

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI

# Szemle

80. ÉVFOLYAM

2004. 3. SZÁM



## Jubileum a Debreceni Bőrclinikán



# 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.

## A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Nagy Endre dr.
Daróczy Judit dr.	Nagy Károly dr.
Farkas Beatrix dr.	Nébenführer László dr.
Hrabovszky Tamás dr.	Podányi Beáta dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Török Éva dr.
Husz Sándor dr.	Török Ibolya dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Várkonyi Viktória dr.
Korom Irma dr.	Zombai Erzsébet dr.

## TARTALOM

80. évf. 2004. 3. szám

<i>Ladányi Éva dr.:</i> DEOEC Bőrclinika története .....	101
<i>Horkay Irén dr.:</i> Prof. Dr. Szodoray Lajos (1904–1980) köszöntése .....	102
<i>Mészáros Csilla dr.:</i> Prof. Dr. Nagy Endre köszöntése .....	104
<i>Juhász István dr.:</i> Prof. Dr. Hunyadi János köszöntése .....	106
<i>Horkay Irén dr.:</i> Emlékbeszéd Dr. Szodoray Lajos professzor 100. születésnapján .....	108
<i>Horkay Irén dr., Emri Gabriella dr., Varga Viktória dr., Simics Enikő dr., Remenyik Éva dr.:</i> A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában .....	113
<i>Remenyik Éva dr., Juhász Attila dr., Veres Imre dr., Hunyadi János dr.:</i> Klasszikus Kaposi sarcoma, retrospektív tanulmány .....	117
<i>Bégány Ágnes dr., Nagy Endre dr.:</i> A pigmentsejtes tumorok epidemiológiai jellemzőinek változása az észak-alföldi régióban 1991–2001 között .....	123
<i>Gáspár Krisztián dr., Bálint Klára dr., Veres Imre dr., Hunyadi János dr., Juhász István dr.:</i> In vivo cc. basocellulare modellel szerzett tapasztalatok .....	130
<i>Szegedi Andrea dr., Aleksza Magdolna dr., Irinyi Beatrix dr., Hunyadi János dr.:</i> Az atópiás dermatitis immunológiai háttere .....	133
<i>Szabó Éva dr., Hunyadi János dr., Juhász István dr.:</i> Krónikus sebek kezelése V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) terápiával .....	138
<i>Erdei Irén dr., Fülesdi Béla dr., Gáspár Krisztián dr., Hunyadi János dr., Juhász István dr.:</i> Súlyos Lyell szindrómás betegek kezelése égési intenzív osztályon .....	143
Könyvismertetés .....	148

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



## A DEOEC Bőrklínika története The history of the Department of Dermatology of the DEOEC

LADÁNYI ÉVA DR.

Ferencz József 1912-ben kiadott dekrétuma tette lehetővé a debreceni egyetem alapítását (1912 XXXVI. t.c.), amellyel Debrecen elnyerte a teljes jogú egyetemi képzést; ennek egyik fakultása lett az orvosi kar.

A Bőrklínika a városi kórház területén kezdte működését, melynek élére Dr. Neuber Edét nevezték ki.

### Dr. Neuber Ede (1921–1938)

Nevéhez fűződik a klínika megszervezése, a jelenlegi Bőrklínika szerkezetének kialakítása. A m. kir. Tisza István Tudományegyetem Bőr- és Nemikórtani Klinikáját hivatalosan 1927. májusában adták át. Az egyetem Debrecen legszebb részén épült, és az ország legjobban megalakított egyetemei közé tartozik. A kor minden követelményének megfelelő, jól felszerelt, európai színvonalú klinikán vette kezdetét a tudományos, oktató, gyógyító munka. Neuber professzor számos hazai és nemzetközi tudományos társaság és a főrendi ház tagja volt. Egyetemi tevékenységének elismeréseként rektor, prorektor, orvosi dékán funkciókat töltött be. Neuber professzor iskolateremtő tevékenységének kordokumentuma az 1932-ben megjelent „Dolgozatok a debreceni m. kir. Tisza István Tudományegyetem Bőr- és Nemibeteg Klinika 10 éves fennállásának emlékeztetőre (1921–1931)” megjelent könyv, melyet Neuber Ede dr., egyet. ny. r. tanár és tanítványai írtak.

