

B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI

Szemle

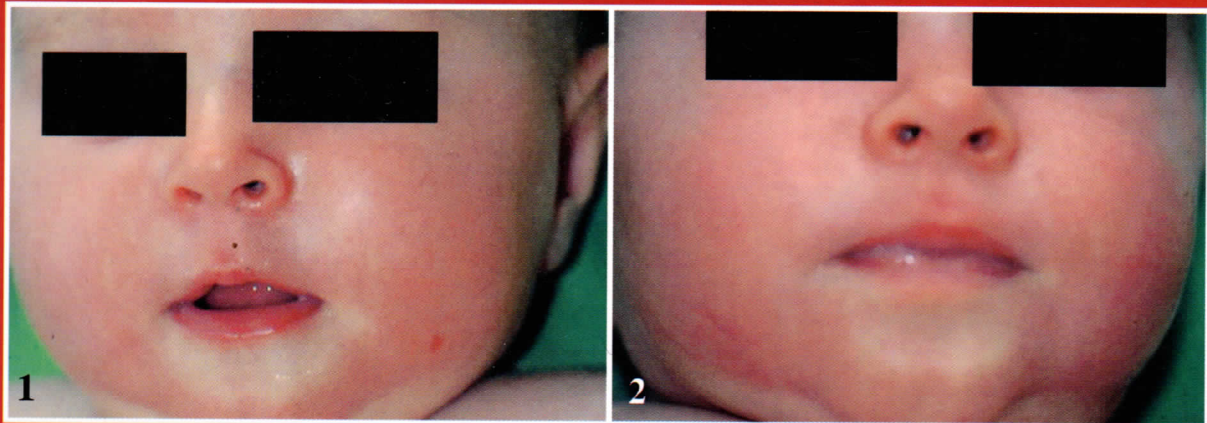
84. ÉVFOLYAM

2008. 4. SZÁM

09 DEC 19

Szabó Ágnes dr., Kádár Krisztina dr., Hársing Judit dr.,
Szalai Zsuzsanna dr.

Neonatalis lupus erythematosus



1. és 2. ábra

Széli részein élénkebb erythemás és infiltrált, diszkrétén hámló arctünetek



3. ábra

Az alsó végtagon hosszanti irányba rendeződött, centrálisan atrophiás plakkok



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. 4. szám

Török László dr.:

Az acne antibiotikus kezelése: régi terápia újabb szempontokkal 103

Pónyai Györgyi dr., Kiss Dorottya, Németh Ilona, Temesvári Erzsébet dr.:

Élelmiszerekkel kapcsolatos adverz reakciók felnőttkori atópiás dermatitisben 108

KAZUISZTIKA

Belső Nóra dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Szegedi Ilona dr., Kapitány Klára dr., Kemény Lajos dr.:

Perioperatív anafilaxiás reakció 117

Bodnár Edina dr., Irinyi Beatrix dr., Bartha Zsolt dr., Hunyadi János dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.:

Psoriasis és gluténszenzitív enteropathia együttes előfordulása 120

Szabó Ágnes dr., Kádár Krisztina dr., Hársing Judit dr., Szalai Zsuzsanna dr.:

Neonatalis lupus erythematosus 124

Könyvismertetés 129

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

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° 4. 2008.

László Török:

Antibiotic treatment of acne: old treatment with new aspects103

Györgyi Pónyai, Dorottya Kiss, Ilona Németh, Erzsébet Temesvári:

Adverse reactions to foods in adulthood atopic dermatitis108

CASE REPORTS

Nóra Belső, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Ilona Szegedi, Klára Kapitány, Lajos Kemény:

Perioperative anaphylaxis117

Edina Bodnár, Beatrix Irinyi, Zsolt Bartha, János Hunyadi, Éva Remenyik, Andrea Szegedi:

Coexistence of psoriasis and coeliac disease120

Ágnes Szabó, Krisztina Kádár, Judit Hársing, Zsuzsanna Szalai:

Neonatal lupus erythematosus124

Book reviews124

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen,
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)¹,
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika,
(igazgató: Zeher Margit dr., egyetemi tanár)²*

Psoriasis és gluténszenzitív enteropathia együttes előfordulása Coexistence of psoriasis and coeliac disease

BODNÁR EDINA DR.¹, IRINYI BEATRIX DR.¹, BARTHA ZSOLT DR.²,
HUNYADI JÁNOS DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy betegükénél súlyos, terápiára nehezen reagáló psoriasis vulgaris háttérben korábban nem diagnosztizált és klinikai tüneteket nem okozó gluténszenzitív enteropathiát (GSE, coeliakia) diagnosztizáltak. A betegség gyakóját más okkal nem magyarázható eozinofília vetette fel. A gluténszenzitív enteropathia gluténmentes diétával történő kezelése után a beteg kiterjedt psoriasisos bőrtünetei minden további terápia nélkül tünetmentesedtek.

Az eset kapcsán a szerzők ismertetik a psoriasis és a gluténszenzitív enteropathia együttes előfordulására vonatkozó irodalmi adatokat.

Kulcsszavak:
**Psoriasis vulgaris -
gluténszenzitív enteropathia**

SUMMARY

In the presented case the authors diagnosed a clinically asymptomatic coeliac disease in a patient with severe psoriasis. An elevated eosinophil cell count raised the possibility of the disease, when other causes were ruled out. After introducing a gluten-free diet, regression of the extensive psoriatic lesions could be observed without any other specific therapy. Current data in the literature on the relationship and coexistence of coeliac disease with psoriasis is also discussed.

Key words:
**Psoriasis vulgaris -
coeliac disease**

A psoriasis vulgaris az európai népesség 1,5-2%-át, a gluténszenzitív enteropathia (GSE) 0,4%-át érinti. A súlyos psoriasisban szenvedő betegek két-háromszor gyakrabban szenvednek kardiovaszkuláris megbetegedésekben, más vizsgálatok pedig bizonyos malignus kórképek, a Crohn betegség és a psoriasis gyakori együttes előfordulásáról számolnak be (21). A GSE gyakran társul extraintesztinális manifesztációkkal, melyek között számos bőrbetegség fordul elő. Egyértelmű kapcsolata van a dermatitis herpetiformis Duhringgal, amely egy a glutén által kiváltott autoimmun kórkép. Ugyancsak gyakoribb társulást lehet kimutatni alopecia areatával, stomatitis aphthosával, Behcet betegséggel, orális lichen planussal és vitiligóval, míg az utóbbi évek esetközlései és irodalmi adatai alapján a coeliakia és a lineáris IgA dermatosis, krónikus urticaria, cutan vasculitis, erythema nodosum, hereditær angioneuroticus oedema között is összefüggést feltételeznek (2). A psoriasis és a GSE közötti kapcsolatra számos irodalmi adat utal, de kapcsolatuk nem egyértelmű. (2, 5, 6, 19, 24).

Esetismertetés

1989-ben született fiatal férfibetegünk anamnézisében macskaszőr és háziporátka érzékenység szerepelt. 2003-ban kezdődtek bőrtünetei. A beteg alacsony növésű, sovány volt, ízületi fájdalmakra nem

panaszkodott. A hajás fejbőrön, homlokon, tarkón, törzsön, végtagokon ujjbegynyitól több tenyérszerű, konfluáló, hiperémiás, néhol exszudatív jellegű, szürkésfehér keratozissal fedett plakkok voltak láthatók. Bőrtüneteit psoriasis vulgarisnak véleményezték, lokális szteroid externákat és UVA fénykezelést alkalmaztak. Mindezek hatására a beteg bőrtünetei csak kisfokú javulást mutattak, ezért 25 mg/nap acitretint (Caps. Neotigason) állítottak be. Két évig szedett Neotigason mellett bőrtünetei továbbra is fennálltak, így 2004 augusztusában 3mg/ttkg/nap cyclosporin A-ra (Caps. Sandimmun Neoral) váltottak. 2005 májusban jelentkezett először a Debreceni Egyetem Bőrklinikáján, ahol progrediáló bőrtünetei (1. ábra) miatt góckutatás történt, mely negatív eredményt adott. A laboreredményekben kissé gyorsult süllyedés és mérsékelt leukocitózis volt észlelhető (1. táblázat).

A súlyos, progrediáló bőrtünetek miatt a Sandimmun Neoral dózisát 4mg/ttkg/napra emeltük a lokális keratolitikus és szteroid externák mellett. Tíz nap után bőrtünetei javultak, a hiperémia csökkent, az infiltráció, a keratózis és a plakkok nedvezése megszűnt.

2006. februárban a fiatal férfibeteg bőrtünetei ismét progrediálni kezdtek, ezért a 4mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott cyclosporin A mellé 20 mg/hét methotrexatot (Tbl. Methotrexat) állítottak be az első ellátó intézetben. Mindezen kezeléseket ellenére 2006. júniusban erythroderma alakult ki, ekkor felvételre került Klinikánkra. Laboreredményeiben mérsékelt anémia, limfocitopénia, eozinofília, beszűkült vesefunkció, emelkedett LDH volt megfigyelhető, a szérum vas érték normál tartomány felett volt (1. táblázat). A laboreredmények (eozinofília és bazofília), az allergiás anamnézis, valamint a látott klinikai kép alapján felmerült atopiás dermatitis vagy pityriasis rubra pilaris lehetősége is. A diagnózis pontosítása céljából biopszia végzését terveztük, így a Sandimmun Neoralt el-

	2005. május	2006. június	2007. november
WE (< 20 mm/h)	27		
Fvs (4,8-10,8 G/l)	10,38	7,14	5,17
Vvt (4,7-6,1 T/l)	4,51	4,19	4,91
Hgb (135-170 g/l)	132	128	159
Thr (150-400 G/l)	310	191	201
Neu (40-74 %)	67,2	47	53,6
Ly (19-41 %)	24	16	34,8
Eo (0,1-5,0 %)	nem történt	34,9	4,3
Vas (10,6-28,3)	nem történt	35,8	37,5
urea (3,6-7,2 mmol/l)	2,8	3,2	3,2
kreatinin (62-106 mmol/l)	43	40	52
LDH (230-460 U/l)	324	480	373
AP (100-280 U/l)	245	294	233
További májenzimek (GOT, GPT, GGT), ionok	norm.tartományban	norm.tartományban	norm.tartományban
gliadin elleni IgA antitest (<35 GAE)		56,6	nem történt
gliadin elleni IgG antitest (<90 GAE)		66,8	nem történt
endomizium elleni IgA antitest		poz.	neg.
endomizium elleni IgG antitest		gy.poz.	neg.
transzglutamináz elleni IgA antitest (<5 U/ml)		86,6	5

1. táblázat
Laboreredmények



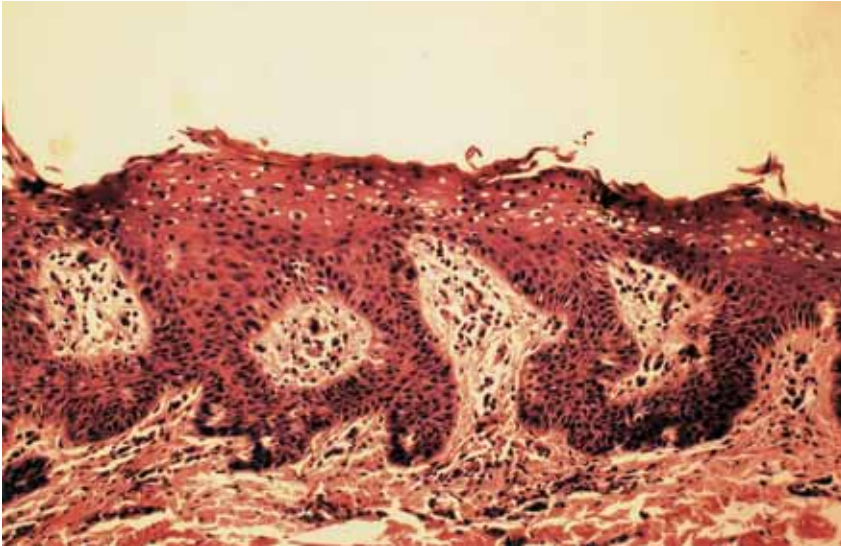
1. ábra
2005. májusi klinikai képek



2. ábra
Gluténmentes diéta mellett a beteg bőrtünetei visszafejlődtek

hagytuk, a Methotrexat dózist 10mg/hétre csökkentettük, a mérsékelt anémia miatt 3mg/hét Folsavat, a viszketés miatt 5mg/nap levocetirizint állítottunk be. Az eozinofília okának tisztázása céljából székleletnyésztést, prick-tesztet, specifikus és össz IgE vizsgálatokat végeztünk. A székleletnyésztés negatív eredményétől függetlenül mebendazol terápiában részesítettük. Az anamnesztikus házipor atka és macskaszőr allergiát prick-teszttel igazolni tudtuk. Specifikus és össz IgE eltérés nélküli volt. Vörös dermografizmust találtunk. Ugyancsak felmerült az eozinofília hátterében GSE, ennek igazolása vagy kizárása céljából immunszerológiai vizsgálatot végeztünk. Az eredmények igazolták a gyanúnkat, a gliadin és transzglutamináz ellenes IgA emelkedett, az endomizium ellenes IgA pozitív, az IgG gyengén pozitív volt (1.táblázat). A coeliakia diagnózisának felállítása céljából kolonoszkópiát végeztünk a Debreceni Egyetem OEC III.sz. Belgyógyászati Klinikán, mely a jejunum nyálkahártyájának atrófiás boholyzatát és kehelysejt hiperpláziát talált (Marsh 3b). A vérvételi eredményekkel és a jejunoszkópiával igazolt GSE miatt a Methotrexatot elhagytuk, a beteg gluténmentes diétára állítottuk, a bőrtünetekre lokális szteroidot alkalmaztunk. A beállított terápia hatására a beteg gyorsan tünetmentesedett, így, mivel gyógyszermentesen nem voltak tünetei, biopsziát nem tudtunk végezni (2.ábra).

A beteg 1 évig tartotta a gluténmentes diétát, mely alatt rendszeresen kontrolláltuk, tünetmentes volt. 2007. novemberben fellángoltak bőrtünetei. A részletes kikérdezéskor beszámolt arról, hogy a gluténmentes diétát felfüggesztette. A testszerte erőteljesen infiltrált, száraz, hámló, hiperémiás bőrtünetek miatt ismét hospitalizáltak. EMA IgA, IgG negatív, transzglutamináz ellenes IgA a normál érték felső határán volt. Bőrbiopsiát végeztünk. A súlyos, kiterjedt bőrtünetekre való tekintettel kezdetben Dapsont, majd ennek hatásatlansága miatt per os Methotrexatot indítottunk 10 mg/hét dózisban, mely a psoriasisos bőrtünetek mellett a coeliakiás bélgyulladásra is hatékony. A MTX mellett lokális visszazsírító kezelést alkalmaztunk, melyek hatására a bőrtünetek két hónap alatt újból teljesen regredáltak, a beteg tünetmentessé vált. A hematoxinilin eozinofil festett szövettani metszet sem a dermatitis herpetiformis Dühringra, sem a psoriasisra nem volt teljes mértékben jellegzetes, azonban egyes elemei (parakeratosis, a str. granulosum hiánya, a dermális papillák megnyúlása és gyulladós sejt infiltrációja) psoriasisra utaltak (3. ábra). Ugyanakkor a direkt immunfluoreszcens kép a dermoepidermális határon granularis IgA pozitívítást igazolt. Jelenleg szigorú gluténmentes diéta mellett heti 7,5mg Methotrexate kezelésben részesül, mely gyógyszert fokozatosan tervezzük leépíteni.



3. ábra

A szövettani képen (100x nagyítás, HE festés) látható a psoriasisra jellemző parakeratosis, a str. granulosum hiánya, a dermalis papillák megnyúlása és gyulladásszerű sejtes infiltrációja

Megbeszélés

A psoriasis az európai országokban a populáció kb. 1,5-2 %-át, a GSE a népesség 0,4 %-át érinti. Mindkét betegség HLA asszociált, a coeliakia a HLA-DQ2 és HLA-DQ8 antigénekkal, a psoriasis vulgaris a HLA-B13, HLA-BW16, HLA-BW17 és a HLA-Cw0602-es antigénekkal áll szoros kapcsolatban. Mind a psoriasis vulgaris, mind a coeliakia legtöbbször a 2-3. életévükben jelentkezik először.

A coeliakia a vékonybél proximális részének diffúz nyálkahártya károsodása, mely a legtöbb tápanyag felszívódási zavarához vezet. Mai vélemények szerint egy exogén antigén, a glutén által kiváltott autoimmun betegség. Az is nyilvánvaló, hogy a glutén eltávolítása az étrendből a betegek többségénél a panaszok megszűnéséhez és a bél gyógyulásához vezet (10).

A glutén bizonyos gabonafélék (búza, árpa, rozs, zab) tárolási fehérje összetevője, mely hiányzik a rizsből és a kukoricából. Valószínűnek tartják, hogy genetikailag fogékony szervezetben a glutén az immunrendszert krónikusan stimulálja, humorális és celluláris gyulladásszerű választ indukál, mely a bélnyálkahártya gyulladáshoz és pusztulásához vezet. A GSE-ban a plazmasejtek IgA és IgG típusú antitesteket termelnek a gliadin (AGA), transzglutamináz (TgA), endomisium (EMA) és reticulín antigének ellen. A szöveti transzglutamináz tűnik a predomináns autoantigénnek a bélben és a bőrben egyaránt (6, 18, 20, 22).

A GSE és a psoriasis összefüggése, valamint a gluténmentes diéta (GFD) hatása a psoriasisos bőrtünetekre nem egyértelműen tisztázott. Egyes szerzők, köztük *Collin és mtsai.* szerint is a publikált asszociáció a coeliakia és a psoriasis között csupán véletlenszerű, mivel mindkét betegség előfordulása gyakori a populációban (6).

Többségben vannak azonban azon szerzők, akik lehetséges patogenetikai kapcsolatot feltételeznek a két betegség között. Ezek alapján három teória látott napvilágot. *Humpert és Montalto* szerint a psoriasisban (9) és coeliakiában (16) is gyakrabban előforduló abnormalis vékonybél permeabilitás lehet a triggerelő faktor. *Mailliard és mtsai* úgy gondolják, hogy a T-sejtek töltene be meghatározó szerepet mind a psoriasis, mind a coeliakia patogenezisében. Ezt bizonyítja, hogy emelkedett T-sejt szám mutatható ki a psoriasisos betegek vérében, dermisében és epidermisében egyaránt. A szerzők szerint coeliakiás betegekben a gliadin indukálhat T-sejt szenzitizációt, és ez játszhat szerepet a psoriasisos léziók kialakulásában (11). A harmadik hipotézis szerint a coeliakiás betegekben a psoriasisos bőrtünetek összefügghetnek a D-vitamin deficienciával, mely jelen lehet mind coeliakiában (4), mind psoriasisban (7, 8).

