a *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, és a *C. parapsilosis* ritkábban fordulnak elő (2, 19, 20). A leggyakoribb klinikai szimptomák (pruritus és fluor) a krónikus betegeknél mérsékelt intenzitásúak, mint az akut esetekben. Ugyanez állapítható meg a kontrollként választott bakteriális vaginosisokban is (26). Az alkalmazott kezeléseket kedvezően befolyásolták a betegek panaszait és tüneteit. A székettenyészési vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a betegek 82%-a *C. albicans*-al fertőzött. A bakteriális vaginosisokban ugyanis csak két betegnél volt *C. albicans* pozitív tenyésztési eredmény. A gyógykezelések nagy mértékben (84%-ban) elősegítették a gombamentesség elérését. A gasztrointesztinális traktusból való fertőzés és visszafertőződés lehetősége gyakoribb, mint a partnertől származó fertőzés (2, 5, 6, 7). Ugyanakkor a partnerek glans peniséről vagy a spermából származó pozitív tenyésztési eredményei figyelemreméltóak és antimycoticus kezelést igényelnek (2, 7, 8). A fertőzés, visszafertőzés eredetének megállapítására a genetikai (PCR)

Kórkép	Kezelés előtt				Kezelés után.			
	pozitív		negatív		pozitív		negatív	
	n	%	n	%	n	%	n	%
kr. vaginalis mycosis	41	82	9	18	8	16	42	84
bacterialis vaginosis	2	6,7	28	93,3				

pozitív = *Candida albicans* csíraszám:  $\geq 10^4/g$

3. táblázat

### Székettenyésztés a betegeknél és kontrolloknál

Preparátumok	Kezelés	
	előtt n	után n
5Fc 2	–	–
5Fc 32	–	–
Ab 2	3	3
Ab 8	4	2
McZ 0,5	1	1
McZ 8	2	2
Keto 0,5	8	5
Keto 4	10	3
Itra 0,5	5	6
Itra 4	7	8
Fluco 8	5	6
Fluco 64	5	6
n = rezisztens esetek		

4. táblázat

*Candida albicans* törzsek rezisztencia vizsgálata Fungiteszttel (n = 48)

Reakciók	kr. vaginalis mycosis (n = 50)		bacterialis vaginosis (n = 30)
	kezelés előtt	kezelés után	
azonnali	15 (30%)	5 (10%)	2 (6,7%)
késői	3 (6%)	15 (30%)	8 (26,7%)
negatív	32 (64%)	30 (60%)	20 (66,6%)

5. táblázat

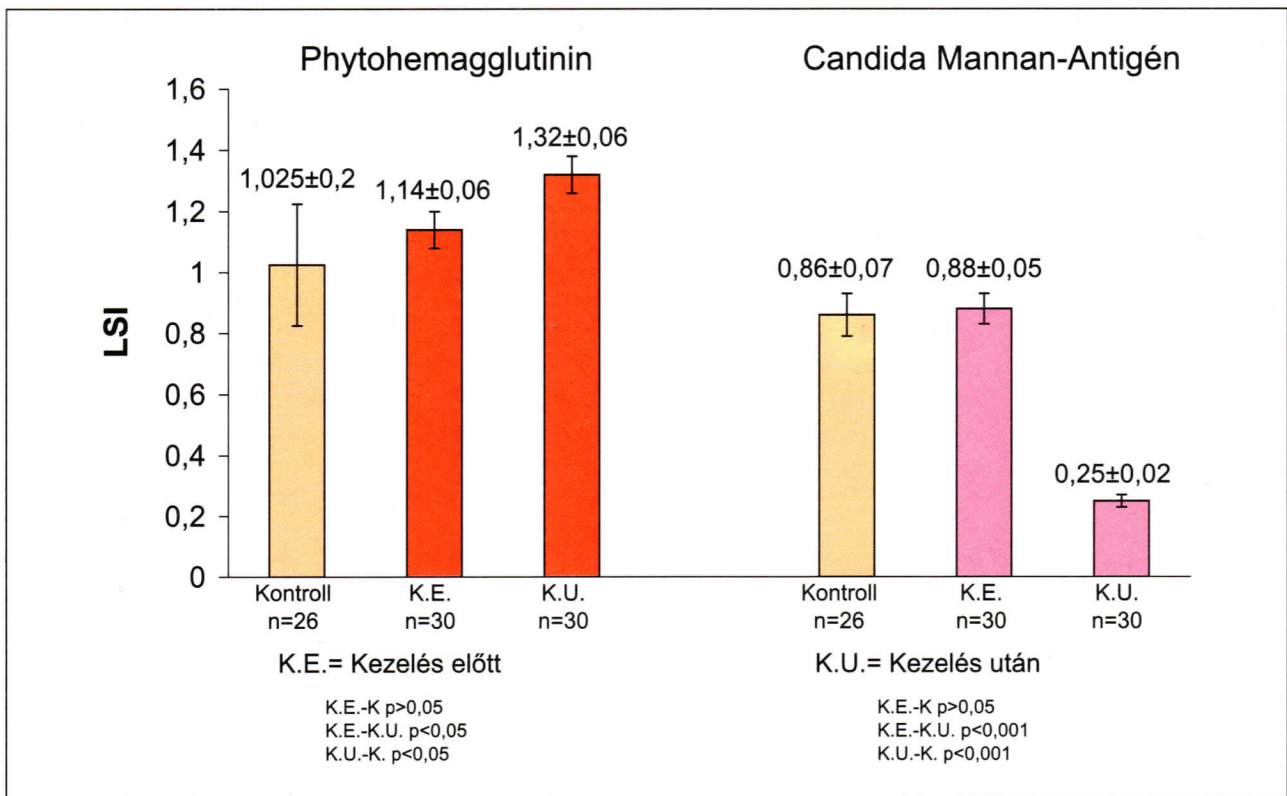
Intrakutan Candidin próbák a betegeknél és kontrolloknál