### Dr. Rávnai Tamás (1938–1940)

Átmenetileg megbízott igazgatóként működött, majd a szegedi Bőrklínikán egyetemi tanárként élete végéig dolgozott.

### Dr. Orsós János, Imre (1940–1944)

A II. világháború idején életben tartotta és folytatta a jól megalapozott klinikai tevékenységet. Az égett katonák ápolása révén a klínika felszerelését sikerült nagyrészt megmenteni. 1944. év végére a 15 kinevezett egyetemi professzor közül 4 maradt Debrecenben.

### Dr. Skutta Árpád (1945–1949)

Megbízott intézetvezetőként működött. Feladata a háború befejeztével a klínika munkájának újraindítása és megszervezése volt. Korai halála megrendítő volt. Szakmai és emberi nagysága a Bőrklínika mindennapjaiban tovább él. Az általa létrehozott világhírű, felbecsülhetetlen értékű moulage gyűjtemény a Bőrklínika tantermében, folyosóin emléket őrizi.

### Dr. Szodoray Lajos (1949–1974)

Szodoray professzor 25 éves intézetvezetői tevékenysége meghatározó jellegű volt nemcsak a régió bőrgyógyászati oktató, kutató, betegellátó tevékenységében, hanem a magyar bőrgyógyászat nemzetközi elismertségében is. Személyes aktivitásával széles nemzetközi kapcsolatokat épített ki Amerikától Ázsiáig. Iskolát teremtett. Sok neves oktató, kutató került hazai és külföldi intézetek élére. Közleményei, tankönyve, dermatohisztológiai kézikönyve napjainkban is útmutatást jelentenek az oktatásban, kutatásban, betegellátásban. Humán műveltségű kifinomult, színes lelkivilágú ember volt, aki az egyetem vezetésében dékán, majd rektorhelyettesi beosztásban is tevékenykedett.

1980-ban bekövetkezett haláláig a Bőrklínika munkájában mint szaktanácsadó működött.

### Dr. Nagy Endre (1974–1992)

Vezetése alatt a Bőrklínika hazai és nemzetközi kapcsolatai tovább fejlődtek. Az égési osztály megteremtésével új profillal bővült az intézet. Nagy Endre professzor vezetésével lehetővé vált a külföldi tanulmányutakon való részvétel, második szakvizsgák, nyelvvizsgák elvégzése és tudományos fokozatok szerzése. Az évenként megrendezett tudományos üléseken számos neves szaktekintély vett részt.

### Dr. Hunyadi János

1922-ben nyert egyetemi tanári kinevezést a Debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinikára. Vezetése alatt megtörtént a szakambulanciák és fekvőbeteg osztály felújítása, a klínika szerkezeti átalakítása. Lehetővé vált a fototerápiás részleg és az égési osztály korszerű értékes eszközökkel való felszerelése. Új technológiákat vezetett be: a sejtenyésztés, az immundeficiens egér modell és legújabbban a sejterápiás laboratórium beindítása fűződik a nevéhez.

## IRODALOM

1. Prof. Dr. Simon Miklós: A Szodoray Emlékkülöns tartott beszéd. Orvosi Hetilap 136, 839, 1995.
2. Prof. Dr. Simon Miklós: Szodoray Lajos. Debreceni Orvostudományi Egyetem Közleményei 15. füzet, 1998.
3. Neuber Ede dr., egyet. ny. r. tanár és tanítványai: Dolgozatok a debreceni m. kir. Tisza István Tudományegyetem Bőr- és Nemibeteg Klinika 10 éves fennállásának emlékeztetőre (1921–1931). Budapesti Egyetemi Nyomda 1932.