Ojetti és mtsai azt találták, hogy psoriasisos betegekben a coeliakia gyakrabban fordul elő, esetükben ez 4,34% volt (17). Bizonyos irodalmi adatok szerint a gliadin antitest pozitivitással járó psoriasisos betegekben a GFD javulást eredményez a bőrtünetekben (3, 15, 22, 24). Ezt figyelték meg akkor is, ha az emelkedett AGA pozitivitással nem járt EMA pozitívítás vagy duodenális intraepitheliális limfocitaszám növekedés (12, 14). *Abenavoli* (1) és *Addolorato* (3) egy-egy súlyos psoriasisban szenvedő, konvencionális psoriasis terápiára nem reagáló coeliakiás betegüknél a bőrléziók gyors regresszióját tapasztalták GFD hatására. *Michaelsson és mtsai* 33 AGA pozitív és 6 AGA negatív psoriasisos beteg esetében értékelték a GFD hatását. A 33 AGA pozitív beteg közül kétfelében volt IgA EMA, 15 betegben találtak emelkedett duodenális limfocita számot, bár néhány esetben ez a növekedés csekély mértékű volt. A vizsgálatban 33 beteg közül 30 három hónapon keresztül szigorúan tartotta a gluténmentes diétát, eközben psoriasisos léziók szignifikánsan javultak. Annál a 16 AGA pozitív betegnél, akiknél a duodenum biopszia látszólag normális volt, GFD hatására szignifikáns javulás volt megfigyelhető a bőrtünetekben, míg az AGA negatív betegek bőrtünetei nem javultak. A szerzők konklúzióként kiemelték, hogy a GFD-nak nemcsak azokban a psoriasisos betegekben van pozitív hatása a bőrtünetekre, akiknél emelkedett duodenális limfocita szám volt megfigyelhető, hanem azokban az esetekben is, ahol látszólag normális az epitélium (14).

A psoriasisos betegek között gyakoribb az IgA és/vagy IgG típusú AGA pozitívítás. *Michaelsson és mtsai* ezt 302 beteg esetét elemezve 16%-nak találták, de a 11 IgA AGA pozitív beteg közül csak egyben volt kimutatható reticulín vagy endomisium antitest pozitívítás (13). *Abenavoli és*

mtsai 130 psoriasisos beteget megvizsgálva 3,8%-ban találtak emelkedett IgG-típusú, 8,5%-ban IgA-típusú gliadin ellenes, 7,7%-ban transzglutamináz ellenes IgA antitestet, 2 betegben volt pozitív endomizium antitest, és 3 esetben volt duodenum biopsziával igazolt coeliakia (1). Ezen szerzők azt is megfigyelték, hogy coeliakia asszociált antitestek psoriasisissal történő társulásakor a psoriasis súlyosabb formában jelenik meg, és általában immun-suppresszáns vagy PUVA kezelést igényel, ill. hogy az antitestek szintje összefügg a psoriasis aktivitásával (1). Ugyanezt figyelték meg *Woo és mtsai* is (23).

A fent ismertetett esetünkben a súlyos, terápiára nehezen reagáló psoriasis vulgaris háttérben korábban nem diagnosztizált és klinikai tüneteket nem okozó GSE-t ismertünk fel, mely gluténmentes diéta mellett tünetmentesedett. Véleményünk szerint betegünkben a dermatitis herpetiformis Dühring és a psoriasis vulgaris bőrtünetei együttesen fordultak elő, azonban egymást jelentősen módosítva. Erre utal a psoriasisra jellemző bőrtünetek (hiperémiás plakkok, parakeratotikus hámlás) jelenléte. Ugyanakkor a psoriasisos körömérintettség hiánya, a psoriasisnál jellemző mértéknél fokozottabb viszketés, és az a megfigyelés, hogy a konvencionális antipszoriaticus terápiára a beteg nem reagált megfelelően, felveti valamilyen provokáló faktor jelenlétét. A coeliakia fennállására és ennek következtében kialakult dermatitis herpetiformis Dühringra utalhat a szövettanban látott subepidermális IgA lerakódás, a perifériás vérben kimutatható eosinofília, autoantitestek jelenléte és a bélbiopszia eredménye, ill. a bőrtünetek gluténmentes diétára bekövetkező javulása. Esetünkkel arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy fiatal, szokványos kezelésekre nem reagáló psoriasisos beteg esetén gondolni kell a háttérben meghúzódó, panaszt nem okozó GSE lehetőségére is.

IRODALOM

1. *Abenavoli L. et al.*: Association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol* (2005) *152*(6), 1393-1394.
2. *Abenavoli L. et al.*: Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterology* (2006) *12*(6), 843-852.
3. *Addolorato G. et al.*: Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. *Digestion* (2003) *68*, 9-12.
4. *Cellier C. et al.*: Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* (2000) *355*, 806.
5. *Chalmers R. J. G., Kirby B.*: Gluten and psoriasis. *Br J Dermatol* (2000) *142*, 5-7.
6. *Collin P., Reunala T.*: Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: A guide for dermatologists. *Therapy in practice. Am J Dermatol* (2003) *4*(1), 13-20.
7. *Hein G. et al.*: Studies on psoriatic osteopathy. *Clin Rheumatol* *1991*, 10:13-17.
8. *Holick M. F.*: Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* (2003) *88*, 296-307.
9. *Humbert P. et al.*: Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci* (1991) *2*, 324-326.
10. *Kárpáti S.*: Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* (2004) *34*:83-90.
11. *Mailliard R. B. et al.*: Complementary dendritic cell-activating function of CD8+ and CD4+ T cells: helper role of CD8+ T cells in the development of T helper type 1 responses. *J Exp Med* (2002) *195*, 473-483.
12. *Michaelsson G. et al.*: Increased lymphocytic infiltration in duodenal mucosa from patients with psoriasis and serum IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* (1995) *133*, 896-904.
13. *Michaelsson G. et al.*: Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* (1993) *129*(6), 667-73.
14. *Michaelsson G. et al.*: Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol.* (2000) *142*(1), 44-51.
15. *Michaelsson G. et al.*: Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki-67+ cells in the dermis. *Acta Derm Venereol* (2003) *83*, 425-9.
16. *Montalto M. et al.*: Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease. *Digestion* (2002) *65*, 227-233.
17. *Ojetti V. et al.*: High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol* (2003) *98*, 2574-2575.
18. *Preisz K. et al.*: Immunglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005) *19*, 74-9.
19. *Reunala T., Collin P.*: Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (1997) *136*, 315-18.
20. *Sárdy M. et al.*: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* (2002) *195*, 747-57.
21. *Szegedi A., Kiss F., Gaál János*: Psoriasis napjainkban. *LAM* (2008) *18*(2), 103-110.
22. *Wolters M.*: Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* (2005) *153*(4), 706-714.
23. *Woo W. K. et al.*: Coeliac disease-associated antibodies correlate with psoriasis activity. *Br J Dermatol* (2004) *151*(4), 891-894.
24. *Zone J.*: Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* (2005) 87-91.

Érkezett: 2008. IV. 22.

Közlésre elfogadva: 2008. VI. 9.

*Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét
(vezető főorvos: Török László dr.)*

Az acne antibiotikus kezelése: régi terápia újabb szempontokkal Antibiotic treatment of acne: old treatment with new aspects

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az acne antibiotikus kezelése mintegy 40 évre tekint vissza, amelyet az acne baktérium, a Propionibacterium acnes által kiváltott gyulladás megszüntetésére alapoztak. A dolgozat bemutatja az antibiotikumok újabb megismert nem antibakteriális, gyulladáscsökkentő hatásait és az antibiotikumok szerepét az acne külső és belső kezelésében tekintettel az újabb ajánlásokra. Részletesen foglalkozik az előtérbe kerülő Propionibacterium acnes antibiotikum rezisztenciájával, annak jelentőségével, megelőzésével, ill. csökkentésével. Tekintettel arra, hogy jelenleg és valószínűleg a közeli jövőben sem fogunk rendelkezni újabb biztonságosabb és hatékonyabb kezeléssel, ezért fontos, hogy a mindennapi gyakorlatban az antibiotikus terápia korszerű elvei érvényesüljenek.

Kulcsszavak:

**acne - antibiotikumok hatásmechanizmusai
- kezelési ajánlások - antibiotikum
rezisztencia**

SUMMARY

The antibiotic treatment of acne goes back to some 40 years ago, which was based on curing the inflammation caused by the acne bacterium, Propionibacterium acnes. The article discusses the recently discovered non-antibacterial, anti-inflammatory effects of antibiotics and the role of antibiotics in external and internal treatment of acne in respect of latest recommendations. It deals in details with antibiotic resistance of Propionibacterium acnes, its significance, prevention and reduction. Regarding the fact that we will not likely to have newer safer and more effective anti-acne treatments now and in the near future, it is important to use up-to-date principles in everyday practice.

Key words:

**acne - mechanism of action of antibiotics -
treatment recommendations - antibiotic
resistance**

Az acne a pilosebaceus rendszer krónikus, gyulladásos, recidiváló betegsége, amely a leggyakoribb serdülőkori bőrbetegség, de az újabb felmérések szerint növekszik a postadoleszens formák előfordulása is főleg nőknél. Par excellence pleiomorph dermatosis, amely megjelenését az életkor, a betegség súlyossága és az érintett testtájékok anatómiája és funkciója még tovább színezhethet. Jelentősége, tekintettel az újabb végzett életminőségi vizsgálatokra, komolyabb, mint azt korábban gondoltuk.

Az acne multifaktoriális betegség, amelynek patogenezisében a fokozott sebbum szekréciónak, a follicularis hyperkeratosisnak, a Propionibacterium acnes kolonizációjának, a gyulladásnak és szervezet immunválaszának van szerepe. Terápiájában is ezekre a tényezőkre kell tekintettel lennünk, amely miatt legtöbbször kombinált kezeléseket kell választanunk. Terápiájában az „evidence based” adatok még hiányosak ezért jelenleg nagy részben az „eminence based” adatokra és a klinikai tapasztalatra kell támaszkodnunk. A közleményben a P. acnes patogenetikai szerepének rövid áttekintése után az antibiotikus kezelések újabb aspektusait mutatjuk be.

P. acnes szerepe az acne patogenezisében

A P. acnes fakultatív anaerob, gram pozitív baktérium, amely a bőr normális mikroflórájának a tagja. Az acnés betegek folliculusai, a fokozott faggyúszekréció és az ott lévő follicularis sejtek miatt igen kedvező miliót jelentenek a P. acnes számára, amely a baktérium fokozott kolonizációját eredményezi. A P. acnes által kiváltott gyulladást először a lipáz elmélettel magyarázták. Eszerint a baktérium lipáz enzimje a sebbumban lévő trigliceridekből szabad zsírsavakat állít elő, amelyek irritálják a folliculusok falait és a környező dermist. Később megismertük, hogy a P. acnes kemotaktikus faktorokat, exoenzimeket és más proinflammatorikus molekulákat is elválaszt, amelyek a limfocyták és a neutrophilok folliculusokba való bevándorlását okozzák. Legújabbban fény derült arra is, hogy a P. acnes sejtfa képes a monocyta/makrophag sejtek toll-like 2 receptorjainak aktiválására, amely a gyulladásos reakció molekuláris szinten való magyarázatához járul hozzá. A P. acnes ezen kívül a follicularis keratinocytákat interleukin-1 szekrécióra készíti, amely azok proliferációját okozza és így részt vesz a préklinikai mi-

krocomedo kialakításában is. Szintén új adat az is, amely szerint a *P. acnes* biofilmet, glycocalyx polimert termel a folliculusokban. (Ez a biofilm magyarázhatja meg a *P. acnes* immunogenitását is.) A biofilm, mint ragasztó anyag tehető felelőssé a corneocyták összetapadásáért a folliculusok szájadékában, és az úgynevezett „keratinocytadugó” kialakulásáért. (Korábban a follicularis dugó létrejöttét a corneocyták retenciójára és azok következményes felszaporodására vezették vissza.) A biofilm további jelentőségét abban lehet látni, hogy az nagymértékben képes megnövelni a baktériumok antibiotikumokkal szemben mutatott rezisztenciáját. Így a biofilmben lévő baktériumok már eleve egy természetes antibiotikum rezisztenciával rendelkeznek, amely nem mutatható ki agárlemezen. A biofilm koncepció alaposabb megismerése megváltoztathatja az acne patogeneziséről vallott nézetünket is. Eszerint nem a mikrocomedo a centrális történes acneban, hanem az csak a *P. acnes* biofilm szekréciójának a következménye, amely összetapasztja a corneocytákat az infundibulum szájadékaiban. Elképzelhető az is, hogy a biofilm tulajdonságainak részletes felderítése és annak befolyásolása újabb lehetőségeket teremthet az acne kezelésében is (1, 2, 3).

Antibiotikumok az acne kezelésében

Az acne antibiotikum kezelése több mint 40 évre nyúlik vissza és annak kedvező hatását kezdetben a szer antibakteriális tulajdonságára vezették vissza. Az antibiotikumok gátolják a *P. acnes* növekedését, és ez által gátolják a baktériumok gyulladást mediátorainak szintézisét és azok felszabadulását. A *P. acnes* in vitro számos antibiotikumra érzékeny, de ha orálisan adjuk, csak azok tekinthetők hatásosnak, amelyek eljutnak a folliculusok lipidekben gazdag miliójébe, ahol a *P. acnes* kolonizál. Így elsősorban a lipidoldékony antibiotikumok tekinthetők hatásosnak, mint az első és második generációs tetracyclinek, az erytromycin, és a trimethoprim.

Már korábban is felmerült annak a lehetősége, hogy az antibiotikumok más, nem antibakteriális, egyéb gyulladáscsökkentő hatással is rendelkeznek. Ennek újabb bizonyítékaul az szolgált, hogy a MIC értéknél kisebb orális antibiotikus kezeléssel is terápiás hatást lehet elérni acneban. (2X20 mg/die doxycyclin csökkentette mind a gyulladástos mind a nem gyulladástos leziók számát középsúlyos acnéban, anélkül hogy kimutatható antimikrobiális hatást láttak volna.) Az antibiotikumok nem antibakteriális hatásait elsősorban a tetracyclin származékoknál tanulmányozták részletesebben. Vizsgálatok kimutatták, hogy ezek az antibiotikumok számos olyan biológiai aktivitással rendelkeznek, amelyek érintik a gyulladástos reakciókat, mint a proteolízist, az angiogenezist, az apoptózist és a metálonok kelációját (13). Újabb tanulmányok szerint acneban a baktériumok által kiváltott gyulladástos reakció mellett egyéb gyulladástos mechanizmusok is szerepet kapnak. Vannak olyan szerzők, akik az acnet már sui generis gyulladástos dermatosisnak tartják. A tetracyclinekről kimutatták, hogy gátolják a neutrophil gra-

nulocyták kemotaxisát, a makrophágok funkcióját, a prostaglandinok termelését, valamint a különböző proinflammatorikus cytokinek felszabadulását. Az antibiotikumok enyhe comedolytikus hatással is, rendelkeznek, amely fokozható, ha az antibiotikumot cinkkel vagy benzoylperoxiddal kombináljuk.

Helyi antibiotikus kezelések

A lokális antibiotikus kezelésre leggyakrabban clindamycint és erytromycint használnak különböző kiszerezésekben. Ezek az ágensek csökkentik a *P. acnes* kolonizációját a pilosebaceus ductusokban, de enyhe comedolytikus hatással is rendelkeznek, mivel gátolják a *P. acnes* keratinocytákban kiváltott interleukin-1 termelését. Ezen kívül kis fokú gyulladás gátló hatásuk is van, mivel csökkentik a leukocyták kemotaxisát. Hatásuk kifejlődéséhez 6-8 hétre van szükség. A *P. acnes* fokozódó antibiotikum rezisztenciája miatt a lokális antibiotikumokat ma már nem érdemes monoterápiában alkalmazni, hanem valamilyen rezisztenciát csökkentő ágenssel ajánlatos kombinálni. Erre ma legalkalmasabb szernek a baktericid hatású benzoylperoxid tűnik, de használható az azelainsav is. A legjobb lokális kombinációnak az felel meg, amelynél figyelembe veszik a *P. acnes* kolonizációját, és a készítmény emellett gyulladáscsökkentő, valamint comedolytikus szert is tartalmaz (antibiotikum + benzoylperoxid kombinálása retinoiddal) Kimutatták, hogy ezek a kombinációs készítmények sokkal hatásosabbak, mint az egyes monoterápiák külön-külön.

Orális antibiotikus kezelés

Orális antibiotikumokat középsúlyos és súlyos acneban érdemes alkalmazni, amely rezisztens a helyi kezelésekre, továbbá olyan acneban, amely nagy testfelszínre terjed ki. Hatásuk kifejlődéséhez 4-8 hétre van szükség. Az utóbbi évtizedekben kialakult *P. acnes* antibiotikum rezisztenciája miatt ma elsősorban a tetracyclin származékokat kell orálisan alkalmazni (tetracyclin, doxycyclin, limecyclin és minocyclin). Az acne kezelés irányelveit, beleértve a lokális és az orális antibiotikumok alkalmazását is, először a „Global Alliance to Improve Outcomes in Acne” dolgozta ki (5). Ajánlásainak központi eleme az, hogy a kezelés minél több patogenetikai tényezőre vonatkozzon. Később egy európai szakértői testület tett közzé ajánlásokat. A testület javaslata alapján az antibiotikumok közül azok hatásossága, biztonsága, valamint a farmakokinetikai profilja szerint a második generációs cyclineket kell előnybe részesíteni, így a limecyclint és a doxycyclint. A gyógyszerek dozírozása a következő: limecyclin 300 mg/nap, doxycyclin 100 mg/nap, minocyclin 100 mg/nap, amely súlyos esetekben kétszeresére is emelhető. Az antibiotikumokat legfeljebb 3 hónapig rendeljük. Fontos, hogy antibiotikumot monoterápiában se lokálisan, se orálisan ne alkalmazzunk, hanem mindig kombináljuk őket antibiotikum rezisztenciát csökkentő szerekkel (benzoylperoxid, azelainsav), továbbá a kezelés hatásosságának növelése érdekében lokális retinoiddal (4, 6, 7).

Az összes tetracyclin permanens csont és fog pigmentációt okozhat, és ezért kontraindikáltak terheseknél és 12 évnél fiatalabb gyermekeknél. A tetracyclinek ezen kívül ritkán intracranialis nyomásfokozódást válthatnak ki. A tetracyclinek közül elsősorban a doxycyclin rendelkezik dózistól függő fotoszenzitív tulajdonságokkal. Ezzel szemben a lymecyclin fototoxikus potenciálja alacsony, így használata előnyösebb, főleg a meleg, napsütéses hónapokban. A leghatékonyabb tetracyclin a minocyclin, de számos mellékhatással rendelkezik, hazánkban nem kapható.

Bizonyítékok és költséghatékonyság

Újabban a különböző klinikai beavatkozásoknál és kezeléseknél fontosnak tartják azok hatásosságát a bizonyítékok alapján is elemezni (evidence based medicine, EBM). Az Amerikai Bőrgyógyász Akadémia akne kezelési ajánlásában a helyi kezelések között „A” szintű ajánlással javasolja a helyi antibiotikumokat, a benzoylperoxidot és a retinoidokat. Az orális antibiotikus kezeléseket is „A” szinten ajánlja, mint a középsúlyos és a súlyos, valamint a helyi kezelésekre nem javuló acne standard kezelését (17). Hatásérősség szempontjából a második generációs cyclineket jobbnak tarja, mint az első generációs tetracyclineket. Javasolja az erythromycin adásának korlátozását a rezisztencia problémák miatt azonban terheseknél és gyermekeknél ez a készítmény jön szóba. Gondot jelent az evidence based adatok elemzésénél, hogy többféle EBM adatbázis ismert, az evidencia szintek is különbözők lehetnek és az egyes adatbázisok más és más kezeléseket elemeznek, nem veszik figyelembe az aktuális klinikai tendenciákat és sajnos egymásnak is ellentmondhatnak. Így pl. BMJ Clinical Evidence csak az orális erythromycin hatásosságát tekinti bizonyítottnak, míg a tetracyclineknél a hatásosságot igazoló bizonyítékokat hiányosnak tartja (14). Újabban vizsgálták azt is, hogy melyik a leghatásosabb cyclin származék, de nem találtak elegendő bizonyítékot arra, hogy valamelyik lényegesen hatásosabb lenne (15, 16).