vizsgálatok alkalmasak (5, 6, 8). Ezek mutattak rá a gyomor-bélcsatorna gyakoribb fertőzésforrásának lehetőségére.

A hosszú idejű kezelés megkezdése előtt és annak folyamán rezisztencia vizsgálatok elvégzése ajánlatos (21). A kezeléseket ugyanis növelik a rezisztens törzsek kialakulásának esélyét. Az azol rezisztencia hajlam a *C. glabrata* és *C. krusei* speciesteknél gyakori (22, 23).

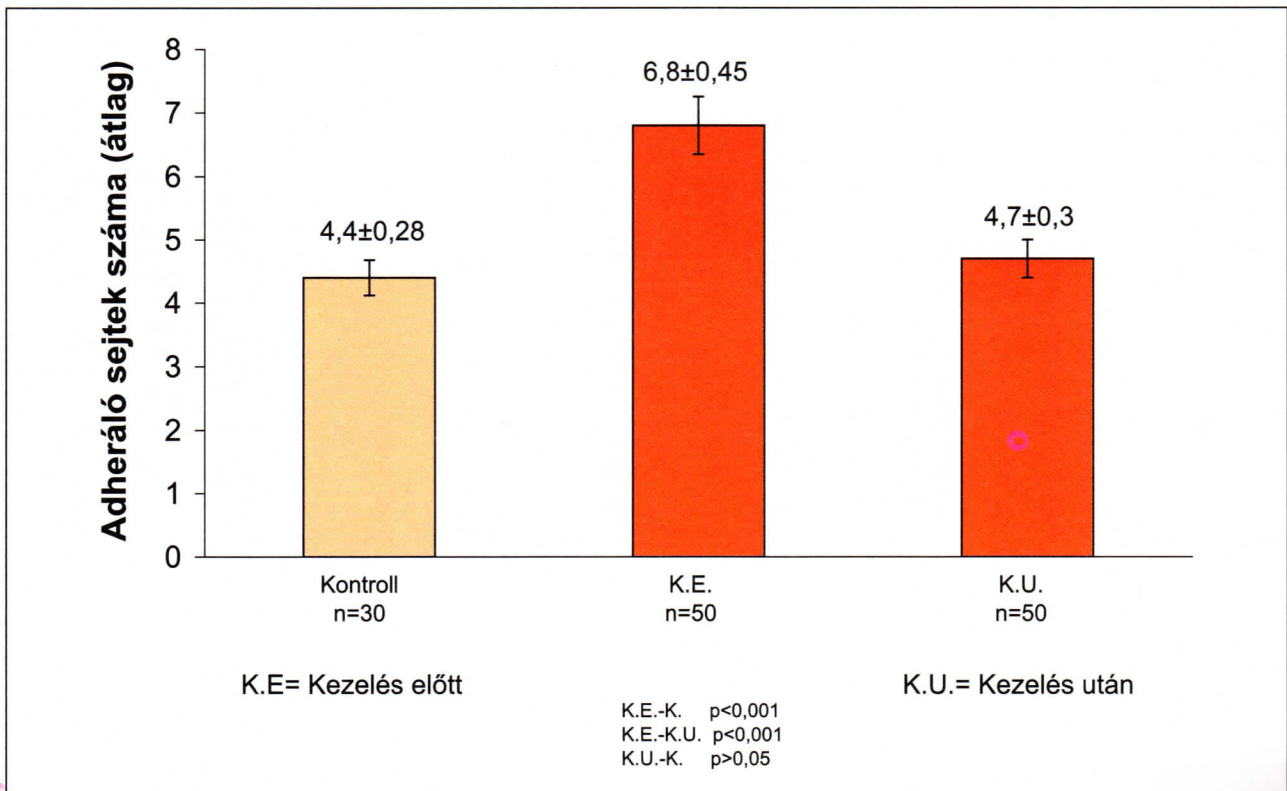
Fungiteszttel végzett vizsgálatainkban a kezelés előtt több rezisztens törzs a ketoconazzal szemben mutatkozott. A kezeléseket befejeztével a fluconazolra és az itraconazolra a rezisztens törzsek száma csak egy-egy esetben növekedett.