## IN MEMORIAM PROF. DR. SZODORAY LAJOS 1904–1980



25 éven át volt a debreceni Bőrclinika nagy formátumú igazgatója. Kinevezését (1949) követően az intézetet új laboratóriumok (szerológiai, fény, allergológiai, klinikai kémiai, stb.) létesítésével, gyermekosztály és veneréas részleg nyitásával korszerűsítette. Nagyívű tudományos munkássága szinte a dermatológia minden területét felölelte (onkológia, mikológia, foglalkozási dermatosisek, epidemiológiai és patogenetikai kérdések, stb.). Doktori disszertációját a psoriasis patomechanizmusáról írta. Gazdag életművét számos könyvrészlet, jegyzet, 228 publikáció és a Szodoray-iskolának nevezett szellemi műhely megalkotása és kutatómunkájának eredményei is fémjelzik. Korának Európában is elismert legnagyobb magyar dermatohisztológusa volt. Patomorfológiai munkásságának értékes írott emléke a magyar és német nyelven megjelent „Iconographia selecta dermatopathologica”.

Rajka Ödönnel írt nagyszerű tankönyve négy kiadást ért meg. A rendszeres szakmai továbbképzést a Tiszántúli Szakcsoport megszervezésével és kiterjedt kapcsolatai révén nemzetközivé szélesített rendezvényeivel biztosította. Több éven át töltötte be a DOTE dékáni, illetve tudományos dékánhelyettesi funkcióját, a 70-es években az MDT elnöki tisztét. 15 évig tagja volt az ETT-nek és más szakmai bizottságoknak. Széleskörű általános műveltsége és érdeklődése, orvostörténeti kutatásai az utolsó polihistorok egyikévé tették. Munkásságának elismerését kitüntetések (Weszprémy-érem, Munka érdemrend arany fokozata, Kiváló orvos, Kaposi érem, stb.) is jelzik. Kivételes személyisége, erkölcsi tartása mindnyájunk számára meghatározó és irányt mutató marad.