Az acne kezelésében használt szerek közül a legköltséghatékonyság az enyhe és középsúlyos acne esetében a benzoylperoxid. Hatásosságát nem befolyásolja a már eleve meglévő bakteriális rezisztencia. Legköltségesebb szernek a minocyclin bizonyult, de ez a szer számos szisztémás mellékhatással is rendelkezik (11).

Az Európai Gyógyszerügynökség direktívája

Jelentős változás történt az acne kezelés irányelveiben az Európai Gyógyszerügynökség 2003-ban kiadott direktíva miatt. A direktíva szerint az isotretinoin már nem lehet a súlyos acne első választandó kezelése. Az isotretinoint kizárólagosan csak az olyan súlyos acneformákban (nodularis vagy conglobált acne, hegesedésre hajlamos acne) lehet alkalmazni, amely orális antibiotikus és helyi kombinált kezelésre nem mutat megfelelő javulást. Később az európai szakértői testület számos kritikát fogalmazott meg

az ajánlással szemben, javasolva, hogy legalább is bizonyos körülmények mellett lehessen az orális isotretinoint elsőnek választani.

P. acnes antibiotikum rezisztenciája

Vizsgálatok igazolták, hogy az elmúlt 20 évben a P. acnes érzékenysége az antibiotikumokkal szemben (erythromycin, clindamycin, tetracyclinek) jelentősen csökkent. A klinikai relevanciája ennek ma még csak részben tisztázott. A rezisztencia csökkenés lehet a magyarázata annak, hogy egyes szerzők szerint a remisszió lassabban következik be, vagy hosszabb kezelésre van szükség a gyógyuláshoz. (Nehezíti a kérdés tisztázását az antibiotikumok már említett egyéb gyulladáscsökkentő hatása, ill. az hogy legalább is a lokális alkalmazásnál a folliculosokban igen magas lehet az antibiotikum koncentrációja.) A több, mint 40 éve folyó orális és külső antibiotikus kezelésekre „szelektív nyomás” alakult ki, amelynek következtében az érzékeny baktériumok elpusztultak, a rezisztensek pedig túlélnek és szaporodnak. A baktériumok rezisztenciája genetikai mutáció vagy más organizmusoktól szerzett rezisztencia útján jöhet létre. Ez utóbbi úgy alakulhat ki, ha a baktérium egy mobilis genetikai elemet, pl. plazmidot kap egy másik baktérium fajtól. Ezen plazmidok vagy transzpozonok vagy „jumping” gének hatására a baktérium olyan enzimet képes termelni, amely segítségével az antibiotikumot közömbösíteni tudja. A P. acnes vonatkozásában mobilis elemeket rendszeresen nem találtak, a rezisztencia kialakulása riboszomális pont mutációkra vezethető vissza (23S rRNA erythromycin, 16S rRNA tetracyclin) (8, 15).

P. acnes rezisztencia globális szinten

Még 1976-ban Leyden 1000 antibiotikummal kezelt acne beteg közül nem talált antibiotikum rezisztens P. acnest, addig ma az antibiotikum rezisztens P. acnes törzsek megjelentek világszerte (10). Rosszal végzett nemzetközi multicentrikus vizsgálatunkkal kimutattuk, hogy a 16S és a 23S mutáció, amely a P. acnes antibiotikum rezisztenciájával kapcsolatos, megtalálható az egész földön (12). Kimutattuk, hogy legalább 1 antibiotikum rezisztens izolátum előfordulása 51%-tól (Magyarország), 94%-ig terjedhet (Spanyolország). Erythromycinre és clindamycinre észlelt rezisztencia még gyakoribb lett és legnagyobb mértékben Spanyolországban mutatható ki. Ezzel szemben a tetracyclin rezisztencia legmagasabb volt az Egyesült Királyságban (26,4%), míg egyetlen tetracyclin rezisztens izolátumot sem találtunk Magyarországon. Az antibiotikum rezisztens törzsek olyan betegeken is előfordulhatnak, akik korábban még nem kaptak antibiotikum kezelést acnéjukra, sőt a betegek családtagjai között is kimutathatók (18).

A P. acnes antibiotikum rezisztenciájának klinikai jelentősége még nem teljesen tisztázott. Hagyományosan a kórokozók antibiotikum érzékenységét a MIC értékkel, a minimális inhibitoros koncentrációval jellemzik. A meghatározásoknál a különböző testfolyadékokban elérhető,

számított antibiotikum koncentrációt veszik figyelembe. Acne vonatkozásában ennek megadása rendkívül nehéz, mivel az antibiotikumok intrafollicularis koncentrációját nem ismerjük. Másik nehézség, hogy a MIC értékeket vizet milióben vizsgálják, míg a patogén az intrafollicularisan, lipidben gazdag milióben található.

Ajánlások az antibiotikum rezisztencia kialakulásának megelőzésére

Mind a külső, mind a belső antibiotikus kezelésnél ügyelni kell arra, hogy az ne legyen hosszú időtartalmú, ne haladja meg a 3 hónapot. Ha a lokális antibiotikumokat benzoylperoxiddal kombináljuk a kezelésünk hatékonyabb lesz, és megelőzhetjük az antibiotikum rezisztens P. acnes törzsek kialakulását. Ebből a szempontból a BPO és a clindamycin kombinációja igen hatékonyan mondható. Ugyanígy, amennyiben orálisan adunk antibiotikumot, akkor is érdemes rendszeresen vagy intermittálóan külsőleg benzoylperoxidot alkalmazni. Ha a kezelés megismétlése szükséges, használjuk mindig ugyanazt az antibiotikumot, feltéve, ha az hatásos volt. Egy időben orálisan és lokálisan soha ne használjunk különböző antibiotikumokat.

Egyéb mellékhatások és megfigyelések

A hosszantartó antibiotikus kezeléseket eddig elsősorban a vaginális candidiázisra való hajlammal és enterális dysbacteriosissal hozták összefüggésbe. Újabban a felső légúti ill. húgyúti infekció előfordulásának nagyobb rizikóját, a *Streptococcus pyogenes* és a koaguláz negatív staphylococcusok fokozott kolonizációját az oropharynxban kövölték mind orális mind pedig a helyi antibiotikus kezelések során (9). Újabban felmerült a kapcsolat lehetősége a hosszantartó antibiotikus kezelés és a nő emlőrák kialakulásának rizikója között is (20). Ezen felmérések klinikai jelentőségének megítéléséhez, amely szerint a betegnek és a klinikusnak a fokozott infekció rizikó és az antibiotikumok acnéra kifejtett kedvező hatása között kell egyensúlyozni, még további, nagyszámú betegen végzett vizsgálatra van szükség. Mindenesetre az antibiotikumokkal kezelt acnés populáció ideális modellt jelent az antibiotikumok hosszú távú hatásainak tanulmányozására.

Összefoglalás

Az antibiotikumok fontos antibakteriális és antiinflammatorikus tulajdonsággal rendelkeznek, amelyet mind az infekciós, mind pedig a nem infekciós bőrgyógyászati kórképekben, így az acneban is felhasználunk. Az antibiotikum rezisztencia kialakulásának megelőzése, annak nyomon követése rendkívül fontos a hosszú távú antibiotikus kezeléseknél nemcsak acnéban hanem rosaceában is. A rezisztencia megelőzésére a következők ajánlhatók: 1. Csak közép súlyos és súlyos acneban, a külső terápiára nem javuló és a kiterjedt, a törzsre is lokalizálódó formákban használunk orálisan antibiotikumot. 2. Az antibiotikus kezelés ne legyen 3 hónapnál hosszabb. 3. Monoterápiában sem helyileg, sem orális antibiotikumot ne alkalmazunk. 4. Mind a külső, mind a belső antibiotikus kezelést

kombináljuk benzoylperoxiddal. 5. A helyi retinoidok fontos és hatékony alkotórészei mind az iniciális, mind pedig a fenntartó kezeléseknél. Helyi kezeléseknél az antibiotikumokat a benzoylperoxid mellett, a kezelés hatékonyságának növelése céljából kombináljuk helyi retinoiddal is. Az antibiotikumokat nagy odafigyeléssel alkalmazzuk, mivel használatukra az acne kezelésében a közeljövőben is szükségünk lesz, mivel egyelőre más hatásos és biztonságos kezeléssel nem rendelkezünk.

IRODALOM

1. *Bojar, R., Holland K.*: Acne and Propionibacterium Acnes. *Clinics in Dermatology* (2004) 22, 375-379.
2. *Burkhardt, C., Burkhardt N.*: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* (2007) 57, 722-724.
3. *Coenye, T., Peters E., Nelis H.*: Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Research in Microbiology* (2007) 158, 386-392.
4. *Dréno, B. és mtsai*: An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations: *Eur J Dermatol.* (2006) 16, 565-571.
5. *Gollnick, H, Cunliffe W.*: Management of Acne – A Report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Dermatology.* (2003) 49, Suppl. Nr 1.
6. *Katsambas, A., Papakonstantinou A.*: Acne: Systemic Treatment. *Clinics in Dermatology.* (2004) 22, 412-418.
7. *Leyden, J.*: A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* (2003) 49, 200-210.
8. *Leyden, J.*: Clinical Considerations in the Treatment of Acne Vulgaris and Other Inflammatory Skin Disorders: Focus on Antibiotic Resistance. *Cutis,* (2007) 79 (Suppl 6), 9-25.
9. *Margolis, D. J. és mtsai*: Antibiotic Treatment of Acne May Be Associated With Upper Respiratory Tract Infections. *Arch Dermatol.* (2005) 141, 1132-1136.
10. *Oprica, C. és mtsai*: Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe,* (2004) 10, 155-164.
11. *Ozolins, M. és mtsai*: Randomized controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess.* (2005) 9, 1-212.
12. *Ross, J. I.*: Antibiotic resistant acneif. Lessons from Europe. *Brit J Dermatol.* (2003) 148, 467-478.
13. *Sapadin, A. N., Fleischmajer R.*: Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 54, 258-65.
14. *Purdy, S., DeBerker D.*: Acne vulgaris. *Clin. Evid.* (2006) 15, 1-3.
15. *Simonart, T., Dramaix M.*: Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Brit. J. Dermatol.* (2005) 153, 395-403.
16. *Simonart, T., Dramaix, M., De Maertelaert V.*: Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Brit. J. Dermatol.* (2008) 158, 208-216.
17. *Strauss, J. és mtsai*: Guidelines of Care for Acne Vulgaris Management. *JAAD.* (2007) 56, 651-663.
18. *Török L. és mtsai*: Az antibiotikum rezisztens Propionibacterium acnes törzsek előfordulásának vizsgálata acnes betegekben és azok hozzátartozóin. *Bőrgyogy Vener Szle.* (2001) 77, 81-85.
19. *Tan, H. H. és mtsai*: Community-based of acne vulgaris in adolescents in Singapore: *Brit. J. Dermatol.* (2007) 157, 547-551.
20. *Velicer, Chr.*: Antibiotic Use in Relation to the Risk of Breast Cancer. *JAMA.* (2004) 291, 827-835.

Érkezett: 2008. V. 22.

Közlésre elfogadva: 2008. VI. 11.

*Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)*

Élelmiszerekkel kapcsolatos adverz reakciók felnőttkori atópiás dermatitisben

Adverse reactions to foods in adulthood atopic dermatitis

PÓNYAI GYÖRGYI DR., KISS DOROTTYA, NÉMETH ILONA, TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD), ezen belül a felnőttkori forma prevalenciája világszerte emelkedik. A tünetek kialakulásában az ismert provokáló faktorok között az élelmiszerek szerepe (allergia, intolerancia) elsősorban felnőttkorban vitatott. Gyermekkorban az AD tüneteit gyakran az ún. klasszikus élelmiszer allergének váltják ki vagy súlyosbítják. Felnőttek esetében inkább az inhalatív pollenallergénnel keresztreaktáló, illetve a biogén aminosavban gazdag élelmiszerek okoznak bőrállapot rosszabbodást, vagy váltanak ki egyéb adverz reakciókat. Szerzők a SE Bőr- Nemikórtani- és Bőronkológiai Klinika Atópia Szakrendelésén gondozott 200, 18 éven felüli páciens beteganyagának retrospektív analízisével, a nemzetközi irodalmi adatokkal összevetve vizsgálták, hogy mely élelmiszerek és milyen arányban felelősek felnőtt AD betegek körében a bőrtünetek rosszabbodásáért, egyéb tünetegyüttesek kialakulásáért és más adverz reakciók megjelenéséért. Vizsgálatukban a betegek 31%-a jelölt meg valamilyen élelmiszert adverz reakció provokáló tényezőjeként, leggyakrabban tejet, tojást, diót, paradicsomot, mogyorót, almát, kivit, epret, halat és ananászt. A leggyakoribb tünetek orális allergia szindróma (OAS), gastro-intestinalis panaszok, AD tünetek rosszabbodása és urticaria voltak. A bőrtüneteket kiváltó élelmiszerek között kisebb arányban fordultak elő a klasszikus élelmiszer allergének, mint az inhalatív allergénnel keresztreakciót mutató élelmiszerek, melyek többnyire OAS tüneteivel jelentkeztek.

Kulcsszavak:
felnőttkori atópiás dermatitis -
élelmiszer allergének - specifikus IgE -
kontakt szenzibilizáció - orális allergia
szindróma (OAS)

SUMMARY

The prevalence of atopic dermatitis (AD) is increasing worldwide – also among adults. The skin symptoms of atopic children are often triggered or aggravated by so-called classical food allergens. In adult AD patients rather the pollen-associated food allergens and biogen amins-rich foods cause worsening of the skin status, or trigger other adverse reactions. Authors investigated the data of 200 adult patients with retrospective analysis, comparing with the data of the literature. The aim of the study was to investigate what kind of foods are responsible for skin status worsening or for other adverse reactions among adult atopic patients. 31% of patients checked some food as trigger factor of adverse reaction, mostly milk, egg, nut, tomato, hazelnut, apple, kiwi, strawberry, fish, pineapple. The most frequent symptoms were oral allergy syndrom (OAS), gastrointestinal complaints, worsening of atopic skin symptoms and urticaria. The classical food allergens occurred among foods triggered skin symptoms in a smaller proportion than pollen-associated food allergens, which provoked mostly OAS.

Key words:
adulthood atopic dermatitis - food
allergens - specific IgE - contact
sensitization - oral allergy
syndrome (OAS)

Az AD genetikusan meghatározott, környezeti faktorok által provokált, viszketéssel, száraz bőrrrel járó, krónikus bőrbetegség, melynek prevalenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat (1, 12). A felnőttkori AD prevalenciája jelenleg 3-9%, de az atópiás gyermekek felnövéseével egyre több felnőtt esettel kell számolnunk. A genetikai predispozíció kívül az exogén provokáló faktoroknak (élelmiszerek, inhalatív és kontakt allergének, stressz) mind a betegség lefolyásában, mind lokali-

zációjában kiemelkedő szerepe van (1, 18, 23, 27, 30). Az atópiás gyermekek vagy csecsemők 30-40%-ánál az ún. „klasszikus” élelmiszer allergének (tej, tojás, mogyoró, szója) állnak az AD tünetek megjelenésének hátterében (7, 22, 29). Felnőtteknél ezek, mint provokáló faktorok nem jelentősek, körükben sokkal inkább az inhalatív allergénnel keresztreaktáló élelmiszerek, illetve az ún. mediátor-dús élelmiszerek okozhatók az AD tüneteinek fellobbantásáért, illetve egyéb adverz reak-

ciókért (urticariform reakciók, OAS, kontakt urtica) (11, 13, 26, 30).

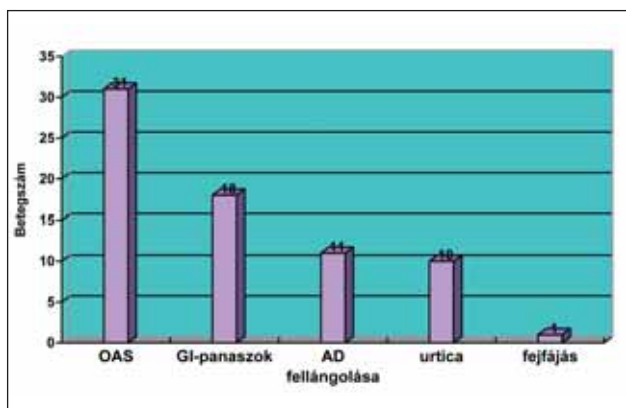
Anyag, módszer

A SE Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Atópia Szakrendelésén kezelt és gondozott 200, 18 éven felüli páciens beteganyagának retrospektív analizisével az élelmiszerekkel kapcsolatos adverz reakciók előfordulását vizsgáltuk. A betegek a Hanifin és Rajka szerinti diagnosztikus kritériumoknak megfeleltek (8, 9, 20, 28). Az anamnézis, személyes beszélgetés és egy kérdőív segítségével derítettünk fényt az élelmiszerek AD tüneteket súlyosbító, vagy egyéb tüneteket provokáló szerepére, melyet a kérdőívben több helyen, különböző megfogalmazásban és szemszögből közelítettünk meg. A betegek gondozásba kerülésükkor, tünetes állapotban, illetve antihisztamin szedése alatt kerültek kivizsgálásra, ezért a Prick tesztek elvégzésétől eltekintettünk és az anamnézissel összhangban a gyanúba vett élelmiszerek, illetve ezek hiányában a velük keresztreakgáló pollenek IgE-szintjét vizsgáltuk. Az össz-IgE vizsgálatok ELISA (Syntron Bioresearch Inc. USA), a specifikus IgE vizsgálatok pedig CLA-MAST (Hitachi Chemical Diagnostics Inc. USA) módszerrel történtek.

Eredmények

A 200 beteg közül 147 nő és 53 férfi, a legfiatalabb beteg 18, a legidősebb 65 éves volt. Nők között az átlagéletkor 27,2 év, férfiak esetében 26,15 év volt. A vizsgált 200 beteg közül 62-en (31%), nők közül 44-en (a nők 32%-a), férfiak közül 18-an (a férfiak 34%-a) számoltak be valamilyen élelmiszerhez köthető adverz reakcióról.

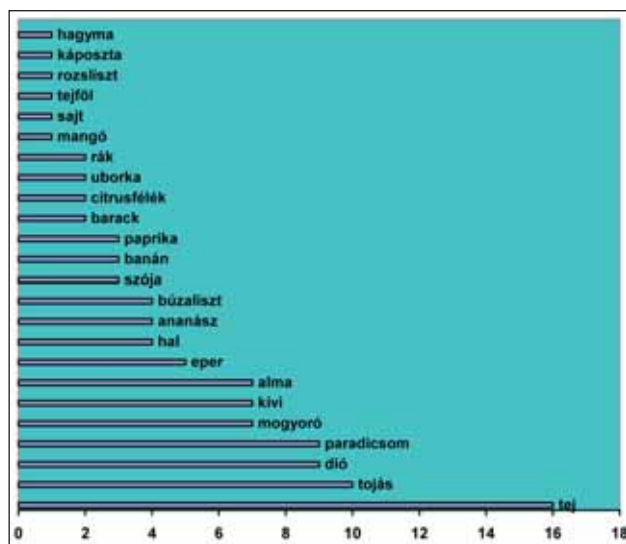
Gyakorisági sorrendben a következő tünetek fordultak elő: OAS 31 betegnél (az adverz reakciót megjelölő 62 beteg 50%-a), gastrointestinális panaszok 18 betegnél (29%), AD tünetek rosszabbodása 11 betegnél (17,7%), urticaria 10 betegnél (16,1%) és fejfájás 1 betegnél (1,6%) (1. ábra). A betegek beszámoltak a tünetek kombinációiról is.