A krónikus recidíváló vaginalis mycosisok egyes eseteire jellemző a celluláris immunitás aktivitásának csökkenése. Az intracutan bőrpróbákban negatív vagy azonnali típusú reakciók jelentkeznek (24, 25, 26). A kezeléseket után az azonnali típusú reakciók többnyire késői reakciókba fordulnak, de a negatív allergiás reakciók túl-



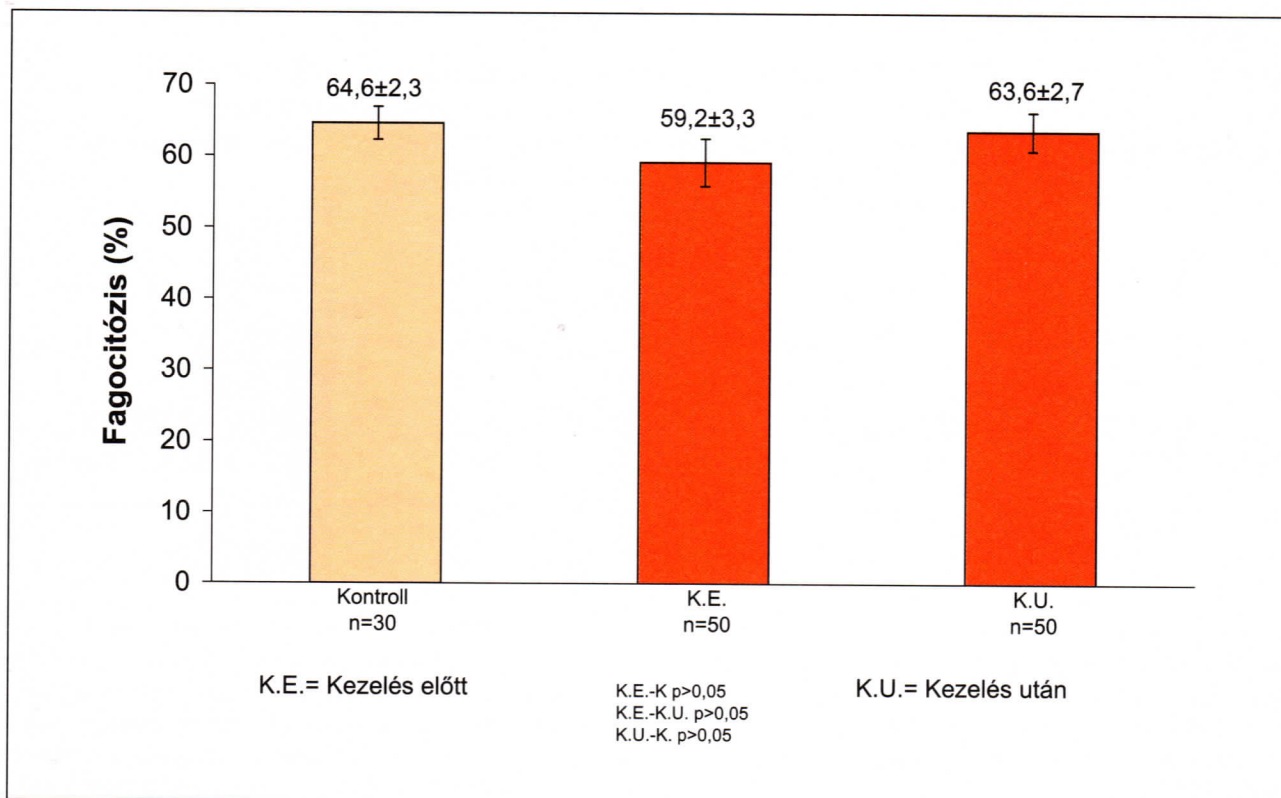
1. ábra

Limfocitstimulációs test (LST) vizsgálatok krónikus recidiváló vaginalis mycosisban és kontrolloknál (bacteriális vaginosis)