*Dr. Horkay Irén*



# A DEBRECENI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM BŐRKLINIKÁJÁNAK ORVOSI KARA



Dr. SEODORAY LAJOS  
PROFESSZOR



Dr. SIMON MIKLÓS  
DOCENS



Dr. HERPAY ZSOMBOR  
DOCENS



Dr. NAGY ENDRE  
ADJUNCTUS



Dr. CSÓKA IMRE  
TANÁRSÉGÉD



Dr. BELETIER ZSIGMOND  
TANÁRSÉGÉD



Dr. BALOGH ÉVA  
TANÁRSÉGÉD



Dr. DARÓCZY PÁL  
TANÁRSÉGÉD



Dr. VADÁSZ ERZSÉBET  
TANÁRSÉGÉD



Dr. HEZENYEY KLÁRA  
TANÁRSÉGÉD



Dr. SZABÓ PÉTER  
TANÁRSÉGÉD



Dr. SZABÓ ÉVA  
GYAKORLÓK



DEBRECENI MARGIT  
VEGVÉSZ



Dr. MÉZÁROS CSILLA  
GYAKORLÓK



Dr. HORVAY IRÉNI  
GYAKORLÓK



Dr. PINTYE IMRE  
GYAKORLÓK



Dr. HALMY KLÁRA  
GYAKORLÓK

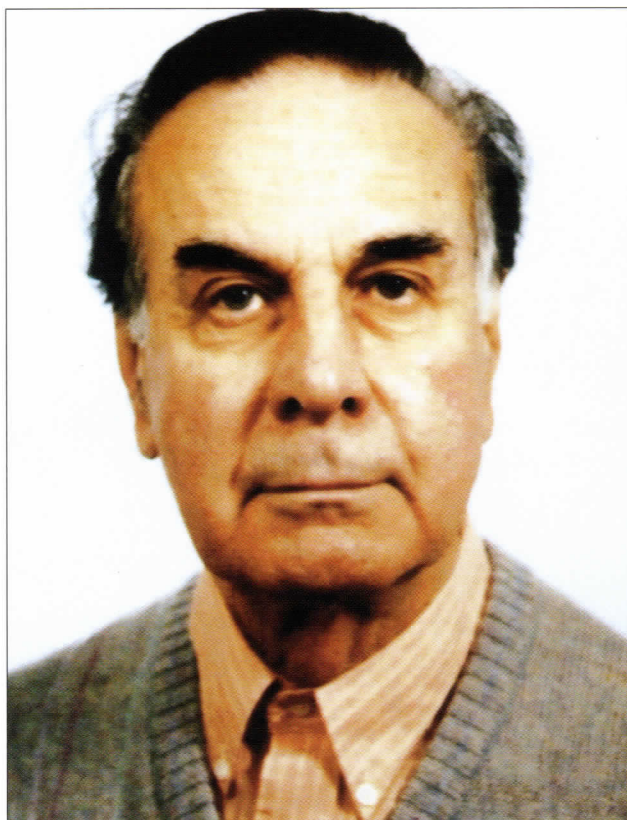
• 1964. •



HAPAK  
ESTER



## PROF. DR. NAGY ENDRE KÖSZÖNTÉSE GREETINGS TO PROF. ENDRE NAGY



Dr. Nagy Endre 1974 és 1992 között volt a Debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinika tanszékvezető egyetemi tanára. Oktató munkáját igényesség jellemezte, mind a hallgatók, mind a fiatal oktatók képzését fontosnak tartotta. Előadásai színesek, érdekesek voltak, a gyakorlatokat látogatta, időnként ritkább betegségeket bemutatva felkeltette a hallgatók érdeklődését a dermatológia iránt.

Intézetvezetőként igyekezett megtartani és továbbfejleszteni a klinika hagyományait. Fontosnak tartotta a betegellátás színvonalának javítását és a betegekkel való személyes foglalkozást. Számos új terápiás eljárást vezetett be (rtg.- és fénykezelések, új belső és helyi gyógyszeres kezelések). A klinika rekonstrukciója során kialakította az önálló égési osztályt, mely megalapozta a későbbi fejlesztések lehetőségét és a klinikai megbecsülését. A klinikán új speciális szakrendelések és új laboratóriumi vizsgálatok indultak. A Petrányi-Szodoray iskola tanítványaként kiemelten foglalkozott a lupus erythematoseses bőrbetegségek kezelésével és gondozásával. Kutatta a beteg-

ség családi hátterét, az immunológiai és szövettani sajátosságait. A tudományos kutatásokban számos hazai és külföldi intézettel, neves kutatóval tartott kollaborációs kapcsolatot. Ezek eredményeit foglalta össze 1965-ben kandidátusi, majd 1980-ban doktori értekezésében is. Személyes kapcsolatai lehetővé tették, hogy olyan időben is friss tudományos információkhoz jussanak a régió bőrgyógyászai, amikor a külföldi kongresszusokon való részvétel még elérhetetlen volt. Tanítványai így rangos kutatóintézetekben járhattak, őt 1981-ben az Osztrák Dermatológiai Társulat levelező tagjává választották.

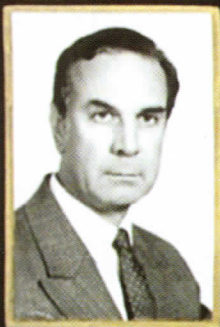
1992-ben nyugdíjba vonult, de kapcsolata a klinikával nem szűnt meg. Naponta bejár, tudományos tanácsadóként dolgozik. Ismeri a klinika munkáját, részt vesz a rendezvényeken, kapcsolatot tart a régi és új munkatársakkal. 80. születésnapján a klinika dolgozói bensőséges ünnepséggel köszöntötték és további sikereket, jó egészséget kívántak neki, melyet a magyar dermatológusok nevében is megismétlünk.