1. ábra

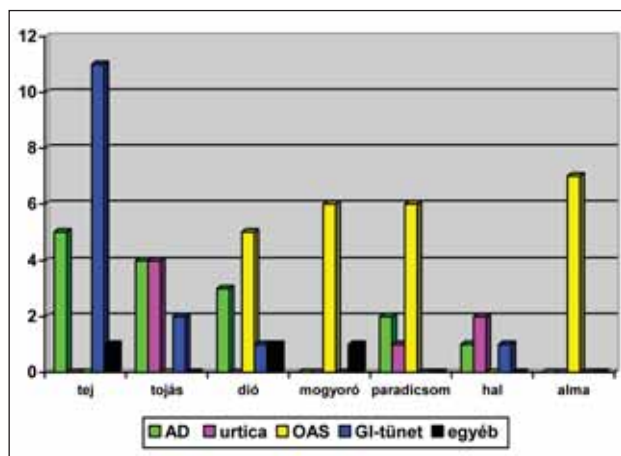
Az élelmiszerek által kiváltott leggyakoribb tünetek betegeinknél (n=62)

A leggyakrabban provokáló faktornak vélt élelmiszerek a következők voltak: tej 62-ből 16 esetben (25,8%), tojás 10 esetben (16,1%), dió, paradicsom 9 esetben (14,5%), mogyoró, alma és kivi 7 esetben (11,3%), eper 5 esetben (8%), hal, búzaliszt, ananász 4 esetben (6,5%), szója, banán, paprika 3 esetben (4,8%), citrusfélék, barack, uborka



2. ábra

Atópiás betegeinknél adverz reakciókat kiváltó leggyakoribb élelmiszerek (n=62)



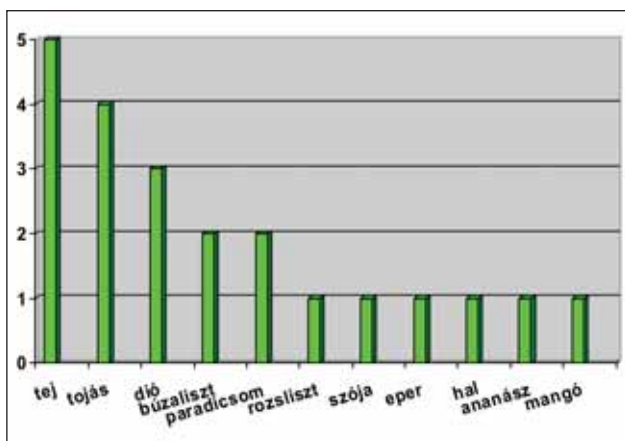
3. ábra

A leggyakoribb élelmiszerek által kiváltott tünetek saját beteganyagunkban (n=62)

és rák 2 esetben (3,2%), mangó, tejföl, sajt, hagyma, káposzta, rozsliszt és Na-benzoát 1 esetben (1,6%) (2., 3. ábra).

Az élelmiszerek által okozott panaszok többségében specifikusak voltak az adott ételre. A tünetek függvényében három csoportra osztottuk a betegeket (1., 3. ábra).

Első csoportba a különböző bőrtüneteket megfigyelő betegeket soroltuk. 11 beteg (az összesen vizsgált 200 beteg 5,5%-a) figyelte meg AD tüneteinek fellángolását, 10 beteg (5%) urticaria megjelenését valamely élelmiszer hatására (volt olyan beteg, aki több élelmiszert is megjelölt). A tojás nyolc betegnél okozott valamilyen bőrtünetet, a tej ötnél, az eper négyenél, a dió, paradicsom, búzaliszt, hal háromnál, rák kettőnél, a rozsliszt, sajt, hagyma, ananász, mangó, szója, káposzta és a Na-benzoát egynél. Egy beteg nemcsak az ételek (tej, tojás, szója, tőkehal) elfogyasztása után figyelte meg bőrtüneteinek rosszabbodását, hanem



4. ábra

Betegeink által leggyakrabban megjelölt, AD tüneteket provokáló élelmiszerek

már a hal érintése is kontakt urticariát provokált kezén. Az AD tünetek fellángolását tekintve provokáló faktorként leggyakrabban a tejet jelölték meg (5 beteg), négy beteg a tojást, három a diót, ketten-ketten a búzalisztet, paradicsomot, egy beteg a rozslisztet, szóját, ananászt, mangót, epret, halat, káposztát és a Na-benzoátot (4. ábra).

Második csoportba a legtöbb beteg (31 a 62-ből, 50%) által megjelölt tünet együttest, az OAS-t soroltuk. A tünetek háttérében alma és kivi 31-ből 7 betegnél, mogyoró, paradicsom 6 betegnél, dió 5 betegnél, ananász, banán, paprika 3 betegnél, citrusfélék, barack, uborka, 2 betegnél és szója 1 betegnél szerepelt.

A harmadik csoportba az egyéb tüneteket (18 betegnél gyomor-bélrendszeri tünetek és 1 betegnél fejfájás) kiváltó ételeket soroltuk: tej 11 betegnél, tojás 2 betegnél, tejföl, búzaliszt, hal, eper, magvak (dió, földimogyoró), szója 1 betegnél okozott tüneteket. A 18 gastrointestinális tünetre panaszkodó beteg közül hárman bizonyítottan laktóz intoleranciában szenvedtek és emellett egy betegnek volt gluténszenzitív enteropathiája. A fejfájásra panaszkodó beteg tünetét eper, magvak (dió, földimogyoró) és tej okozták.

Az élelmiszerek provokáló hatásának további értékeléséhez az első két csoportban a specifikus IgE értékeket vizsgáltuk. Az adott élelmiszerekre mért specifikus IgE 4 osztályba sorolható egy adott panel segítségével (5. ábra).

PRU/l	RAST osztályok	Értékelés
< 0,35	0	nem mérhető
0,35-0,7	1	alacsony
0,7-3,5	2	közepesen emelkedett
3,5-17,5	3	magas
> 17,5	4	nagyon magas

(PRU = Phadebas Rast Unit/liter = kU/l)

5. ábra

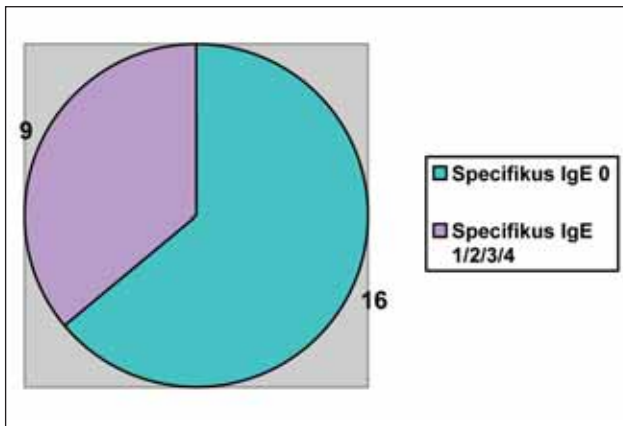
Az allergén specifikus IgE-szint értékelése RAST-egységekben

Mivel ebben a panelben nem szerepel minden, a betegek által provokáló faktorként megnevezett élelmiszer, ezért ezekben az esetekben, amennyiben rendelkezésre állt, az ételekkel keresztreakciót adó inhalatív allergénekre specifikus IgE-értéket vettük figyelembe.

Specifikus IgE-értékek: a bőrtüneteket megfigyelő csoportban 16 betegnél készült specifikus IgE vizsgálat (5 beteg nem egyezett bele a vizsgálatokhoz szükséges vérvételbe). Az össz-IgE érték 7 betegnél volt emelkedett (az IgE-adatakkal rendelkezők 43,8%-ánál volt 0-100 U/ml felett). A tojás 8 beteg anamnézisében szerepelt trigger faktorként, és mind a 8 esetben történt specifikus IgE vizsgálat: 2 esetben igazoltunk tojásra specifikus IgE-antitestet. Tejre 5 vizsgálatból 1 esetben volt az IgE-szint 2-es RAST osztálynak megfelelő mennyiségben. Eper 4 beteg anamnézisében szerepelt provokáló tényezőként, de vizsgálat nem történt, mivel az eper nem szerepel a vizsgált IgE-panelben. 3 beteg anamnézisében szerepelt dió, paradicsom, búzaliszt vagy hal. Dió allergénre specifikus IgE-t vizsgálni nem tudtunk, de a vele keresztreakáló nyírre 1 esetben igazoltuk a specifikus IgE-t, 4-es erősségben. Paradicsomra 3 anamnesztikus adat állt rendelkezésünkre, de specifikus IgE vizsgálat csak 2 esetben történt, melyből 1 betegnél 1-es RAST osztálynak megfelelő mennyiséget igazoltunk. Búzalisztet is hárman jelölték meg bőrtüneteiket provokáló faktorként, közülük két esetben állt rendelkezésünkre IgE-adat, melyek szerint nem volt mérhető specifikus IgE ezen allergénre. A halat megjelölő 3 beteg közül kettőnél történt specifikus IgE vizsgálat és mindkettőben mértünk specifikus IgE-t. Két beteg számolt be rák fogyasztását követően bőrtünetei romlásáról, mivel ez az allergén nem szerepel az IgE-panelben, így vizsgálat sem történt. A fennmaradó, egy-egy esetben előforduló élelmiszerek közül a káposztára, hagymára, ananászra, sajtra in vivo vizsgálat nem áll rendelkezésre. A Na-benzoát nem IgE-mediált reakciót ad. Rozslisztre specifikus IgE-t nem igazoltunk, szójára 4-es RAST osztályba sorolható specifikus IgE-t mértünk, mangóra specifikus IgE vizsgálat nincs, így a vele keresztreakáló fekete ürömrre mért 4-es erősségű specifikus IgE-szint emelhető ki.

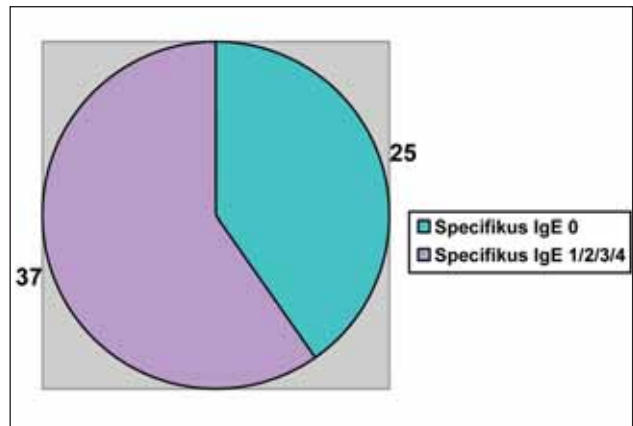
Összefoglalva, a bőrtünetet okozó élelmiszerekre összesen végzett 25 IgE-vizsgálatból 9 esetben mértünk specifikus IgE-t 1-, 2-, 3- illetve 4-es RAST osztálynak megfelelő mennyiségben (6. ábra).

Az OAS tüneteit mutató betegek közül 31-ből 24-en egyeztek bele az IgE-vizsgálatokhoz szükséges vérvételbe. Emelkedett össz. IgE-t (>100 U/ml mennyiséget) 24-ből 10 esetben találtunk. Az anamnézisben legnagyobb számban (7/31) az almát és a kivit említették a betegek. Tüneteik rosszabbodásáért az almát okoló 7 beteg közül 5-en egyeztek bele a vérvételbe. Almára specifikus IgE vizsgálat hiányában az esetleges keresztreaktivitást okozó nyírre mért specifikus IgE emelhető ki, 4 esetben 4-es RAST osztályba sorolható mennyiséggel. Kivi esetében szintén a keresztreaktivitást okozó nyír allergént vizsgáltuk, 7-ből 4 eredmény állt rendelkezésünkre, specifikus IgE jelenléte 1 esetben 3-as erősségben igazolódott. 6 beteg anamnézisében szerepelt provokáló faktorként a mo-



6. ábra

Bőrtüneteket okozó élelmiszerekre összesen végzett specifikus IgE-vizsgálat eredményének megoszlása saját beteganyagunkban (n=25)



7. ábra

OAS-t okozó élelmiszerekre összesen végzett specifikus IgE-vizsgálat eredményének megoszlása saját beteganyagunkban (n= 62)

gyoró és a paradicsom, melyek közül a paradicsomra mért specifikus IgE érték 2 esetben 2-es értéktartományban volt. A paradicsom keresztreaktivitást mutat a parlagfűvel, fekete ürömmel és a csillagpázsittal is. A parlagfűre specifikus IgE 4 esetben volt mérhető, 1-, 2-, 3- és 4-es erősségben. A fekete ürömről specifikus IgE 4 esetben igazolódott, egy-egy esetben 2- ill. 3-, és 2 esetben 4-es erősségben. Végül a csillagpázsitra 2 esetben 3- és 2 esetben 4-es RAST osztálynak megfelelő specifikus IgE-t mértünk. Mogyoróra specifikus IgE 3 betegnél igazolódott, 1 esetben 3-, és 2 esetben 4-es osztálynak megfelelő mennyiségben, míg a keresztreakáló nyírre specifikus IgE 4 esetben 4-es erősségben igazolódott. Öt beteg esetében dió váltotta ki az OAS-t, közülük 4 betegnek volt specifikus IgE vizsgálata, dió in vitro teszt hiányában a keresztreakáló nyír antigénre mért specifikus IgE-t emelhetjük ki, melyet két esetben 4-es erősségben igazoltunk.

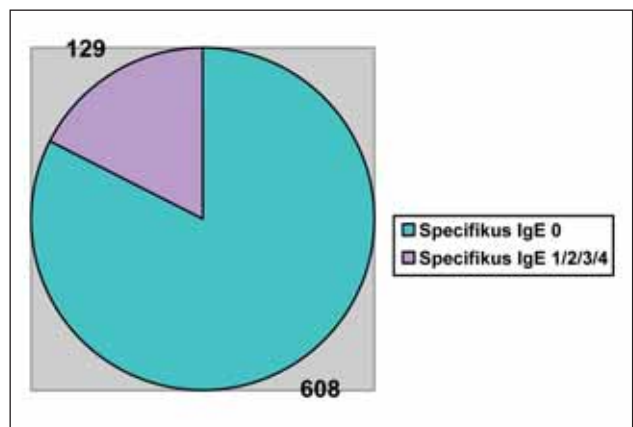
Három betegnél jelentkeztek az OAS tünetei ananász, banán vagy paprika fogyasztását követően. Az ananászra specifikus IgE-t nem tudtuk vizsgálni, a banánnal keresztreaktivitást adó parlagfűre specifikus IgE egy esetben nem volt mérhető és egy esetben szintje 4-es osztályban volt, egy beteg pedig nem egyezett bele a vérévelbe. Paprika-specifikus IgE sem szerepel a panelben, így a vele keresztreakáló fekete ürömről 2 esetben mértünk specifikus IgE-t, melynek szintje 2- és 3-as erősségű volt. Citrusfélék, barack és uborka 2 betegnél szerepeltek az anamnézisben. A citrusfélék és az uborka is a fekete ürömmel adnak keresztreaktivitást, illetve az uborka a parlagfűvel is, így az ezekre mért specifikus IgE-t vizsgáltuk. A citrusféléket említő két beteg nem egyezett bele a vérévelbe, nem állt rendelkezésünkre adat. Az uborkától tünetes betegek esetében a fekete ürömről mért specifikus IgE 2-es és 3-as osztályban volt, parlagfűre specifikus antitestet pedig nem igazoltunk. Barack esetében a vele keresztreakáló nyírre mért specifikus IgE-t vizsgáltuk, mely mindkét esetben 4-es osztályban volt. Végül a csupán 1 betegnél megjelenő, provokáló faktorként megjelölt élelmiszerre, a szójára mért

specifikus IgE-t vizsgáltuk volna, de a beteg nem egyezett bele a vérévelbe.

Eredményeinket összefoglalva megállapítható, hogy az anamnesztikus adatok alapján az OAS-t okozó élelmiszerekre összesen végzett 62 IgE-vizsgálatból 37 esetben mértünk specifikus IgE-t 1-, 2-, 3- illetve 4-es RAST osztálynak megfelelő mennyiségben. Ezek közül 48 specifikus IgE-értéket az adott élelmiszerrel keresztreakáló inhalatív allergénre vizsgáltunk (7. ábra).

A leggyakoribb élelmiszerekre mért specifikus IgE-értékek a kontrollcsoportban: a negatív kontrollcsoportba azokat a betegeket soroltuk, akik nem neveztek meg élelmiszereket az atópiás vagy egyéb bőrtüneteiket provokáló faktorok között, illetve nem figyeltek meg egyéb adverz reakciót ételek elfogyasztásával vagy érintésével kapcsolatban.

A csoportba 138 beteg került, közülük 67 esetben történt IgE-vizsgálat. Az össz-IgE 67-ből 25 esetben (37,3%) volt a normál tartomány felett. A tünetes csoportokban leggyakrabban előforduló élelmiszerek közül a tejre 67-ből 4 esetben (6%), tojásra 2 esetben (3%), dióra és mo-



8. ábra

A negatív kontrollcsoportunkban végzett összes specifikus IgE-vizsgálat eredményének megoszlása (n=737)

gyoróra 3 esetben (4,5%), paradicsomra 2 esetben (3%), halra 4 esetben (6%), szójára 6 esetben (9%) figyeltünk meg 1-, 2-, 3- vagy 4 értéktartományban lévő specifikus IgE-t.

Az élelmiszerekkel keresztreaktivitást mutató inhalatív allergénekre viszonylag magas számban találtunk specifikus IgE-értékeket a kontrollcsoportban: nyírré 67-ből 16 esetben (23,9%), csillagpázsitra 20 esetben (29,9%), fűkeverékre 28 esetben (41,8%), parlagfűre 24 esetben (35,8%) és fekete ürömré 20 esetben (29,9%).

A negatív kontrollcsoportban 608 esetben (82,5%) nem volt mérhető specifikus IgE az adott élelmiszere, és 129 esetben (17,5%) találtunk valamely élelmiszere specifikus IgE-t (8. ábra).

Megbeszélés

Az élelmiszerekkel kapcsolatos adverz reakciók a populáció 20%-ában fordulnak elő, kiváltásukban immunológiai és nem-immunológiai mechanizmusok működnek közre. Az élelmiszerek által kiváltott hatások több csoportba sorolhatók. Az *élelmiszer intolerancia* alatt nem immunológiai eredetű kóros reakciókat értünk, melyek az élelmiszerek vagy összetevőik hatására alakulnak ki, toxikus anyagok, a táplálék farmakológiai összetevői, a szervezet metabolikus zavarai és idioszinkrázia következtében. Az *élelmiszer averzió* pszichés zavar, ami a táplálékkal szemben akkor alakul ki, ha azt a felismerhető formában tartalmazza az élelmiszer (6,13,29).

Az *élelmiszerekkel kapcsolatos valódi allergiás reakciók* képe igen változatos, mind a bőr, mind az általános tüneteket figyelembe véve. A klinikai gyakorlatban az I. típusú IgE mediálta, illetve a IV. típusú, T-lymphocyták által közvetített reakció a leggyakoribb. Az élelmiszer-allergiát IgE-dependens vagy IgE-independens reakciók váltják ki. Leggyakrabban az élelmiszerekben található proteinekkel szemben reagál az immunrendszer adverz módon (4, 16, 26). Az allergéneket osztályozhatjuk: a mogyoró, tojásfehérje, tehéntej az I. osztályba sorolhatók, hő- és saválló glycoproteineket tartalmaznak és a gastrointestinalis traktuson keresztül váltanak ki szisztémás reakciót. A II. osztályba azon élelmiszerek tartoznak (zeller, alma, kivi, narancs), melyek fehérjéi hasonlóak az inhalatív allergének, pollenek proteinjéhez, így keresztreakcióként jelentkezik az allergiás válasz. Ezen allergének hőlabilisak és az általuk kiváltott tünetek a száj körül jelentkeznek, orális allergia szindróma képében (OAS). Ezt a tünetet együttesen a légúti allergénnel keresztreakáló étel elfogyasztása, nyálkahártyához érése váltja ki. Tünetei szájkörnyéki viszketés, zsibbadás, nyálkahártya duzzanat, súlyos esetben oedema, anaphylaxia. Az inhalatív allergénnel leggyakrabban gyümölcsök (alma, narancs, kivi, stb.), zöldségek (zeller, sárgarépa, petrezselyem, stb.) és magvak (földimogyoró, mogyoró, dió) adnak keresztreakciót. A fehérje természetű allergéneket növényi és állati eredetű proteinekre oszthatjuk, az előbbieket még négy alcsoportba sorolhatók: prolamin-, cupin-, profilin- és Bet V I-szuper családokba. Ezen proteinek gyakran mutatnak keresztreakciót élelmiszerek fehérjéivel (19).