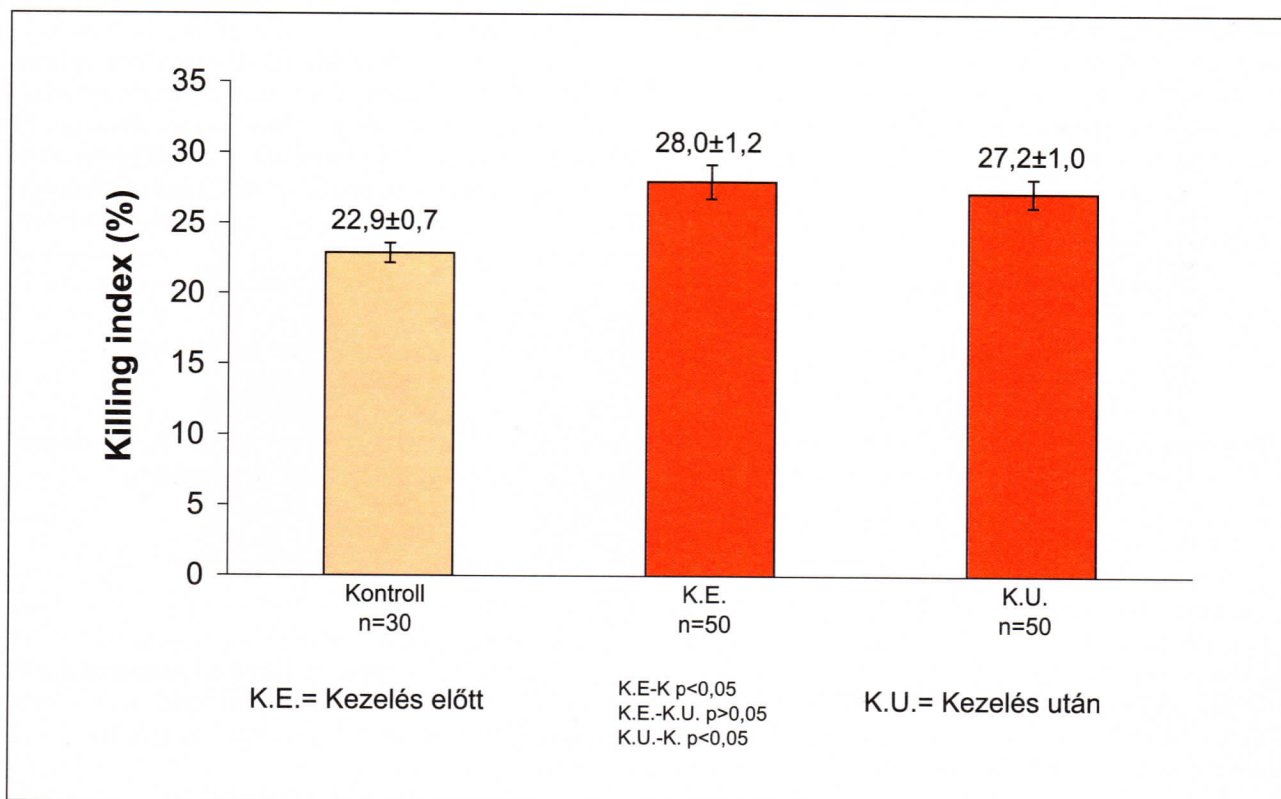


2. ábra

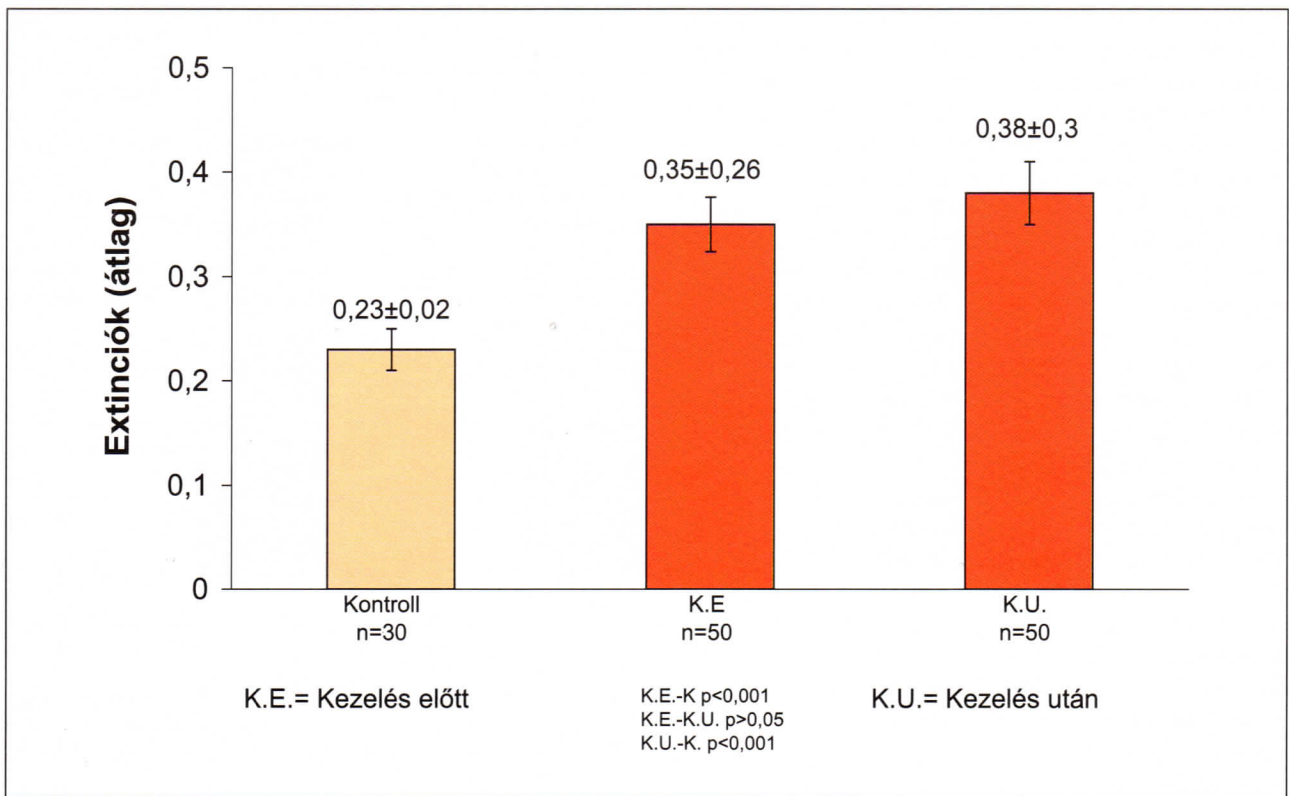
Adherencia vizsgálatok *Candida albicans* blasztospórával krónikus recidiváló vaginalis mycosisban és kontrolloknál