*Dr. Mészáros Csilla*



A DEBRECENI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM  
BŐRKLINIKÁJÁNAK

ORVOSI KARA



Dr. Nagy Endre  
professzor  
igazgató



Dr. Balogh Éva  
professzor



Dr. Vezekényi Klára  
tud.főmunkatárs



Dr. Mészáros Csilla  
docens



Dr. Horkay Irén  
adjunctus



Dr. Szabolcsi Margit  
adjunctus



Dr. Ladányi Éva  
adjunctus



Dr. Debreczeni Margit  
vegyész



Dr. Tamás András  
adjunctus



Dr. Béghy Ágnes  
tanársegéd



Dr. Remenyik Éva  
gyakornok



Dr. Kovács Tünde  
gyakornok



Dr. Erdei Irén  
gyakornok



Dr. Juhász István  
gyakornok



Dr. Kosa Ágnes  
gyakornok



Dr. Molnár Csaba  
gyakornok



Dr. Dobránszky Irén  
gyakornok



Dr. Nyirkos Péter  
gyakornok

i saját  
zai és  
orációs  
55-ben  
s. Sze-  
ben is  
ó bő-  
ó rész-  
kutató-  
rmato-

nikával  
csadó-  
a ren-  
sakkal.  
ünnep-  
get kí-  
ében is

Csilla



## PROF. DR. HUNYADI JÁNOS KÖSZÖNTÉSE GREETINGS TO PROF. JÁNOS HUNYADI



Hunyadi János professzor úr most múlt 60 éves. Mintha csak tegnap lett volna, amikor 1992-ben átvette a debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinika vezetését. Az elődök nyomdokain, a hagyományoknak megfelelően, mégis modern szellemben irányította és irányítja az intézetet. Nevéhez fűződik a klinika átstrukturálása kiszolgáló, ambuláns és hotel szintekre, a sejttenyésztés meghonosítása, a SCID laboratórium kialakítása. Nagy energiát fektetett a tanterem hagyományörző felújításába, a felbecsülhetetlen értékű moulage gyűjtemény katalógizálásának, restaurálásának és a kiállításának elkészítésébe. A könyvtárat az eredeti látvány és funkcionalitás megőrzésével telepítette át új helyére. Lehetővé tette az égési osztály korszerű, nagy értékű eszközökkel való felszerelését. A technikai újdonságok iránti érdeklődésének volt köszönhető a digitális fényképezés korai meghonosítása és a computerizálás bevezetése, amely a betegellátás mellett ma már professzionális létünk valamennyi felületét átszövi. Előrelátó személyzeti politikája, a motivált, céltudatos munkatársak megbecsülése tette lehetővé a járó- és fekvőbeteg ellátó rendszer optimális működtetését. A legújabb fejlesztés, a sejterápiás részleg kialakítása már új dimenziókat jelöl, mind maga a technológia, mind pedig a struktúra, a biotechnológiai ipar és a klinikum újfajta, modellértékű

együttműködése vonatkozásában. Fáradhatatlan kutatói és publikációs aktivitásának köszönhetően ma klinikánk egy kiterjedt belföldi és nemzetközi tudományos kapcsolatrendszer aktív részese. Egyetemi funkcióiból adódóan munkássága kihatott a DOTE, majd jogutódja a Centrum életére is.

Hunyadi János professzor úr pályáivét az a Simon Miklós professzor rajzolta meg, akinek mentori szerepére, a szellemisége megőrzésére mindmáig büszke maradt. Az a klinika, amelyet örökül hagy majd, nem ugyanaz a klinika lesz, amelyet egykor átvett. A mélyreható átalakítások után egy kisebb, működőképesebb, a bőrgyógyászat és határterületei szakmai elvárásainak jobban megfelelni tudó intézet marad. Jóllehet, egy nehéz időszakban kell a klinika élén állnia, az állandósult forráshiány, az alulf finanszírozottság, a működtetés paramétereinek kapkodó változtatásai, az egészségügy felgyorsult átrendeződésének terhe nem könnyíti meg ma az egészségügyi vezető sorsát. Mi, tanítványai, munkatársai az évfordulón szeretettel köszöntjük, és azt kívánjuk, hogy ezentúl is a klinika és az ott dolgozók érdekeinek figyelembe vételével hozza meg döntéseit, és továbbra is jó egészségben sikerüljön eleget tennie a folytonosan változó kor diktálta újabb és újabb kihívásoknak.