Az IgE-közvetített reakciók, melyek a hízósejtek gyors degranulációjával járnak, olyan esetben jellemzőek, mint például a tintahal- vagy a földimogyoró allergia. A citrusfélék IgE-független mechanizmussal váltanak ki allergiás tüneteket, a tehéntej allergiáért viszont sejt-mediált reakció a felelős (4, 13). Egyes növényi non-specifikus lipid transzfer proteinek hőstabilak és szisztémás reakciót válthatnak ki. A növényi élelmiszer allergénekkel ellentétben az állati eredetű allergének (pl. tropomyosin) az autoimmun folyamatokban megfigyelt reakciókhoz hasonló immunválaszt váltanak ki (10). Allergénként viselkedhetnek az élelmiszerekben található adalékanyagok, tartósítószer-ek vagy más aromás anyagok is.

Azokat az élelmiszerek által kiváltott tüneteket, melyek nem kapcsolhatók valamilyen immunreakcióhoz, intoleranciának, pseudoallergiának nevezik. Ezt többnyire az ételekben található hisztamin, triptáz és más proinflammatorikus mediátorok, vasoaktív, magas biogén amin tartalmú anyagok, toxinok, vagy enzimhiány váltják ki. A folyamat mechanizmusa nem teljesen ismert, a hízósejtek aktiválódása bizonyított, a válaszból azonban kimaradnak az immunglobulinok, ezt takarja a pseudoallergiás elnevezés (nem-IgE mediált reakció). A pseudoallergiás reakció klinikailag elsősorban gyomor-bél rendszeri tünetekkel jelentkezik, de létrehozhat akár önállóan is megjelenő bőr vagy légúti tüneteket is: urtica, Quincke oedema, rhinitis, asthma formájában. A tünetek az étkezést követően néhány perccel vagy órával alakulnak ki. (4, 29).

Az élelmiszer allergia klinikai tünetei sokszínűek, egyedi lefolyást mutatnak és függenek a kiváltó allergén típusától, szervezetbe kerülésének módjától. Az anaphylaxia a legveszélyesebb reakció, tünetei széles skálán mozognak: viszketés, urticaria, angiooedema, hányás, hasmenés, légzési nehézség, hypotensio, shock.

Enyhébb esetekben a gyomor-bélrendszeri tünetek általában hasmenés, hányás, hasi fájdalom, görcs formájában jelentkeznek. A bőrtünetek az alapbetegség, bőrtípus függvényében sokszínűek lehetnek az enyhe viszketéstől az OAS-n át a súlyos urticariáig. Élelmiszerek fogyasztásával összefüggésben a bőrön megjelenhet szérumbetegség, vasculitis, kontakt ekzema és atópiás dermatitis. Egyes betegeknek bizonyos élelmiszerekhez (tojás, tej, paradicsom, sajt, hal) kapcsolhatók szimmetrikus kéz ekzema, anogenitális ekzema tünetei. Az élelmiszerek és élelmiszer adalékok bőrrel történő kontaktusa is vezethet azonnali reakcióhoz, kontakt urticát provokálva. Az azonnali kontakt urticariás reakció egyes esetekben ekzemává is alakulhat. Nyers húsok, hal, protein kontakt dermatitist provokálhatnak (16).

Az allergének felkutatását megnehezíti, hogy az élelmiszerekben az adverz reakciót kiváltó anyagok gyakran rejtve vannak. *Anibarro és mtsai.* (2) felnőtt populációban végzett vizsgálataiban a betegek 3,9%-a „rendelkezett” az élelmiszer-allergia diagnózisával. A leggyakoribb rejtett allergének a halakban és kagylókban található *Anisakis simplex* lárvá bizonyult az esetek 45,3%-ában. Ezt követték a mogyorófélék, gyümölcsök, szója, méz, fahéj, különböző fűszerek. Az élelmiszer allergia bizonyítására

több vizsgálati módszer ismert. Kiindulási pont a megfelelő anamnézis, mely fényt deríthet a hajlamosító emésztési eltérésekre (pl. krónikus gastritis), illetve a lehetséges provokációs faktorra. Ezután kerülhet sor az egyes in vitro, illetve in vivo vizsgálatokra. Prick tesztekkel ételiszterekkel friss natív formában (prick by prick), vagy, amennyiben rendelkezésre áll, szabványos allergén extractumok segítségével végeznek. A natív ételiszter Prick teszt anyagai egyes földrajzi régiókban nagy eltérést mutathatnak. Gyógyszerhatás alatt álló (pl. antihisztamin), vagy tünetes betegen Prick teszt nem ajánlott, ilyenkor a spec. IgE vizsgálatok elvégzése javasolt. Atópiásoknál a bőr fokozott reakciókészsége miatt a Prick tesztekben a hamis pozitív, irritatív reakciók esélye is nagyobb. Figyelembe kell venni azt is, hogy a teszt allergénje eltérhet a beteg szervezetében a metabolizáció során kialakuló valódi allergéntől. Az in vitro specifikus IgE vizsgálatok értékelésekor azt is szem előtt kell tartani, hogy specifikus IgE emelkedés klinikai tüneteket nem mutató emberekben is előfordulhat (3, 13, 17, 30).

Az ételiszter allergének vizsgálatában az elméletileg ideális „arany standard” bizonyítási módszer a duplával, placebo-kontrollált ételiszter próba (= DBPCFC). Ezt az anamnézis alapján, az adott ételiszterre mért specifikus IgE pozitívítás vagy pozitív Prick teszt esetén, tünet és gyógyszermentes (antihisztamin, immunoszuppresszív szerek) javasolt elvégezni. Releváns allergia esetén a reakció gyorsan, néhány órán belül jelentkezik és szisztémás is lehet. Érintheti a bőrt, a gastrointestinális rendszert és a légutakat. Ez a módszer csak az I. típusú, IgE-mediált ételiszter-allergiát jelzi, ugyanakkor a különféle adverz tünetek – közöttük bőrtünetek – megjelenése háttérben más, például pseudoallergén mechanizmusok is állhatnak. A DBPCFC-t többféle módon végzik: előfordul naponta egy, vagy néhány órán belül több ételiszter vizsgálata, illetve ugyanannak az ételnek ismételt, több napon keresztül történő adása, egyes ételek provokációja között allergén-mentes napok beiktatásával. A több napig tartó provokációval kapcsolatban valószínűsíthető, hogy objektívebben tudja igazolni a 6-48 óra múltán (tehát késői reakcióként) jelentkező ekzémás bőrtünet provokációt (14, 26, 29, 30). A teszt alkalmazását nehezíti, hogy releváns eredmény és a teszt biztonságos elvégzése csak speciális konyhatechnikával rendelkező intézetben, megfelelő diéta mellett, hospitalizációval és a beteg teljes kooperációjával biztosítható. Problémát jelent az is, hogy a vizsgálatok nagy részében a betegeket csak néhány, vagy maximum 24 óráig obszerválják, a késői reakciók egy része így nem kerül felismerésre. Tekintettel az AD multifaktoriális voltára, az atópiásoknál arra sincs garancia, hogy egy placebo-diéta napon biztosan semmi más nincs hatással a betegek bőrtüneteire. Fontos, hogy bármely teszt segítségével nyert pozitív eredmény csak az anamnézis kritikus elemzésének tükrében értékelhető (13, 26, 29).

Az AD provokáló faktorai közül elsősorban gyermekkorban kiemelkedő az ételiszterek szerepe. Az atópiások gyermekek 30-40%-ában a klasszikus ételiszter allergé-

nek (tej, tojás, búzaliszt, szója) állnak a bőrtünetek romlásának vagy kiújulásának háttérében. Az AD ételiszter-allergiával való társulása két éves kor alatt a leggyakoribb, a tojás- és tej-specifikus IgE magas aránya az életkorral fokozatosan csökken, mutatva az ételiszterek szerepének korral járó csökkenését és a klinikai tolerancia kialakulását. Azonnali típusú allergiás reakció ugyan a későbbi életkorban is kialakulhat különféle ételiszterekre, de az AD tüneteit rontó klasszikus ételiszter allergének előfordulása idősebbek esetében jóval ritkább, mint gyermekeknél és a diétás megszorítás sokszor nem hoz javulást a tünetek lefolyásában. Mivel a felnőtt populációban az ételek ritkán fordulnak elő AD trigger faktoraiként, a provokáló szerepük felderítését célzó vizsgálatok is jóval kisebb számúak, mint gyermekeknél (7, 13, 23, 26).

Barth és mtsai (3) 116 atópiás beteget (98 nő és 28 férfi, 17-62 éves, 35 év átlagéletkorú) vizsgáltak 28 étel AD tüneteket fellobbantó hatásának felderítése céljából. A vizsgálatban részt vevők 92%-a jelzett tünetet valamilyen, többnyire inhalatív allergénnel keresztreakgáló ételiszterre. A betegek saját megfigyelése szerint a tünetek pruritus (80%), OAS (50%), AD fellángolása (48%), gastrointestinális-panaszok (18%), respiratorikus tünetek (17%) és angiooedema (8%) formájában jelentkeztek leggyakrabban. A betegek több mint 20%-a citrusfélések, gyümölcsök, földimogyoró, mogyoró, alma, dió, paradicsom, paprika, hal, kagyló, kivi fogyasztása után vált tünetessé, 25%-uk tüneteket tapasztalt a haltól, ezért azt nem is fogyasztott. *Worm és mtsai (30)* 27, felnőtt atópiás páciensen végzett, ételiszter okozta tünetekkel kapcsolatos vizsgálatokat. Pollenek közül leggyakrabban nyír és fűpollen szenzibilizációt észleltek. A leggyakrabban szenzibilizáló étel allergének, főként az ezekkel keresztreakgáló sárgarépa (8/27), földimogyoró (8/27), szezám (7/27), alma (6/27) és zeller (6/27) voltak. A klasszikus étel allergének (tej, búzaliszt, tojás) a vizsgált populációban csak kis arányban jelentek meg, 27-ből csupán két beteg (7,4%) AD tünetei rosszabbodtak elfogyasztásukat követően. Az össz-IgE emelkedése a vizsgált betegek kétharmadában volt észlelhető, míg 10 esetben ez az érték a normális tartományban maradt. Specifikus IgE-t a leggyakoribb inhalatív allergénekre 22 esetben igazoltak, viszont 27 betegből 20-nál a leggyakoribb ételiszter allergénekre (tej, tojás) nem találtak specifikus IgE emelkedést, mely alátámasztja, hogy ezen ételiszterek allergizáló szerepe felnőttek esetében nem olyan gyakori, mint gyermekek körében. *Werfel (26)* adatai szerint a nyírpollen szenzibilizált felnőtt AD betegek 50-70%-a reagál a nyírpollennel keresztreakciót adó ételiszterekre is. Ezek közül az alma, a mogyoró, a sárgarépa és zeller legtöbbször OAS-t, urticariát, angiooedemát, rhinoconjunctivitist, asthmát vagy éppen anaphylaxiát provokál.

Saját vizsgálatunkban a betegek 31%-a jelölt meg valamilyen ételiszter adverz reakció provokáló tényezőjeként. A leggyakoribb tünetek OAS (az összesen vizsgált 200 beteg 15,5%-a) gastrointestinális panaszok (9%), atópiás bőrtünetek rosszabbodása (5,5%), urticaria (5%) voltak.

Felnőtt AD betegek ugyan a klasszikus élelmiszereket (tej, tojás) említették legnagyobb számban, mint nem tolerált ételeket, de ezek leggyakrabban gyomor-bélrendszeri panaszokat okoztak. Atópiás bőrtüneteinek rosszabbodását 11 beteg, az összesen vizsgált beteg 5,5%-a említette valamely étellel kapcsolatban, űk leggyakrabban a tejet és a tojást jelölték meg provokáló faktorként. A mogyoró és az alma 62-ből 7-7 esetben (11,3%), főleg OAS tüneteit provokálva saját vizsgálatainkban is gyakran szereplő faktorok voltak. Szérum össz-IgE tekintetében a bőrtüneteket megfigyelő betegek 43,8%-ánál, az OAS-t produkáló betegek 41,7%-ánál találtunk normál tartomány feletti értékeket. A bőrtünetes csoport 36%-ában találtunk az adott élelmiszerekre mérhető specifikus IgE értékeket, míg az OAS tüneteit mutató csoport 59,7%-ában bizonyítottunk specifikus IgE-termelődést a kiváltó allergénekre. Az adatokat összevetve megerősíthetjük azt az állítást, hogy felnőttek esetében a bőrtüneteket rontó-, ill. provokáló tényezők között jóval alacsonyabb számban fordulnak elő a gyermekkori AD gyakori étel-trigger faktorai (tej, tojás), mint az inhalatív allergénekkal keresztreakciót mutató élelmiszerek, melyek többnyire OAS tüneteivel jelentkeznek.

Reekers és mtsai (21) 37 felnőtt atópiás beteg közül egy nyírpollenre túlérzékeny alcsoport vizsgálata során megállapították, hogy ezen betegek a nyírpollennel keresztreakáló élelmiszerekre az ekzémás bőrtünetek súlyosbodásával válaszoltak. Olyan atópiásokat vizsgáltak, akik nyírpollenre allergiásak voltak, de élelmiszerekre adott adverz reakció nem szerepelt az anamnézisében. Az élelmiszer vagy nyírpollen specifikus IgE eredményeik alapján ezen betegeket nem lehetett elkülöníteni a nem reagáló betegektől, viszont tünetes bőrükben nyírpollen specifikus T-sejt klónok voltak kimutathatók. Saját beteganyagunkban 21, nyírpollenre nem túlérzékeny, élelmiszerekre bőrtünettel reagáló atópiás közül 3 beteg anamnézisében szerepel a nyírral keresztreakciót adó dió. Közülük csupán egy esetben találtunk mérhető specifikus IgE-t nyírra. Az IgE panelekben 9 betegnél találtunk nyírre-specifikus IgE-t, közülük a dióevéssel összefüggő bőrtüneteket észlelő páciens az egyetlen panaszos. Ezen adatokkal megerősíthetjük a fenti állítást, hogy a specifikus IgE-értékek alapján nem lehet egymástól elkülöníteni a tünetes és tünetmentes betegeket.

Worm és mtsai (29) 50 felnőtt (18-tól 72 éves korig) AD önkéntesen végzett vizsgálatainak eredménye szerint a pseudoallergénekben szegény diéta nagyrészt javulást eredményez az atópiás betegek bőr- és labor-paramétereiben, a pseudoallergénben gazdag diétától pedig rosszabbodnak a betegek bőrtüneteik. Ez a mechanizmus azonban nem az immunológiai alapon nyugvó élelmiszer-allergia provokáló hatását erősíti, hiszen ezen élelmiszerek magas vasoaktív anyag-tartalmuk révén és nem IgE mediált mechanizmussal provokálnak tüneteket. *Veien és mtsai* (25) vizsgálataikat szintén pseudoallergiás reakciót okozó élelmiszerekkel (paradicsom, hal, sajt) végezték 113 felnőtt atópiás betegen. Közülük 49-en mutattak rosszabbodó tüneteket, minimum három alkalommal ezen élelmiszerek

elfogyasztása után. Saját vizsgálatunkban az alábbi arányban szerepelnek pseudoallergiás reakciót kiváltó élelmiszerek: atópiás bőrtüneteik provokáló faktoraként 2-en a paradicsomot, 1 beteg a halat jelölte meg. Urticaria 4 betegnél eper, 2-2 betegnél rák és hal elfogyasztása után jelentkezett. Az OAS tüneteit mutató csoportból 31-ből 6-an a paradicsomot tették felelőssé tüneteik kialakulásáért.

Az, hogy a per os bevitt klasszikus élelmiszer allergének AD bőrtüneteit provokáló szerepe felnőttek esetében jelentéktelen, a sokszor drasztikus diéták elkerülése szempontjából nagyon fontos. Ezek az allergének felnőttkorban a bőrre kerülve különféle kozmetikumok összetevőiként viszont allergizálhatnak. Az ismert allergénitási élelmiszer proteinek tartalmazó bőrápoló vagy kozmetikai termékek atópiás gyermekeknél és felnőtteknél is kontraindikáltak lehetnek. Az élelmiszer allergénekre kialakuló kontakt urticariás válasz ekzémás reakcióba mehet át, így közvetve az atópiás bőrtünetek kialakulását vagy romlását idézi elő a kontaktus helyén vagy airborne-módon más bőrterületen is. Az atópiás bőr barrier funkciójának zavara kedvez ezen anyagok penetrációjának. Az élelmiszerek kontakt provokáló hatása felnőttkorban azért is jelentős, mert a kozmetikumok elsősorban a felnőttkori AD predilekciós helyeire (arc, nyak, kezek) kerülnek (5, 15, 24, 26).

Niinimäki és mtsai (15) a hajkondicionálókban lévő protein hidrolizátumok (PH) allergizáló szerepét vizsgálták 11 fodrász esetében, akik kéz dermatitisben szenvedtek, 2160 légúti allergiában szenvedő betegnél és 28 AD-es páciensnél. A hajkondicionálókban 22 PH fordul elő (a legfontosabbak: kollagén, keratin, elasztin, tej, búza, mandula és selyem), az atópiások esetében egy, kettő vagy három PH hatását vizsgálták Prick teszttel. 12 betegnél jelentkezett pozitív reakció három PH-ra, mindegyikük atópiás nő volt és a hydroxypropil-trimonium hidrolizált kollagénre (CroteinQ) mindannyian reagáltak. Ez a PH egy esetben váltott ki kontakt urticariát kézen, két esetben a fejen és az arcon. *Codreanu és mtsai* (5) több, kozmetikumokban és externákban megtalálható élelmiszer protein-allergén (búza, tojás, zab, tej, mogyoró) AD bőrre kifejtett kontakt szenzibilizáló hatását igazolták. *Yamakawa és mtsai* (31) egy 30 éves atópiás nőnél igazolták a rizs kontakt szenzibilizáló hatását. Az élelmiszer elfogyasztása nem befolyásolta a beteg állapotát, bőrstátuszát. *Sugita és mtsai* (24) egy 23 éves, AD nőbeteg bőrtüneteit vizsgálták a nyers hal (sushi), mint provokáló faktor függvényében. A hallal való kontakt szenzibilizáció a munkahelyi „ártalomként” több éve fennállt, a sushi elfogyasztása után 15 perccel azonban oropharingeális irritáció és faciális angiooedema lépett fel. A később elvégzett klinikai vizsgálatok OAS-t igazoltak.

Vizsgálati anyagunkban is szerepel a 62, élelmiszerekre adverz reakcióval reagáló beteg közül egy nő, aki hal érintése után atópiás bőrtüneteinek rosszabbodását, illetve kontakt urticariát észlelt. Hal, tőkehal, tej, tojás és szója elfogyasztása után is fellángoltak bőrtüneteik, de kontakt szenzibilizációt csupán a hallal kapcsolatban észlelt. A halra specifikus IgE-je 3-as osztályban volt mérhető.