3. ábra  
 Fagocitózis krónikus recidiváló vaginalis mycosisban és kontrolloknál

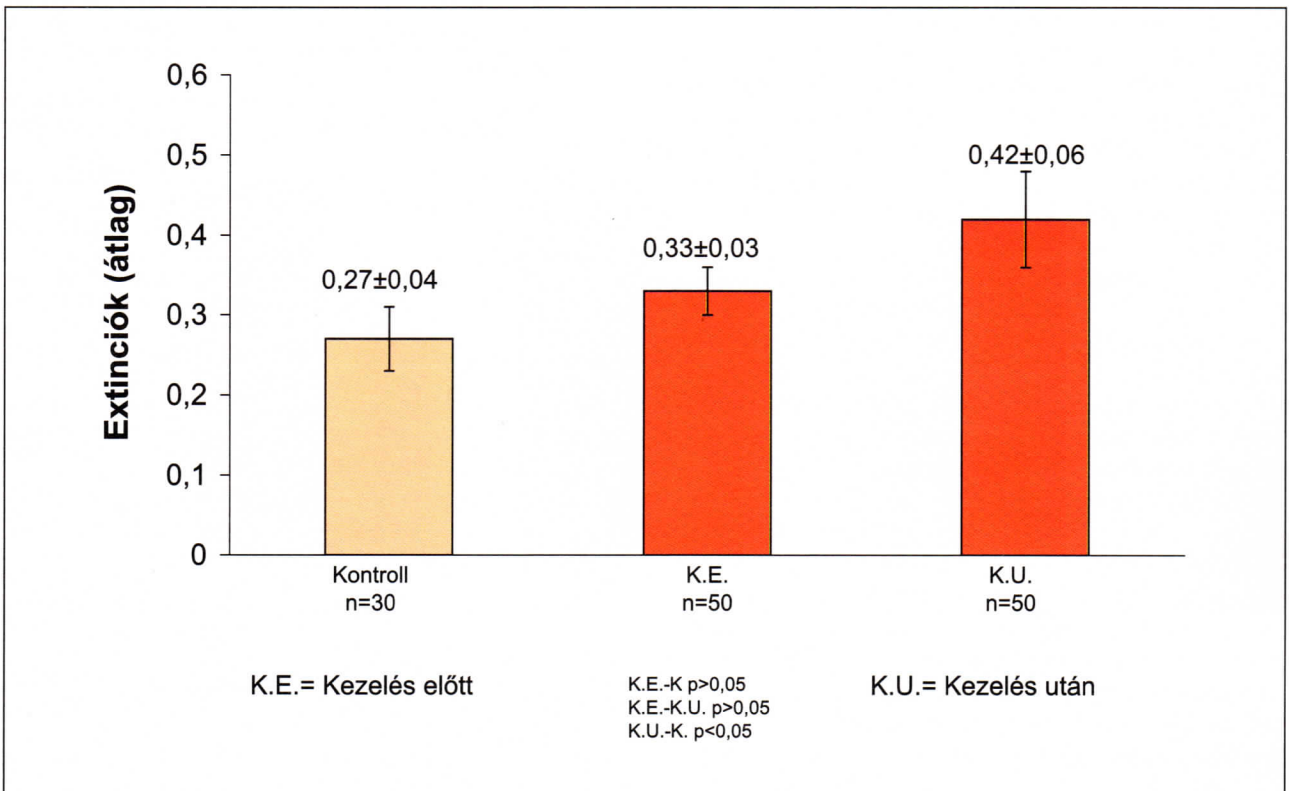


4. ábra  
 Candida albicans killing vizsgálatok krónikus recidiváló vaginalis mycosisban és kontrolloknál



5. ábra

Szekretorikus IgG antitestek krónikus recidiváló vaginalis mycosisban és kontrolloknál (ELISA módszer)



6. ábra

Szekretorikus IgA antitestek krónikus recidiváló vaginalis mycosisban és kontrolloknál (ELISA módszer)

súlyban maradnak. A kezelés hatására a celluláris immunreaktivitás fokozódása a limfociták phytohaemagglutininrel való stimulálhatóságában is megmutatkozik. Az immunreaktivitás a candida mannán antigénre a gombamentesség elérésével párhuzamosan lecsökken (1. ábra). A vaginalis nyálkahártya epithelsejtjei a *C. albicans* blasztospóráit fokozottan adherálják. Az adherencia fontos szerepet játszik a fertőzés kialakulásában és az azt követő invázióban (4, 27). Az antimycoticus kezelésekkel az adherenciakészség mérséklődése vagy megszűnése érhető el. A betegek polymorphonukleáris leukocitáinak (PNL) fagocita és killing tevékenysége a kezelés előtt normális mértékű, amelyeket a kezelések nem befolyásoltak. Ezen megfigyeléseink a korábbi vizsgálatainkkal összhangban vannak (26).

A recidíváló vaginalis mycosisokban a szervezet celluláris immunitásának csökkenése mellett a hüvely nyálkahártya lokális immunitásának gyengülése is előfordul (20, 28, 29). Betegeinknél a nyálkahártya szekretum IgG és IgA értékei kezelés előtt a kontrollra jellemző értékeket mutatnak, a kezelések hatására az IgA érték az immunvédekezés javulásával megnövekszik. A szekretikus immunoglobulinok gátolják az adherenciát és ez által a fertőzés kialakulását (30). Ezzel ellentétben a sarjadzógombából felszabaduló aszpartát proteinázék gátolják a szekretikus antitesteket (31).