*Dr. Juhász István*



# A DEBRECENI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM (DEOEC) BŐRKLINIKÁJÁNAK

## ORVOSI KARA



Dr. Hunyadi János  
professzor  
igazgató



Dr. Horkay Irén  
professzor



Dr.med.hab. Juhász István  
docens



Dr. Bégány Ágnes  
docens



Dr. Remenyik Éva  
docens



Dr. Szegedi Andrea  
adjunctus



Dr. Ladányi Éva  
adjunctus



Dr. Szabolcsi Margit  
adjunctus



Dr. Erdei Irén  
tanársegéd



Dr. Veres Imre  
tanársegéd



Dr. Simics Enikő  
tanársegéd



Dr. Péter Zoltán  
tanársegéd



Dr. Szabó Éva  
tanársegéd



Dr. Gonda Andrea  
tanársegéd



Dr. Emri Gabriella  
klinikai orvos



Dr. Szincsik Nóra  
klinikai orvos



Dr. Irinyi Beatrix  
klinikai orvos



Dr. Gál Mónika  
klinikai orvos



Dr. Bakos Beáta  
klinikai orvos



Dr. Bálint Klára  
klinikai orvos



Dr. Tóth Katalin  
klinikai orvos



Dr. Sápy Mónika  
klinikai orvos



Dr. Gáspár Krisztián  
rezidens

2002



## Emlébeszéd Dr. Szodoray Lajos professzor 100. születésnapján

### Memorial speech delivered on the 100th birthday Prof. Lajos Szodoray

DR. HORKAY IRÉN

Tisztelt Kollégák, kedves Hozzátartozók, hölgyeim és uraim!

Elfogódottan állok itt azon a helyen, ahol áldott emlékü professzorunk, Szodoray Lajos tartotta 25 évig előadásait. Azt hiszem, hogy nemcsak nekem, hanem sokunknak a jelenlévők közül is Ő volt és marad egy életen át a Professzor. Milyen példát állított elénk, milyenek engedte magát megismerni, mit hagyott ránk örökül? Szeretném most a tanítványok nevében megidézni alakját, az elkötelezett oktatót, a kiváló diagnosztát és a puritán gyógyító orvost, a széles látókörű kutatót, s mindezt együtt, a kivételes személyiségű Embert.

A szívügyének tekintett **oktatásban** nélkülözhetetlenek tartotta az etikai magatartást. Nevelnie nem kellett, mert azt szavak nélkül példájával tette. A nagyszerű pedagógussal először itt a tanteremben találkoztunk még mint egyetemisták. Lebilincselő előadasmódja, lelkes, szuggesztív egyénisége biztosította, hogy mindig telt háznak adott elő, nem kötelességből jöttünk meghallgatni. Ötöd-éves koromban napjaim nagy részét az Élettani intézetben töltöttem szakkörösként, de a bőrgyógyászatra én is mindig eljöttem annak ellenére, hogy nem akartam dermatológus lenni. Professzor úr kiváló pedagógiai vénájának méltó bizonyítéka volt a több kiadást megért Rajka–Szodoray tankönyv is, amely a klinikum és az akkori tudományos eredmények remek ötvözetét testesítette meg.

Különös gonddal foglalkozott a szakvizsgára készülő fiatalokkal. A rendszeres konzultációkon mindnyájunktól szigorúan számon kérte az olvasottakat, a kedd reggeli intézeti tudományos megbeszéléseken szinte első perctől kezdve referáltatott bennünket is egy-egy személyre szólóan kiadott témáról. Nekem jódarabig az atopia jutott. Ez nemcsak szakmai ismereteinket gazdagította, hanem a gyakran megerőltető feladat sikeres megoldásával komoly gyakorlatot is szereztünk németben, angolban éppen azokban az évtizedekben, amelyekben az orosz volt az egyetlen kötelező idegen nyelv. Milyen bámulatot és tiszteletet keltett bennünk, hogy Professzor úr 50 éves fejjel a többi négy mellé ezt a számára szokatlan nyelvet is kellő szinten elsajátította. Arra is volt gondja, hogy képzésünket az ún. angol társalgási órákkal egészítse ki. Ezeket akaratlanul is megcsillogtatta hallatlanul nagy olvasottságát, hiszen a foglalkozások olykor-olykor irodalmi vitadélu-

tánná váltak Professzor úr és a tanár között. Gyakran megszégyenített bennünket, fiatalokat, hogy a kötelező írásos házfeladatot egyedül ő készítette el.