A saját vizsgálatunkba bevont 200 felnőtt AD beteg 31%-a jelölt meg valamilyen élelmiszert adverz reakció provokáló tényezőjeként. A leggyakoribb tünetek OAS (az összesen vizsgált 200 beteg 15,5%-a) gastrointestinalis panaszok (9%), AD tünetek romlása (5,5%) és urticaria (5%) voltak. Eredményeinket az irodalmi adatokkal összevetve megállapítható, hogy saját betegeink ugyan a klasszikus élelmiszereket (tej, tojás) említették legnagyobb számban, de ezek leggyakrabban gyomor-bélrendszeri panaszokat okoztak. AD tüneteinek rosszabbodását 11 beteg (összes beteg 5,5%-a) említette valamely étellel kapcsolatban, ők leggyakrabban a tejet és a tojást jelölték meg provokáló faktorként. A mogyoró és az alma 62-ből 7-7 esetben, főleg OAS-t provokálva, saját vizsgálatainkban is gyakran szereplő ételek voltak. Szérum össz-IgE tekintetében a bőrtüneteket megfigyelő betegek 43,8%-ánál, és az OAS-t produkáló betegek 41,7%-ánál találtunk normál tartomány feletti értékeket. A bőrtünetes csoport vizsgálatának 36%-ában, míg az OAS-csoport vizsgálatának 59,7%-ában bizonyítottunk specifikus IgE-termelődést a kiváltó allergénekre. A specifikus IgE vizsgálatok nem mindig korrelálnak a klinikai tünetekkel, mindig az anamnesztikus adatokkal és a klinikai tünetekkel együtt értékelendők. Az irodalmi adatokkal összhangban saját felnőtt beteganyagunkban is jóval alacsonyabb számban fordulnak elő a gyermekkorú AD gyakori étel-trigger faktorai a bőrtüneteket rontó-, ill. provokáló tényezők között, mint az inhalatív allergénekkal keresztreakciót mutató élelmiszerek, melyek többnyire OAS tüneteivel jelentkeznek.

Az élelmiszer allergének kontakt szenzibilizáló hatását AD-ben irodalmi adatok támasztják alá. Ezek jelentős provokáló faktort jelenthetnek, az AD tünetek romlását okozhatják akkor is, ha az adott élelmiszer elfogyasztása nem is okoz panaszt. Vizsgálati anyagunkban is szerepelt egy beteg, aki hal érintése után AD tüneteinek rosszabbodását, illetve kontakt urticariát észlelt. Mivel az ételekben található allergéneket krémek formájában, „terápiás” céllal is a bőrükre kenhetik a betegek, az egyre bővülő gyógyszer- és kozmetikai ipar termékeinek használata gondos körültekintést igényel az atópiás betegek és orvosok részéről is.

IRODALOM

1. Abramovits W.: Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* (2005) 53, S86-93.
2. Anibarro B., Seoane F. J., Múgica M. V.: Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Invest Allergol Clin Immunol.* (2007) 17 (3), 168-72.
3. Barth G. A., Weigl L., Boeing H. és mtsai: Food intake of patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* (2001) 3, 199-202.
4. Bischoff S. C.: Food allergies. *Curr Treat Options Gastroenterol.* (2007) 10, 34-43.
5. Codreanu F., Morisset M., Cordebar V. és mtsai: Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics. *Allerg Immunol (Paris).* (2006) 38, 126-30.
6. Czirják L. (szerk.): Klinikai immunológia Medicina Könyvkiadó ZRT. Budapest, 2006.
7. Eigemann P. A. és mtsai: Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* (1998) 101, E8.
8. Hanifin J. M., Lobitz W. C.: Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* (1977) 113, 663-70.
9. Hanifin J. M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* (1980) 92, 44-7.
10. Jenkins J. A., Breitender H., Mills E. N.: Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol.* (2007)
11. Leung D. Y. M., Boguniewicz M., Howell MD és mtsai: New insights in atopic dermatitis. *J. Clin Invest* (2004) 113, 651-657.
12. Leung D. Y., Eichenfield L. F., Boguniewicz M.: Atopic dermatitis; in Freedberg IM et al (eds): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, ed 6. New York, McGraw-Hill, (2003) vol 1, pp 1180-1194.
13. Lever R.: The role of food in atopic eczema. *J Am Acad Dermatol.* (2001) 45, 57-60.
14. Nékám K.: Táplálékallergiák. *Hippocrates* (2002) 3, 152-155.
15. Niinimäki A., Niinimäki M., Makinen-Kiljunen S. és mtsai: Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. *Allergy.* (1998) 53, 1078-82.
16. Nowak-Węgrzyn A.: Food allergy to proteins. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* (2007) 59, 17-31.
17. Ortolani C., Spano M., Pastorello E. A. és mtsai: Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J. Allergy Clin Immunol* (1989) 83, 683-690.
18. Pónyai Gy., Temesvári E., Kárpáti S.: Atópiás dermatitis felnőttkorban: epidemiológia, klinikai jellemzők, provokáló és prognosztikai faktorok. *OH.* (2007) 148, 21-26.
19. Radauer C., Breitender H.: Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* (2007) 120, 518-25.
20. Rajka G.: The clinical aspects of atopic dermatitis. *Atopic Dermatitis.* W.B. Saunders: London, (1975) 4-35.
21. Reekers R., Busche M., Wittmann M. és mtsai: Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol.* (1999) 104, 466-72.
22. Sampson H. A.: Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* (1999) 103, 717.
23. Schneider I., Sebők B.: Atópiás dermatitis. Medicina Könyvkiadó ZRT. Budapest, (2005)
24. Sugita K., Kabashima K., Nakashima D. és mtsai: Oral allergy syndrome caused by raw fish in a Japanese sushi bar worker. *Contact Dermatitis.* (2007) 56, 369-70.
25. Veien N. K., Hattel T., Justesen O. és mtsai: Dermatitis induced or aggravated by selected foodstuff. *Acta Derm Venereol.* (1987) 67, 133-8.
26. Werfel T., Breuer K.: Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2004) 4, 379-385.
27. Wheatley L. M., Platts-Mills T. A. E.: Role of inhalant allergens in atopic dermatitis, in *Allergic Skin Disease: A Multidisciplinary Approach*, edited by D.Y.M. Leung, M.W. Greaves. New York, Marcel Dekker, (2000) p 423.
28. Williams H. C., Burnet P. G. J., Pembroke A. C.: The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br Dermatol* (1994) 131, 406-16.
29. Worm M., Ehlers I., Sterry W. és mtsai: Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy.* (2000) 30(3), 407-14.
30. Worm M., Forschner K., Lee H. H. és mtsai: Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venerol.* (2006) 86, 119-122.
31. Yamakawa Y., Ohsuna H., Aihara M. és mtsai: Contact urticaria from rice. *Contact Dermatitis.* (2001) 44, 91-3.

Érkezett: 2008. IV. 1.

Közlésre elfogadva: 2008. V. 23.

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

Perioperatív anafilaxiás reakció Perioperative anaphylaxis

BELSŐ NÓRA DR.¹, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}, SZEGESDI ILONA DR.¹,
KAPITÁNY KLÁRA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

A perioperatív anafilaxia egy ritkán előforduló, de annál súlyosabb allergiás reakcióval, vagy akár halálos kimenetellel járó kórkép. A kórképet leggyakrabban a keringési elégtelenség és a bronchospasmus kialakulása jellemzi, de számos esetben csak az egyik reakció van jelen a perioperatív anafilaxiás reakció kialakulásakor. Egyéb tünetek, mint például a flushing vagy az urticaria jelenléte gyakran elkerüli az orvosok figyelmét. Számos kiváltó tényezőt azonosítottak: leggyakrabban izomrelaxánsok, latex és antibiotikumok felelősek a súlyos allergiás reakció kialakulásáért, ezzel szemben az altatószerek, lokális anaestheticumok és opioidok ritkán okoznak anafilaxiás reakciót. A szerzők egy 25 éves férfibeteg esetét mutatják be, akinél az anaesthesia bevezetését követően propofol, fentanyl és esmeron alkalmazása után anafilaxiás reakció alakult ki. Az elvégzett LTT teszt mind a propofollal, mind a fentanyllal pozitív volt. Az eset érdekessége, hogy a propofolra illetve fentanylra mutatott anafilaxiás reakció incidenciája világszerte nagyon alacsony.

Kulcsszavak:

perioperatív anafilaxia - propofol - fentanyl - LTT - prick teszt - patch teszt

SUMMARY

Although rare, perioperative anaphylaxis can lead to severe allergic reaction or even death. Vascular collapse and bronchospasm are characteristic to this condition, but in several cases only one of them is present at the time of onset. Other symptoms, such as flushing or urticaria, are easily overlooked by doctors. Numerous agents have been identified as triggers of perioperative anaphylaxis: the most common being neuromuscular blocking drugs, latex and antibiotics. In contrast with this, sedatives, local anaesthetics and opioids rarely cause anaphylaxis. We describe the case of a 25-yr-old man, who after the induction of general anaesthesia with propofol, fentanyl and esmeron developed a serious anaphylactic reaction. The Lymphocyte Transformation Test was positive both for propofol and fentanyl. The significance of this case is the uncommon incidence of fentanyl and propofol induced anaphylaxis.

Key words:

perioperative anaphylaxis - propofol - fentanyl - LTT - prick test - patch test

Az általános anesztézia kiváltotta perioperatív anafilaxia incidenciája 1:5000 – 1:25 000 (ezen belül az altatószerekre: 1:10 000-20 000, az izomrelaxánsokra: 1:6500) mortalitási indexe pedig 3,4% (1;2). Az anafilaxiás reakció kiváltó okát gyakran nehéz meghatározni, mert a betegek az anesztézia bevezetése során számos gyógyszert kapnak, és más allergizáló tényezők, mint például a latex és egyéb anyagok jelenléte is hozzájárulhat a tünetek kialakulásához. A klinikai tüneteket is gyakran nehéz értékelni, mert a kapott gyógyszerek gyakran elfedik azokat. Az anafilaxiás reakció első jelei a kialakuló bronchospasmus (megemelkedett rezisztencia) és a keringési elégtelenség. Differenciáldiagnosztikailag fontos elkülöníteni a myocardialis infarktustól, cardialis ritmuszavartól, gyógyszer túladagolástól, tüdőembóliától, irritánsok-okozta bronchospasmustól, aspirációtól, görcstől, hypoglycémiától és a stroke-tól (3). Komorbiditási tényezők: az asthma,

cardiovascularis betegségek, β -blokkolók és az ACE inhibitorok szedése (4). Diagnosztikájában fontos a klinikai tünetek helyes megítélése, in vivo tesztek (histamin és tryptase cc. meghatározás) és in vitro tesztek (spec. IgE meghatározás, basophil aktivációs assay -allergén jelenlétében CD63 kifejeződés meghatározása), bőrpróbák (Prick-teszt, epicutan-teszt) és gyógyszerterhelés elvégzése (5, 6). Terápiájában i.v. epinephrint (0,3-0,5 mg), krisztalloidokat, α -agonistákat (metaraminol, methoxamine), AVP-t (arginin-vasopressin), β 2-agonistákat (salbutamol) alkalmazunk (6, 7, 8, 9, 10).

Esetbemutató

A 25 éves férfibeteg akne inverza diagnózissal került klinikánkra. Korábbi anamnéziséből kiemelendő gyerekkori asthmája, egyéb betegség nem volt ismert. Gyógyszerallergiáról nem tudott. Az altatásban végzendő műtét előtt minden szükséges vizsgálatot elvégeztünk és



1. ábra

Pozítív reakció Dolarganra (pethidine) prick-tesztel.
H (hisztamin), K (kontroll), D (dolargan)

ezekben (laborértékek, EKG) eltérést nem találtunk. Premedikációként per os Dormicumot (midazolam) kapott. Műtét során a narkózis bevezetését követően - Propofol, Fentanyl, Esmeron (rocuronium) - adása légzése spasztikusá vált, vegyeshólyagú szörtyözrej, kilégzési nehezítettség jelentkezett, nagy mennyiségű légúti váladék keletkezett és az oxigén szaturáció csökkent. Ezt követően Theospirex (theophylline) került beadásra, mire a spaszticitás csökkent és a tracheából je-

lentes mennyiségű mucinosus váladékot szívtak le. 100% O₂ belélegeztetése után a szaturáció 94-95%-os volt, de a spaszticitás nem szűnt meg. Extubálást követően a légúti váladékot nem tudta felköhögni és a szaturáció 80%-ra esett vissza. Reintubálást követően többszöri leszívás és Solu-Cortef (hydrocortisone) került alkalmazásra. Reextubálást követően az oxigén szaturáció 97-98%-os volt, de minimális spaszticitás megmaradt, ezért a műtét elhalasztották. Az aneszteziológus a beteg széleskörű kivizsgálását kérte.

A pulmonológiai kivizsgálás során közepsúlyos obstruktív ventilációs zavart találtak. Pesten végzett LTT vizsgálat Fentanylra és Propofolra is pozitív reakciót mutatott. Érdekes, hogy a vizsgálat a Diprivanra (ami a propofollal azonos) nem mutatott érzékenységet. A szóbajövő harmadik gyógyszer - Esmeron (rocuronium) - a teszt nem mutatott érzékenységet. Ez után újabb LTT vizsgálatot végeztünk Szegeden, hogy megpróbáljuk kideríteni, mely anesztetikumok alkalmazása jöhet szóba egy következő műtét során. A kérdéses szerek közül az Etomidat-lipuro-ra pozitív reakciót kaptunk, a többi vizsgált gyógyszer: Thiopental (thiopental), Perfalgan (paracetamol), Neodolpasse (diclofenac-orfenadrin) nem mutatott érzékenységet. Prick teszttel fokozott érzékenységet találtunk Dolarganra (pethidin), de a patch teszttel vizsgált Sufentanyl, Etomidate-lipuro és Thiopental nem mutatott allergiára utaló reakciót. A Prick tesztet az injekció eredeti formájával végeztük, a Patch teszthez a készítményeket vazelinben 1:1 arányban kevertük ki és a beteg bőrére 20 percre occlusioban rögzítettük, majd a reakciót értékeltük. A Patch teszttel vizsgált gyógyszereket nem tudtuk Prick teszttel vizsgálni, mert ezek a szerek erősen szövetkárosító hatásúak.

A műtétet ezek alapján a következő szerek alkalmazásával végeztük el: általános anesztéziában Midazolamot (midazolam), Neodolpasse-t (diclofenac-orfenadrin), Nalbuphint (nalbuphine), Thiopental-t (thiopental) és Sevorane-t (sevoflurane), nem-depolarizáló izomrelaxánsként pedig Tracriumot (atracurium) alkalmaztunk. A műtét ezúttal szövődénymentesen és sikeresen zárult.

Megbeszélés

Az anafilaxia egy fulmináns, IgE mediált allergiás reakció, melynek kiváltásáért számtalan tényező lehet felelős. Klinikailag nem elkülöníthető az anafilaktoid reakció, melyet csak későbbi tesztek során tudunk igazolni, terápiajában azonos az anafilaxiával (3). A legutóbbi adatok szerint az intraoperatív anafilaxia incidenciája 3500-20 000 (11). A tünetek változóak és több szervrendszert is érinthetnek. Leggyakrabban a cardiovascularis rendszer (hypotensio, arhythmia, szívelégtelenség), bőr (flushing, urticaria) és a légzőrendszer (bron-

LTT neg.
LTT poz.
Prick poz.
Patch neg.

Altatószerek		Fájdalomcsillapítók		Neurolepticumok, benzodiazepinek	Izomrelaxánsok	
Barbiturátok	Nem-barbiturát típusú	Kábító fájdalomcsillapítók (ópiátok)	NSAID, paracetamol		Depolarizáló	Nem-depolarizáló
Thiopental	Ketamin	Fentanyl	Diclofenac+orfenadrin (Neodolpasse)	Dehydrobenzperidol	Succinylcolin	Alcuronium, Pancuronium bromid, Pipecuronium bromid, Vecuronium
Methohexital	Etomidat	Pethidin (Dolargan)	Paracetamol (Perfalgan)	Diazepam		Atracurium (Tracrium)
	Propofol	Nalbuphin		Midazolam	Rocuronium (Esmeron)	
		Sufentanyl				

2. ábra

Az általános anesztéziában leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek hazánkban. Esetünkben a kiemelt gyógyszerekkel végeztünk LTT tesztet, Prick-tesztet és Patch-tesztet

chospazmus, gégeedema) vesz részt a folyamatban (12). Szerencsére, az intraoperatív periódusban számtalan lehetőség áll rendelkezésre az anafilaxia diagnózisának felállítására, ha a kialakulás lehetőségére számítunk. Leggyakrabban az LTT-t (limfocita transzformációs teszt), spec IgE meghatározást, Prick-tesztet és a Patch-tesztet alkalmazzák a gyógyszerallergia kimutatására.

Mivel a beteg rendszerint egyidejűleg több gyógyszert is kap az anesztézia során, nem mindig könnyű megállapítani, melyikük okozhatta az anafilaxiás reakciót. Egy 2003-as tanulmány szerint a perioperatív allergiák 58,2%-át nem-depolarizáló izomrelaxánsok okozzák, mint pl.: a rocuronium és a succinylcholine. Ezt követik a latex (16,7%), antibiotikumok (15,1%), kolloidok (4%), szedatívumok (3,4%) és az opioidok (1,3%) (2).

Az opioidok által kiváltott allergiás esetek incidenciája nagyon kicsi, ezen belül mindösszesen 3 fentanyl indukálta anafilaxiás esetről számolnak be az irodalomban (3, 13, 14). A morfinról tudott, hogy egy tercier amino-csoportot tartalmaz, ami egy nem immun-mediált histamin felszabadulást idéz elő, de a fentanyl, ami egy phenylpiperidine származék, nem ad keresztreakciót a morfinszármazékokkal és viselkedésében sem hasonlít azokra (11). Esetünkben mindenképp kiemelendő, hogy a beteg a kábító fájdalomcsillapító ópiátok közül a fentanylra és a pethidinre is érzékenységet mutatott, de a félszintetikus analóg nalbuphin alkalmazásakor nem léptek fel anafilaxiás tünetek. Ez a tény is hangsúlyozza az altatás előtt elvégzendő LTT vagy bőrpróba fontosságát. Esetünk felhívja a figyelmünket arra, hogy a perioperatív anafilaxia során gondolnunk kell a fentanyl kiváltó szerepére is. Esetünkben emellett a helyzetet súlyosbította a nem-barbiturat típusú altatószerekre mutatott érzékenység, ami a propofol esetében hozzájárulhatott az anafilaxiás reakció kialakulásához.

IRODALOM

1. Whittington T. és mtsai.: Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillieres Clin Anaesthesiol* (1998) 12, 301-323.
2. Mertes P. M. és mtsai.: Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* (2002) 19, 240-262.
3. Kenneth C. Cummings és mtsai.: Case report: Fentanyl-associated intraoperative anaphylaxis with pulmonary oedema. *Can J Anaesth.* (2007) 54:4, 301-306.
4. Simons F. E. R. és mtsai.: Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) 117, 367-377.
5. Laroche D. és mtsai.: Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology*, (1991) 75, 945-949.
6. Société Française d'Anesthésie et de réanimation. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* (2002) 21(suppl 1), 7s-23s.
7. <http://www.aagbi.org/pdf/Anaphylaxis.pdf>
8. American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation. Part 10.6: anaphylaxis. *Circulation.* (2005) 112, IV143-IV145.
9. Joint task force on practice parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* (2005) 115 (suppl 2), S483-S523.
10. Dewachter P. és mtsai.: Comparison of arginine vasopressin, terlipressin or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized Brown Norway rats. *Anesthesiology.* (2006) 104, 734-741.
11. Hepner D. L.: Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* (2003) 97, 1381-95.
12. Jeffrey A. Culp. és mtsai.: Perioperative anaphylaxis in a 44-year-old man. *Allergy Asthma Proc.* (2007) 28, 602-605.
13. Bennett M. J. és mtsai.: Anaphylactic reaction during anaesthesia associated with positive intradermal skin test to fentanyl. *Can Anaesth Soc J* (1986) 33, 75-8.
14. Fukuda T. és mtsai.: Anaphylactic reaction to fentanyl or preservative. *Can Anaesth Soc J.* (1986) 33, 826-7.