A krónikus recidíváló vaginalis mycosisok kezelésére a triazol vegyületek hosszú távú alkalmazását ajánlják (2, 9, 10). Az ilyen kezelésekre a fluconazol és az itraconazol egyaránt alkalmasak. A terápia általában hat hónapig tart, de ezen túlmenő terápiás időtartamok is lehetségesek (11). A hosszú távú kezelés eredményessége mellett azonban számolni kell olyan tényezőkkel, amelyek a gyógyulást hátrányosan befolyásolhatják. Ilyenek a betegek önkéntes kezelés megszakítása, rezisztens kórokozó törzsek kialakulása, valamint mellékhatások fellépése. Betegeink az alkalmazott kezelési módot jól tolerálták, mellékhatás egyetlen esetben sem alakult ki náluk. A fluconazol kezelésre 76%-os, az itraconazolra 84%-os globális (klinikai + mikológiai) gyógyulás következett be. A két kezelés hatásossága között nem volt szignifikáns különbség. Adataink megerősítik azon vélekedéseket (4, 32), miszerint a fluconazol és az itraconazol alkalmazása a krónikus recidíváló vaginalis mycosisok kezelésében azonos értékűnek (80-90%-os effektusúnak) tekinthetők. A kezelések alatt a fluconazol terápia során azonban számolni kell rezisztens törzsek kialakulásával. Ez főként a *C. glabrata* és *C. krusei* kórokozók esetében jelentkezik (23). A betegek kezelése után a rezisztens esetek száma csak egy-egy esetben növekedett meg. A kórforma kezelésének eredményessége tekintetében hangsúlyozni kell, hogy a beteg partnereinek lokális vagy szisztémás antimycotikumokkal való kezelése minden esetben indokolt (2, 7, 8).

### Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a Debreceni Egyetem Izotóp Tanszékének a limfocitatranszformációs vizsgálatok elvégzéséért.

1. Sobel, J. D.: Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am. J. Obstet. Gynecol. (1985) 152, 924-935.
2. Mendling, W. and Seebacher, C.: Guideline vulvovaginal candidosis: guideline of the German Dermatological Society, the German speaking Mycological Society and the working group for infectious and infectimmunology of the German Society. Mycoses (2003) 46, 365-369.
3. Simon Gy. és Széll A.: A krónikus ismétlődő vulvovaginalis candidosis diagnosztikája, differenciál diagnosztikája és kezelése. Bőrgyógyász. Info. (2005) 1/1, 9-14.
4. Ziegler, C., Ganzinger, W. und Söltz-Szöts, J.: Behandlung akuter und rekurrenter Candida Vaginitis mit Fluconazol. Mycoses (1992) 35, (Suppl.1.), 53-57.
5. Mercure, S. és mtsai.: Application of biotyping and DNA typing of *Candida albicans* to the epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis. J. Infect. Dis. (1993) 168, 502-507.
6. Mendling, W. és mtsai.: Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisation bei Frauen mit Vaginal Candidosen. Mycoses (1998) 41, (Suppl.2), 23-25.
7. Gardó, S.: Genitális candidiasis kezelése. Orv. Hetil. (2005) 146, 429-430.
8. Mendling, W. és mtsai.: Strain specificity of women suffering from vaginal candidosis and their partners. Mycoses (2000) 43, 287-292.
9. Dupont, B., Improvisi, I. and Dromez, F.: Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) due to *C. albicans*. Epidemiology and treatment with fluconazol. 14th ISHAM 2000, May 8-12 Buenos Aires. Abstracts, 178.
10. Tietz, H. J. and Mendling, W.: Haut und Vaginalmykosen. Blackwell Berlin 2001.
11. Sobel, J. D.: Individualising treatment of vaginal candidiasis. J. Am. Acad. Dermatol. (1990) 23, 572-576.
12. Schütt, C. és mtsai.: Die H3 -Thymidin-Plattchen Modifikation des Lymphozyten transformationstestes. Acta Biol. Med. Germ. (1978) 37, 1091-1097.
13. Faergemann, J., Aly, R. and Maibach, H. I.: Adherence of *Pityrosporum orbiculare* to human stratum corneum cells. Arch. Dermat. Res. (1983) 275, 246-250.
14. Lehrer, R. I. and Cline, M. J.: Interaction of *Candida albicans* with human leukocytes and serum. J. Bacteriol. (1969) 98, 996-1004.
15. Csató, M. és mtsai.: Polymorphonuclear leukocyte function in psoriasis vulgaris. Dermatol. Mon. Schr. (1983) 169, 238-242.
16. Honbo, S., Jones, H. E. and Artis, W. M.: Chronic dermatophyte infection evaluation of the Ig class-specific antibody response reactive with polysaccharide and peptide antigens derived from *Trichophyton mentagrophytes*. J. Invest. Dermatol. (1984) 82, 287-290.
17. Sobel, J. D.: Recurrent vulvovaginal candidiasis. Mycology Newsletter 1 (2007) 1, 11-12.
18. Meyer, H., Goettlicher, S. and Mendling, W.: Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. Mycoses (2006) 49, 202-209.
19. Urinsak, M. és mtsai.: Clinical and mycological efficacy of single day oral treatment with itraconazole (400 mg) in acute vulvovaginal candidiasis. Mycoses (2004) 47, 422-427.
20. Weissenbacher, E. R., Weissenbacher, T. and Spitzbart, H.: Die Bedeutung der Interleukine und des *Candida*-IgE bei der chronisch rezidivierenden Vulvovaginalcandidose. Mycoses (2004) 47, (Suppl.1), 37-40.
21. Kunzelmann, V. és mtsai.: Voraussetzungen für eine effektive Therapie chronisch rezidivierender Vaginalcandidosen. Mycoses (1996) 39, (Suppl. 1.), 65-72.
22. Hurley, R. and De Louvois, J.: *Candida* vaginitis. Postgrad. Med. J. (1979) 55, 645-647.
23. Czaika, V. és mtsai.: Resistenzbestimmungen bei Erregern chronischer rezidivierender vaginaler Candidosen als Voraussetzung für eine effektive Therapie. Mycoses (2000) 43, (Suppl.2.), 45-50.