Érkezett: 2008. IV. 7.

Közlésre elfogadva: 2008. IV. 28.

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház Bőrosztály
(főigazgató: Harmat György dr.)¹,
Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet
(főigazgató: Ofner Péter dr.)²,
Semmelweis Egyetem Bőr, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr.)³

Neonatalis lupus erythematosus Neonatal lupus erythematosus

SZABÓ ÁGNES DR.¹, KÁDÁR KRISZTINA DR.², HÁRSING JUDIT DR.³,
SZALAI ZSUZSANNA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A neonatalis lupus erythematosus transplacentarisan átjutott anyai ellenanyagok által kiváltott kórkép, melynek két lehetséges legjellemzőbb tünete: a kongenitális szívblokk (CHB) és bőrléziók mellett, egyéb szív, hematológiai vagy hepatobiliaris érintettség is előfordul.

A szerzők egy ikerpár kórtörténetét és 5 éves követését, valamint az érintett családtagok- édesanyjuk és két később született testvérük- gondozását ismertetik. Az eset kapcsán áttekintik ezen újszülött- és csecsemőkori, ritka, még csak részben ismert etiopathogenesisű kórkép jellemzőit, illetve a hosszútávú követés és a társszitmák együttműködésének fontosságára, a veszélyeztetett csoportok kiszűrésére hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
neonatalis lupus erythematosus (NLE) -
veleszületett szívblokk (CHB) -
veleszületett teljes szívblokk (CCHB) -
antiSS - A(Ro), SS-B(La), U1-RNP
ellenanyagok - gondozás

SUMMARY

Neonatal lupus erythematosus is a rare syndrome of newborns and infants defined by the presence of maternal autoantibodies resulting from transplacental passage and the characteristic clinical features. The most commonly reported clinical findings are congenital heart block and cutaneous lesions, however many children present hematological, hepatobiliary, and/or cardiac involvement. While the exact pathogenetic mechanism of this antibody mediated injury remains unknown, a number of contributory factors have recently been recognized. The authors present a case of 4-month-old twins and their 5 year follow-up, following also their affected relatives- their mother and the later borned brother and sister. They review the regarded literature and emphasize the importance of long term follow-up and interdisciplinary collaboration in the management of pregnancies, and children at risk for autoimmune diseases.

Key words:
neonatal lupus - erythematosus -
congenital -heart block - congenital complete
heart block - anti SS-A, SS-B, U1-RNP
antibodies - long term
follow-up

A neonatalis lupus erythematosus (NLE), placentán átjutó anyai ellenanyagok által kiváltott, szerzett autoimmun kórkép, melynek két lehetséges legjellemzőbb tünete a bőrérzettség és a veleszületett szívblokk (CHB).

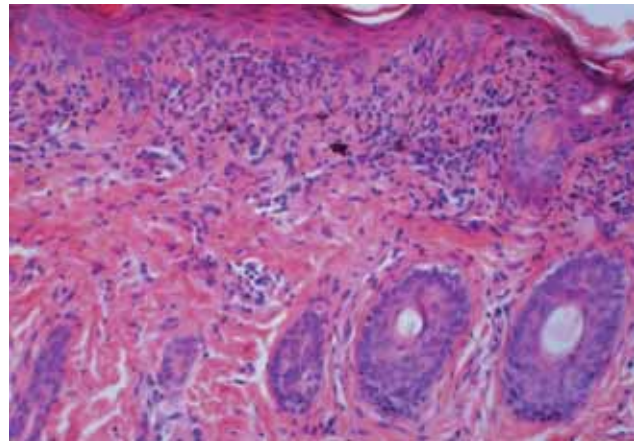
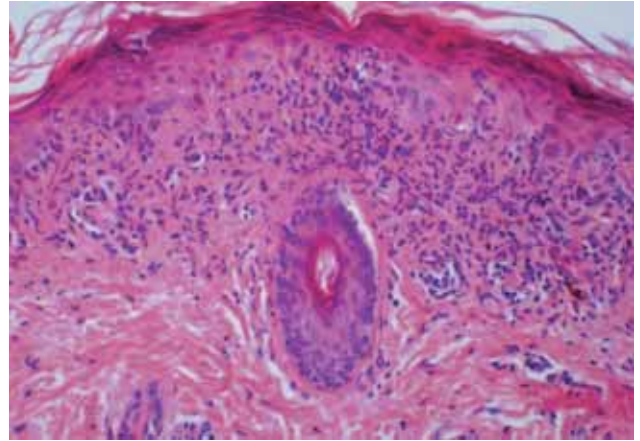
Az anya, az NLE-s utód világrahozatalakor valódi autoimmun betegségben szenved, ismert nem differenciált autoimmun betegsége, vagy tünetmentes. A csecsemők bőr-, belgyógyászati, kardiológiai vizsgálata mellett, a kivizsgálás részét képezi az anya autoimmun betegségének kutatása is.

A tünetmentesedést követően pedig a családok hosszútávú követése a további terhességek kockázatá-

nak felmérését, az anya és/vagy az utódok később kialakuló autoimmun betegségek időbeni diagnosztizálását célozza.

Esetismertetés

A mater anamnézisében jelentősebb betegség, hospitalizáció, vetélés nem szerepel. Szövődménymentes ikerterhességet követően, 38. gestációs héten „A” iker 2720g-al, „B” iker 1960g-al született, perinatalis adaptációjuk rendben zajlott, UV terápiában nem részesültek. Bőrtüneteik 4 hónapos korukban jelentkeztek: az arcon kiterjedt, karéjos, széli részein élénkebb erythemás, apró lemezes hámlást mutató plakkokat (1. és 2. ábra), a végtagokon, a csecsemőkori megjelenésre nem típusos, hosszanti irányba rendeződött, centrálisan kissé atrophias plakkokat láttunk (3. ábra).

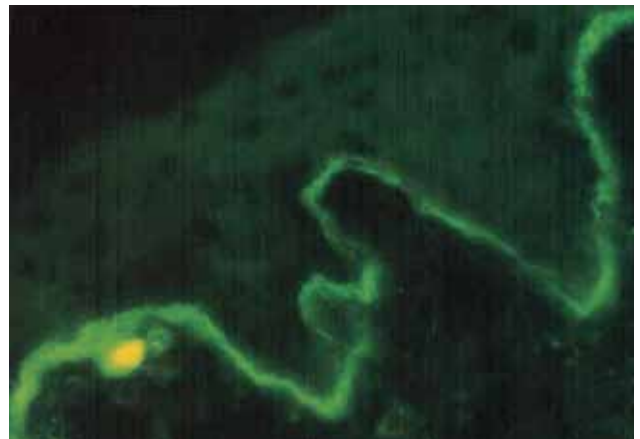


1. és 2. ábra

Széli részein élénkebb
erythemás és infiltrált, diszkrétan hámló
arctünetek

4. és 5. ábra

A basalis hámrétegben enyhe hydropicus
degeneratio és néhány necroticus keratinocyta látható.
A dermalis beszűrődés szalagszerű, lymphocytás,
elvéve melanophagokkal tarkított (HE,40x)



3. ábra

Az alsó végtagon hosszanti irányba rendeződött,
centrálisan atrophias plakkok

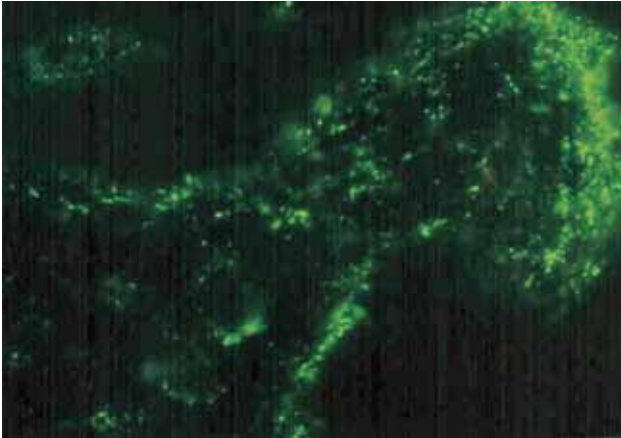
6. ábra

„A”ikernél típusos „lupus band”
(IgG,200x)

A rutin szövettan mindkét esetben típusos képet mutatott (4. és 5. ábra), az IF hisztológia „B” iker esetében valószínűsítette (7. ábra). „A” iker esetében alátámasztotta a klinikai diagnózist (6. ábra).

Az elvégzett vérkép és kémiai vizsgálatok negatívak lettek, vizeletvizsgálat, majd tenyésztés uroinfectiót igazolt, kardiológiai vizsgálat (EKG, echocardiographia) során eltérés nem igazolódott, hasi UH „A” ikernél negatív, „B” ikernél jelzett pyelectasia ábrázolódott. Az autoimmun szerológia az ikerpár mindkét tagjánál, és az anyánál is emelkedett anti SS-A titert igazolt (1. táblázat).

gial vizsgálat (EKG, echocardiographia) során eltérés nem igazolódott, hasi UH „A” ikernél negatív, „B” ikernél jelzett pyelectasia ábrázolódott. Az autoimmun szerológia az ikerpár mindkét tagjánál, és az anyánál is emelkedett anti SS-A titert igazolt (1. táblázat).



7. ábra
„B” ikernél C3 festődéssel a BM mentén
granuláris fluoreszcencia, a papilláris dermisben
több kisérfestődés, néhány cytoid body
(200x)

A szteroid tartalmú externára nem reagáló, kiterjedt bőrtünetek miatt, rövidtávú p.o. szteroidterápiát indítottunk, húgyúti infekciójuk célzott antibiotikus kezelés mellett szanálódott, „B” iker pyelocystitis miatt néhány hónapig nefrológiai gondozásba került.

Bőrtüneteik 9 hónapos korukban regrediáltak.

Autoellenanyag	„A” iker	„B” iker	Mater
ANA	Gyengén poz. gran	negatív	pozitív
antiDNS	10 IU/ml	10 IU/ml	41 IU/ml
SS-A(Ro)	16,0 U/ml	14,0 U/ml	100,0 U/ml
SS-B(La)	1,0 U/ml	1,0 U/ml	20 U/ml
Sm	1,0 U/ml	1,0 U/ml	1,00 U/ml
RNP	1,0 U/ml	1,0 U/ml	2,00 U/ml
Scl-70	1,0 U/ml	1,0 U/ml	1,00 U/ml
Jo-1	1,0 U/ml	1,0 U/ml	1,00 U/ml

1. táblázat

Az anya nem differenciált autoimmun betegség miatt (emelkedett anti SS-A, majd anti SS-B, U1-RNP titer), rendszeres ellenőrzésre jár, tünetmentes.

„B” iker 18 hónapos korában elmaradt súlygyarapodás, hasi panaszok miatt végzett gastroenterológiai kivizsgálása során EMA pozitivitásra, vékonybélbiopsziával igazolt coeliákiájára derült fény, mely gluténmentes étrend mellett remisszióban van.

A két évvel később született harmadik gyermek (fiú), emelkedett anti SS-A, SS-B, U1-RNP szintek mellett tünetmentes. A negyedik gyermek, az ez év februárjában született leány in utero és perinatalis echocardiographiája is negatív volt. Bőrtünetei, periorbicularis lokalizációban, 4 hónapos korában jelentkeztek, vérképében, vérkémiai vizsgálatok során kóros eltérést nem észleltünk, az autoimmun szerológiai paraméterei közül emelkedett antiSS-A titer (43 IU/ml) emelkedő ki.

Megbeszélés

Aylward 1928-ban már említi CHB előfordulását Sjögren syndromában, de a kórképet később, 1954-ben írta le McCuiston és Schoch. 1980-ban már az anti-Ro antitest a betegség szerológiai markereként ismert.

A ritka kórkép pontos incidenciája nem ismert, azonban az NLE-CHB előfordulása legalább 1:12500 élveszületés-

re becsülhető (annak megfelelően, hogy az összes - 1:15000, CHB-s eset mintegy 80%-a NLE-asszociált) (10).

A kórkép kiváltásáért a placentán átjutó anyai, antiribonukleoprotein ellenanyagok felelősek, melyek leggyakrabban az 52, 60 kDa- Ro-SSA, és a 48kDa- La-SSB, ritkán az U1-RNP antigénstruktúrák ellen termelődnek. Az anti Ro-SSA, 52kDa-os komponense inkább a CHB-vel, míg 60kDa-os komponense a cutan tünetekkel asszociált. Az anti SSA/SSB antitestek együttes előfordulása megnöveli a CHB kockázatát, az U1-RNP ritkán előforduló ellenanyag, enyhébb lefolyású, főként bőrtünetekkel járó NLE-ben detektálható (12, 13, 28).

Azonban ismert tény, hogy ezen ellenanyagok előfordulása egészséges populációban is, kimutatási módszertől függően 0,5-11%, valamint az is hogy, az anti SSA és/vagy anti-SSB pozitív anyák esetében mindössze 1-2% az esély CHB-s utód születésére (5, 18, 22).

Mindezek azt bizonyítják, hogy transplacentárisan átjutott antiribonukleoprotein antitestek szükséges, de nem elégséges feltételei a betegség manifesztációjának. És bár ma még egészségesben nem ismert ezen ellenanyag-mediált szöveti károsodás pontos patogenetikai mechanizmusa, egyéb anyai, fetális, in utero környezeti tényezők együtthatása feltételezhető (3, 6, 20, 30).

Anyai tényezők közül kiemelendő Spence D. és mtsai által 2006-ban végzett vizsgálat eredménye, miszerint a CHB-vel született csecsemők száma szignifikánsan emelkedett volt az anya hypothyreosisa esetén (23).

Egyre több vizsgálat irányul a fetális, in utero környezeti tényezők felderítésére, megismerésére. A transplacentárisan átjutott antiribonukleoprotein ellenanyagok főként az 52kDa molekulatömegű Ro antigén p200 epitópjá ellen irányuló k-arrhythmogen hatását a fetális cardiomyocyták felborult calcium homeostasisával magyarázzák (8).

Újabbban végzett in vitro és in vivo vizsgálatok egy patológiás kaszkádot modelleznek, melynek során a cardiocyták felgyorsult apoptosisa miatt felszínre kerülő Ro/La antigének az anyai ellenanyagok számára elérhetővé válnak, és az opszonizációt követően odajutó makrofágokból gyulladásos és profibrotizáló faktorok (pl. TGF α , β) szabadulnak fel, melyek hatására a fibroblastok hegesedő myofibroblastokká alakulnak, az AV csomó fibrosist okozva (3, 4, 7).

Genetikai tényezők jelentőségét bizonyítja, hogy CHB-s utód világrahozatalát követően az anya következő terhességénél már 17-20% az esély CHB-s testvér születésére és legalább 25% az NLE bármilyen tüneteinek manifesztációjára (5, 9, 11). Korábban C4 komplement géndefektusokról számoltak be, újabbban az AV csomó hegesedésében szerepet játszó mediátor, a TGF α génpolymorphismus vizsgálatok irányulnak a kórkép genetikai hátterének felderítésére (4).

Az extrinsic oki tényezők közül a microchimaerismus trigger szerepe, egyéb autoimmun kórképekhez hasonlóan, itt is fölmerül (1). A hipotézis mellett és ellen újabb

irodalmi adatok szólnak (25, 27). Az NLE vonatkozásában megerősítő tény, hogy anyai szívizomsejteket találtak CHB-s magzatok myocardiumában (26).

Bőrtünetek, a korábban elfogadott, főként retrospektív vizsgálatokra támaszkodó statisztika szerint, az NLE-s betegek mintegy felénél jelentkeznek. Egy újabb 128 beteget bevonó, prospektív vizsgálat adatainak megfelelően; cutan léziók az esetek mindössze 16%-ban manifesztálódnak (22).

Típusos esetben az arcon, főként periorbitális régióban, de törzsön, végtagokon is, nemcsak fénylokalizációban, multiplex, anuláris, papulosquamosus, hegeképződést, atrophíát nem mutató plakkokat látunk. A bőrtünetek már születéskor vagy az első hetekben jelentkezhetnek, lányoknál nagyobb gyakorisággal. A Heim Pál Kórház beteganyagában 1989 óta előforduló 16 eset közül 13 lány/3 fiú volt (29).

Nem típusos bőrtünetek az erosív jelenségek, melyek hegesen vagy reziduális teleangiectasiákkal gyógyulnak, ez utóbbi maradványtünet, a típusos, nem erodálódó plakkoknál is előfordul. Sötét bőrűekre vitiligo-szerű vagy morphea-like elváltozások jellemzőek.

A szövettan SCLE-hez hasonló képet mutat a hámréteg elvékonyodásával, a basalis sejtréteg hydropicus degeneratiojával, subepidermális oedemával, az éles határú lymphoid sejtes infiltratum a dermisben, szalagszerűen a hám alatt, és perivasculárisan, illetve a szőrtüszők körül látható. Az IF hisztológia az esetek 50%-ban pozitív, esetünkben „A” ikernél típusos „lupus band” ábrázolódott junctionális lineáris IgG és C3 depozícióval, míg „B” ikernél a BM mentén granuláris IgM és C3 depozíció, C3 festődéssel a papilláris dermisben több kísérőfestődés, néhány cytoid body volt látható.

Az NLE *kardiológiai tünete*i közül, specifikus, a legnagyobb morbiditású és mortalitású (16-30%) a CCHB (III. fokú AV blokk). Prevalenciája 1-2%. Ezenkívül inkomplett CHB (I, II. fokú AV blokk), egyéb vezetési zavarok, szívfejlődési rendellenességek, dilatatív cardiomyopathia, endocardiális fibroelastosis is felléphet.

A két legjellemzőbb tünet együttes előfordulása mindössze 10%.

Egyéb, korábban *ritka tünetek*ként ismert elváltozások közül, a haematológiai eltérések (elsősorban neutropenia, anaemia, thrombocytopenia) prevalenciája 27%, a hepatitis tüneteké: (főként májenzimemelkedés, de hepatosplenomegalia, fibrosis, hepatitis is) 26%. Egy 2007 februári vizsgálat adatai szerint hydrocephalus és macrocephalia 8%-os, szignifikánsan magasabb prevalenciáját találták az átlagpopulációhoz (0,048-0,081%) képest, ezért a szerzők NLE-s betegek ezirányú szűrővizsgálatát javasolják (2).

Esettanulmányok szólnak NLE-hez társuló, szerencsére ritka, de súlyos, intenzív beavatkozást igénylő szövődményekről: pneumonitis, aszeptikus meningitis, spasticus paraparesis, pulmonaris haemorrhagiás capillaritis, bilaterális interstitiális fibrosissal (19).

Az extracardiális tünetek általában az anyai ellenanyagok kiürülését követően, legkésőbb 1 éves korig, regredálnak.

A bőrtünetekre fényvédelem mellett, helyileg alkalmazott, nem fluorozott steroid externák általában elegendőek.

A kardiológiai tünetek kezelése tapasztalt gyermekkardiológus feladata, a CHB-s betegek mintegy 2/3-a pacemaker implantációt igényel, röviddel születés után vagy az első élethetekben (16).

Országos Kardiológiai Intézet adatai 1989–2005 között pre vagy perinatalisan diagnosztizált CHB vonatkozásában	
Kongenitális AV blokkok száma	33
Életkor PM beültetésekor	4 h – 28 nap
Testsúly PM beültetésekor	900 g !! – 3200 g
Antitest pozitív anyák száma	16
Bőrtünetek	12
Tünetmentesség	4

2. táblázat

Az OKI-ben 1989–2005 között előforduló, in utero, vagy újszülöttkorban diagnosztizált 33 kongenitális AV blokkos csecsemő átlagéletkora a PM behelyezés időpontjában 7,9 nap volt (Dr. Kádár Krisztina engedélyével)

Az NLE tünetmentesedését követően is fontosnak tartjuk az érintett csecsemők és anyák gondozását, követését.

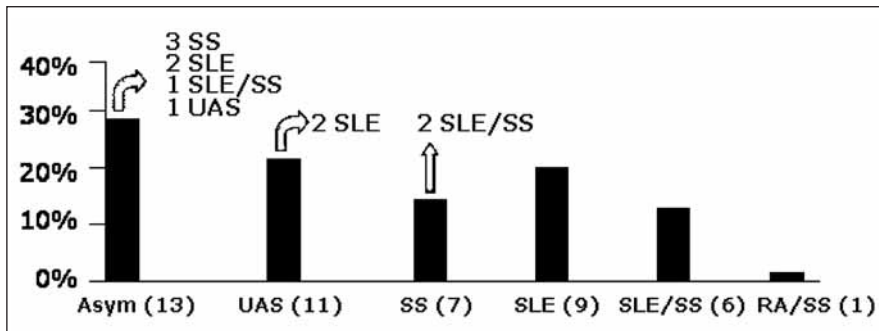
Az anyák esetében, egyrészt, a következő terhességek veszélyeztetettségi fokának megítélése a cél.

Alacsony rizikójú csoportba, a „csak” ellenanyag pozitív anyákat soroljuk, náluk a NLE-CHB-s utód világrahozatalának kockázata 1-2%. Ennél a csoportnál in utero (optimális esetben 16.-24. hétig kéthetente), majd neonatalis echocardiographia javasolt a vezetési zavarok kiszűrésére. Elengedhetetlen az anyák hypothyreosis szűrése, a már említett kockázatnövekedés miatt.

Magas rizikójú csoportba, a korábban CHB-s utódot szült anyák tartoznak. Ez esetben az újabb NLE-CHB kockázata 17-20%. Ezen csoportnál, a fent leírt szűrővizsgálatok mellett, még szorosabb, (optimálisan 16.-26. gestatio hétig hetente, majd 34. hétig kéthetente végzett) echocardiographiás követés javasolt. Vitatott kérdés, az e csoportnál profilaktikusan bevezetendő IVIG, IVIG és steroid, plazmaferesis terápia (3, 32). Ma még csak kísérleti adat, hogy az anyai anti-Ro antiidiotipikus antitestek védelemet jelentenek NLE kialakulása szempontjából. A jövőben, ezen ellenanyagok kimutatása a kockázat csökkenését jelentené (24).

Az anyák gondozásának másik célja, a már meglévő autoimmun betegség jellegváltozásának nyomonkövetése, társuló autoimmunbetegség diagnosztizálása, illetve az NLE-s utód születésekor még tünetmentes anya kialakuló autoimmun betegségének időbeni felismerése (5, 9, 16, 20).

A 8. ábra 47, NLE-s utódot szült anya 5 éves utánkövetését ábrázolja. A vízszintes tengelyen szerepel az anyák diagnózisa születéskor, a függőleges tengelyen ezek százalékos eloszlásával, a nyílak az 5 éves követés alatt kialakult vagy megváltozott jellegű betegségekre mutatnak (20).



8. ábra

Neiman A. R., L. A. Lee, V. L. Weston:

Cutaneous manifestations of neonatal lupus. *J Pediatr* (2000) 137, 675.

Az általunk bemutatott esetben, az anya szubklinikus autoimmun betegségére a gyerekek betegsége kapcsán derült fény, 5 évvel az ikrek születését követően, tünetmentes.

Bár kevés hosszútávú követéses vizsgálat áll rendelkezésre, ismert, hogy az NLE nagyobb kockázatot jelent más irányú autoimmunitás kialakulására, SLE, JRA, Hashimotothyreoiditis, központi idegrendszeri vasculopathiák későbbi manifesztációjáról szólnak adatok (3,17). Esetünkben, az ikerpár egyik tagjánál fellépő második autoimmun betegség: coeliakia, dermatitis herpetiformis Duhring tünetei nélkül.

Gondozási javaslatunk: a csecsemők tünetmentesedéséig havi rendszerességgel, majd a laborleletek rendeződéséig (legkésőbb egy éves korig) kéthavonta végzett kontrollvizsgálat, ezt követően feladatunk a gyermekorvos figyelmének felhívása a társuló autoimmun betegségek lehetőségére, tünetmentes anyák esetében fél-egy évente végzett kontroll autoimmun szerológia, gyerekvállaláskor pedig, rizikócsoporthoz megfelelően fent említett szűrővizsgálatok elvégzése indokolt.

IRODALOM

1. Adams K. M., Nelson J. L.: Microchimerism an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* (2004) 292, 1127-31.
2. Boros C. A. és mtsai.: Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestation of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2007) 57, 261-6.
3. Buyon J. P., Rupel A. és Clancy R. M.: Neonatal lupus syndromes. *Lupus* (2004) 13, 705-712.
4. Buyon J. P., Clancy R. M.: Autoantibody-associated congenital heartblock: TGF beta and the road to scar. *Autoimmun Rev* (2005) 4, 1-7.
5. Brucato és mtsai.: Risk of congenital heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* (2001) 44, 1832-1835.
6. Cimaz R., Duquesne A.: Neonatal lupus syndromes *Arch Pediatr* (2006) 13, 473-478.
7. Clancy R. M., Buyon J. P.: Autoimmune-associated congenital heart block: dissecting the cascade from immunologic insult to relentless fibrosis. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* (2004) 280, 1027-35.
8. Clancy R. M. és mtsai.: Maternal antibody responses to the 52-kd SSA/Ro p200 peptide and the development of fetal conduction defects. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 3079-3086.
9. Costedoat-Chalumeau N. és mtsai.: Obstetrical management of patients at risk of neonatal syndrome: review of the literature *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (2006) 35, 146-156.

10. Erin E. Boh.: Neonatal lupus erythematosus. *Clin Derm* (2004) 22, 125-128.
11. Escobar M. C. és mtsai.: Recurrent congenital heart block in neonatal lupus erythematosus *Clin Rheumatol* (2007) 26, 1161-1163.
12. Fritsch C. és mtsai.: 52kDa Ro/SSA epitops preferentially recognized by antibodies from mothers of children with neonatal lupus and congenital heart block. *Arthritis Res Ther* (2006) 8, R4
13. Gordon P. és mtsai.: Anti-52kDa Ro, anti-60kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* (2004) 31, 2480-2487.
14. Jayaprasad N., Johnson F., Venugopal K.: Congenital complete heart block and connective tissue disease. *Int J Cardiol* (2006) 112, 153-158.
15. Kádár K. és mtsai.: Intrauterin diagnosztizált és újszülöttkorban pacemakerrel ellátott complet AV block esete. *Gyermekgyógyászat* (1993) 44, 488-491.
16. Khamashta M. A.: Systemic lupus erythematosus and pregnancy *Best Pract Res Clin Rheumatol* (2006) 20, 685-694.
17. Martin V. és mtsai.: Long-term follow-up of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* (2002) 46, 2377-2345.
18. Metskula M. K. és mtsai.: Demonstration of high prevalence of SS-A antibodies in general population: association with HLA-DR and enterovirus antibodies. *Immunol Lett* (2006) 106, 14-18.
19. Morton R. L. és mtsai.: Pulmonary capillaritis and Haemorrhage in neonatal lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* (2004) 10, 130-133.
20. Neiman A. R. és mtsai.: Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: Characteristics of mothers and children enrolled in national registry. *J Pediatr* (2000) 137, 674-683.
21. Reed a és mtsai.: Chimerism in children with juvenile dermatomyositis *Lancet* (2000) 356, 2156-2157.
22. Rolando C. és mtsai.: Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro antibodies. *J Pediatr* (2003) 142, 678-683.
23. Spence D. és mtsai.: Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro and/or anti-La antibodies. *J Rheumatol* (2006) 33, 167-170.
24. Stea E. A. és mtsai.: Anti-La/SSB antiidiotypic antibodies in maternal serum: a marker of low risk for neonatal lupus in an offspring. *Arthritis Rheum* (2006) 54, 2228-2234.
25. Stevens A. M. és mtsai.: Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. *Rheumatology* (2005) 44, 187-191.
26. Stevens A. M. és mtsai.: Myocardial tissue specific phenotype of maternal microchimerism *Lancet* (2003) 362, 1617-23.
27. Stevens A. M. és mtsai.: Do maternal cells trigger or perpetuate autoimmune disease in children? *Pediatr Rheumatol Onl* (2007) 16, 5-9.
28. Solomon B. A. és mtsai.: Neonatal lupus erythematosus: discordant disease expression of U1 RNP-positive antibodies in fraternal twins Is this a subset of neonatal lupus erythematosus or a new distinct syndrome? *J Am Acad Dermatol* (1995) 32, 858-862.
29. Szalai Zs. és mtsai.: Neonatalis lupus erythematosus. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1997) 73, 294-296.
30. Tincani A. és mtsai.: Autoimmunity and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci* (2006) 1069, 346-352.
31. Tincani A. és mtsai.: Impact of in utero environment on the offspring of lupus patients. *Lupus* (2006) 15, 801-807.
32. Tran H. B. és mtsai.: Intravenous immunoglobulin and placental transport of anti-Ro/La antibodies: comment on the letter by Kala and Julkunen. *Arthritis Rheum* (2004) 50, 337-338.

Érkezett: 2007. X. 29.

Közlésre elfogadva: 2008. VI. 2.

KÖNYVISMERTETÉS

Nickoloff B. J., Nestle F. O.:

**DERMATOLOGIC IMMUNOLOGY:
CURRENT DIRECTIONS IN AUTOIMMUNITY**

Series Editor: Theofilopoulos A. N. Vol. 10.

KARGER 2008.

ISBN 978-3-8055-8391-6,

ISBN 978-3-8055-8392-3

Az autoimmun betegségek feldolgozására tervezett kiadás sorozat 10. köteteként megjelent könyv, elsősorban a bőr immunszerpét, autoimmun betegbetegségeit, valamint az egyéb szerveket érintő, de bőrtünetekkel is jelentkező autoimmun kórképek ismertetését tűzte ki célul.

A bevezető fejezetekben az allergiás kontakt dermatitis kialakulásának vizsgálatára irányuló új immunológiai kutatások eredményei, továbbá a folliculusokra és a körömrre lokalizálódó autoimmun kórképek patomechanizmusának ismertetése részletezett.

Az acut cytotoxikus gyógyszer reakciókra koncentráló fejezet a toxikus epidermalis nekrolisis immunológiai mechanizmusait, dermatopathológiai és immunopathológiai aspektusban tárgyalja a terápiás lehetőségeket is megadva.

A psoriasis immunterápia ismertetését a kórkép immunogenetikai és immun effektor sejt háttérre irányuló kísérleteinek összefoglalása előzi meg

Az atópiás dermatitis fejezet az immunhátér vizsgálataiból – elsősorban az intrinsic atópiás dermatitisre koncentrálna – az IgE szerepére irányuló új kutatási eredményeket emeli ki. A provokáló faktorok sorában a cutan allergének és a mikrovascularis angiogenezis szerepét a legújabb kutatási eredmények alapján ismerteti.

A kötet további fejezeteiben a cutan lupus erythematosus, továbbá a hólyagos kórképek közül a pemphigus vulgaris,-foliaceus patomechanizmusának vizsgálatának kutatási eredményei olvashatók. Önálló fejezeteket kapnak a lichen ruber plánuus, a vitiligó, a scleroderma, alopecia areata és a dermatomyositis, valamint a bőrtünetekkel is jelentkező szisztémás autoimmun kórképek (többek között a kötőszöveti betegségek, autoimmun vasculitisek, endokrin, gastrointestinális és haematológiai kórképek és a paraneoplaziák).

A terápia lehetőségeit részletező záró fejezet startégiát ad a jelenlegi kutatási eredmények alapján elérhető ill. tervezhető kezelési lehetőségek felsorolásával az immunmechanizmusban szereplő specifikus sejtek eliminálási lehetőségeire.

A könyv szerzői a kiadványt alap- és klinikai kutatásokat végzők számára tervezték, elolvasását ajánlják a téma iránt érdeklődő hallgatóknak is.

Temesvári Erzsébet dr.

Löser Ch., Plewig G.:

PANTHEON DER DERMATOLOGIE

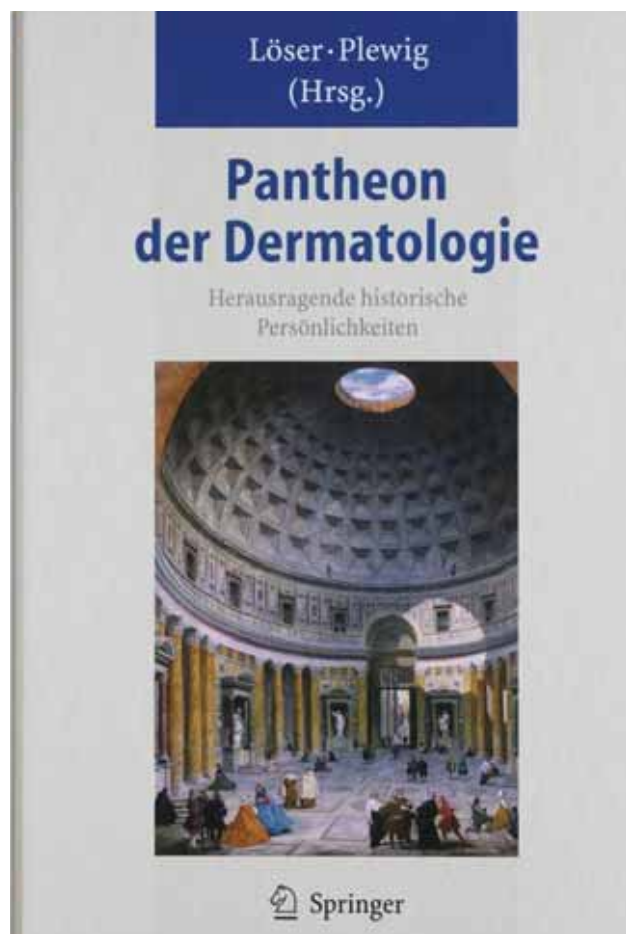
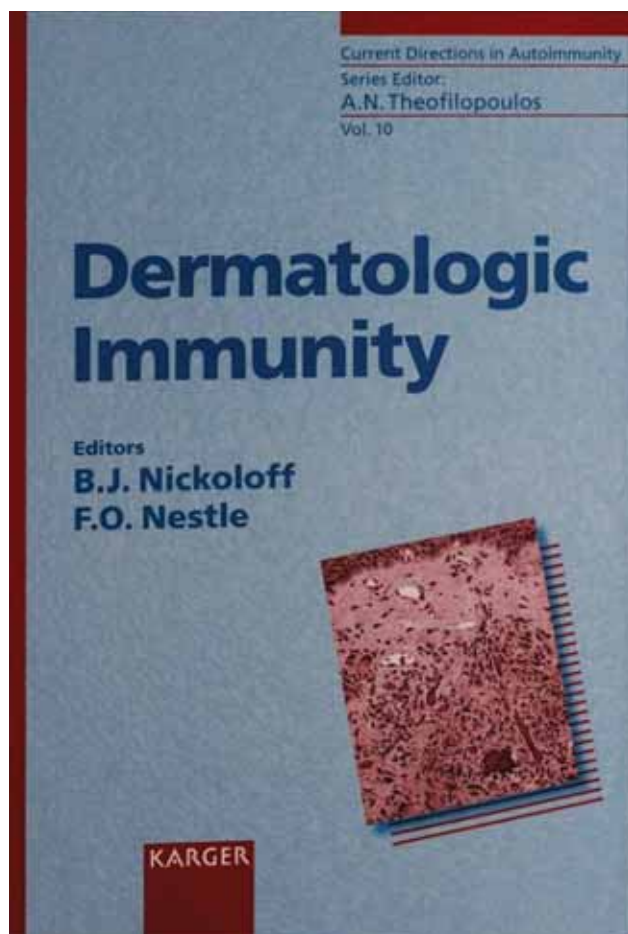
Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2008.

ISBN: 978-3-540-43090-4

Az elmúlt évtizedekben már kikristályosodott az igény a bőrgyógyászok Pantheonjának összeállítására.

A kötet tisztelgés és nagy elődök előtt, akik a bőrgyógyászatban vagy más, elsősorban a bőrgyógyászatot érintő diszciplínákban az utókorra kiemelkedő munkásságot hagytak.

E kötetben azon orvosok életével, munkásságával ismerkedik meg az olvasó, kiknek úttörő szakmai vagy kutató tevékenysége a



bőrgyógyászati kórképek, a típusos bőrjelenségek leírásával, annak közzétételével a dermatológiai ismeretek kialakulásához, bővüléséhez vezetett, kiknek szakmai munkája alapján épült fel a bőrgyógyászati klinikum, továbbá terápiás megfigyeléseik köztudottá válva a szakma szuverenitáshoz vezetett.

Az elődök gazdag nyelvezete – kiegészítve a hagyományos kifejezések és gazdag szubtípus megnevezések tárházával – „mindannyiunk közös kincse, melyet minden bőrgyógyász megkap és nap mint nap használ.”

A kiadvány célja az akadémikus elődök eredményeinek feldolgozása hiszen, ezen eredmények elérését, melynek során újabb és újabb szűz területek felderítésére vállalkoztak, „csodálattal vegyes áhítat” illet meg. A történeti adatok feldolgozása során a szakmai életrajzok eredményekről, de kudarcokról is beszámolnak, az elismerések mellett gyakran mellőzések is fellelhetők. Az orvosi kutatások pontosságát gyakran saját magukon végzett kísérletekkel ellenőrizték és nem véletlen, hogy nem kevés orvos alkotással teli életét fejezte be olyan kór, mint a tuberkulózis, malária, szepszis.

Az elmúlt 6 évszázad legjobbjaiból kiemelt 200 orvos kiválasztá-

sában a szerkesztők: elsősorban a gyakran idézett és a szakmai életben „életben tartott „ nevet, a dinasztikiakat részesítették előnyben, Európára, ezen belül a németajku tartományokra, Angliára és Franciaországra koncentráltan. A Pantheon névsora azonban számos más kontinens és ország (Japán, Korea, Ausztrália, Dél-Amerika) nagyjait is magában foglalja.

A kiadványt 156 szerző szakmatörténeti kutatásából állt össze. Hazai vonatkozásban *Kárpáti Sarolta* professzor asszony összeállításában, önálló fejezetben *Nékám Lajos* szakmai méltatása található 724-732. oldalon. A nemzetközileg is nagyra becsült Nékám Lajos munkásságának részletezése egyúttal teret engedett az ezen időszakra eső hazai bőrgyógyászat megismertetésére pl. IX. Nemzetközi Dermatológiai Kongresszusi, továbbá számos szakmatörténetileg kiemelkedő jelentőségű képanyag és dokumentáció megjelentetésére.

A könyv elsősorban bőrgyógyászoknak, a bőrgyógyászat történelme iránt érdeklődő kollégáknak ajánlott, de igen tanulságos és felemelő olvasmány a szakmával mélyebben ismerkedni kíváló rezidenseknek is.

Temesvári Erzsébet dr.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2008

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. 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

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

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