24. *Desiree, R. és mtsai.*: Recurrent allergic vulvovaginitis treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am. J. Obstet.* (1990) *162*, 332-336.
25. *Herzog, R. E. and Ansmann, E. B.*: Treatment of vaginal candidosis with fluconazole. *Mycoses* (1989) *32*, 204-208.
26. *Halmy K.*: Összehasonlító vizsgálatok és kezelési eredmények akut és krónikus vulvovaginalis candidiasisban. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2000) *77*, 27-31.
27. *Tomsiková, A., Kotál, L. und Novácková, D.*: Rolle der Adhärenzfähigkeit der *Candida* Arten bei der Pathogenese der vaginalen und oralen Candidosen. *Mykosen* (1987) *30*, 74-78.
28. *Schneider, J. és mtsai.*: Different antibody response against *Candida albicans* cell wall antigens in cervicovaginal secretions of patients with vulvovaginal candidiasis. *Gynecol. Obstet. Invest.* (1990) *30*, 174-177.
29. *Mendling, W. and Koldovsky, U.*: Immunological investigations in vaginal mycoses. *Mycoses* (1996) *39*, 177-183.
30. *Vudhiehamnong, K. Walker, D. M. and Rylei, H. C.*: The effect of secretory immunoglobulin A on the in vitro adherence of the yeast *Candida albicans* to human epithelial cells. *Arch. Oral. Biol.* (1982) *27*, 617-621.
31. *Cotter, Y. and Kawanogh, R.*: Adherence mechanisms of *Candida albicans*. *Br. J. Biomedic. Science* (2000) *57*, 241-249.
32. *Rees, T. and Phillips, R.*: Multicenter comparison of one-day oral therapy with fluconazole or itraconazole in vaginal candidiasis. *Int. J. Gynecol. Obstet.* (1992) *37*, (Suppl. 1), 33-38.

Érkezett: 2008. III. 19.

Közésre elfogadva: 2008. IV. 7.

## Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venereológiai Szemle szerkesztőbizottsága a lap  
2007. évi Nívódíját az alábbi közleményeknek ítélte:

### Legjobb összefoglaló közlemény:

*Remenyik Éva dr., Emri Gabriella dr., Balogh Attila, Varga Viktória dr., Horkay Irén dr.:*  
Ultraibolya fény okozta öregedés. Photoaging  
(83. évf. 2. szám 41-49.)

### Legjobb kazuisztika:

*Sziray Ágnes dr., Vizi MÁrta dr., Mórocz István dr., Károlyi Zsuzsanna dr.:*  
Kézháztak neutrophil dermatosisa  
(83. évf. 5. szám 163-166.)

### Legjobb terápiás munka:

*Herédi Emese dr., Bodnár Edina dr., Schmidt Emese dr., Hunyadi János dr., Szegedi Andrea dr.:*  
Biológiai terápiák psoriasis vulgarisban történő alkalmazása során szerzett tapasztalataink  
(83. évf. 3. szám 97-101.)

### Legjobb kísérletes munka:

Ez évben a szerkesztőbizottság nem javasolja kiadni