A rendszeresség és a szigorú következetesség jellemezte a folyamatos szakmai továbbképzést is. Európai színvonalú és választékú könyvtárral biztosította a heti folyóirat-referátumok és szövettani demonstrációk háttérét, amelyekbe a legkisebbtől a legnagyobbig mindenkit bevont, de természetesen Ő maga is aktívan részt vett, sőt a metszetek bemutatása és értékelése mindvégig az Ő privilégiuma maradt. Ilyenkor különösen sugárzott belőle a tudással párosult lelkesedés, hiszen a patomorfológia állt a szívéhez legközelebb. A régió bőrgyógyászai számára havonta tartott betegbemutatókon az intézet minden orvosa kapott egy-egy érdekes esetet, úgyszintén a „Sectio Transtibiscana” (ma tisztántúli szakcsoport) félévenkénti tudományos ülésén is, amelyeken a folyosókon paravánok között várakozó betegek tartották a kezükben a manapság case reportnak nevezett gépelt összeállítást bőrbajokról és mutatták meg készségesen tüneteiket a tanulni vágyóknak. Professzor úr európai, sőt tengerentúli renoméja és szakmai-baráti kapcsolatai a kemény diktatúra éveiben is kaput nyitottak a dermatológia nemcsak kelet-, hanem nyugat-európai, sőt USA-beli prominens képviselőinek, hogy ellátogathassanak Debrecenbe és megismertessenek bennünket a legfrissebb klinikai és kutatási eredményekkel.

Mint klinikus **briliáns** diagnosztá volt. A délelőtti professzori konzíliumok, a PC-k mindennapos alkalmat teremtettek arra, hogy megpróbáljuk ellesni a kórismézés titkait rövid, frappáns megjegyzéseiből, biztos ítéletalkotásából, találó észrevételeiből. De Professzor úr a nagyvitéket is az oktatás fórumává tette, amelyeket formailag az abszolút pontos kezdés jellemezett, tartalmilag a precizitás, az alaposág és a legkisebb részletekre is kiterjedő figyelem, és nem utolsósorban a makro- és mikromorfológia egységének szelleme, hiszen Szodoray Lajos korának Európában is elismert legnagyobb magyar dermatohisztológusa volt. Klinikusi munkájához még egy szokatlan formája fűződik az orvosi konzultációnak. Izgalmas, nehéz, sok diagnosztikai problémát felvető esetekhez meghívta „in vivo” a betegágyhoz kedves patológus barátját, Endes Pongrác professzor urat, ami mindkét fél számára, de leginkább a betegnek rendkívül hasznosnak bizonyult. A diagnózis megállapításakor egyébként is alapelve volt, hogy az mindig objektív leletekre támaszkodjon.

Elhangzott 2004. március 26-án a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika ünnepi tudományos ülésén.



A **gyógyító orvost** a tökéletes puritánság jellemezte. Tiszta erkölcsé esküdt ellensége volt a merkantilista szellemnek. Nyugdíjazásakor, 1974-ben ő volt az intézet egyetlen orvosa, aki nem büszkélkedhetett autóval. Másik klinikusi alapelvét, a „*nihil ante aegrotum*”-ot oly mértékben tiszteletben tartotta, hogy egy-egy beteggel kapcsolatban még a nemtetszését is mindössze ennyivel fejezte ki – latinul: „*deviatio septi cerebri*”.

**Kutatóként** elsősorban morfológus volt, akinek legkedvesebb szakterülete a kórszövettan maradt élete végéig. Ennek egyik nagybecsű írott emléke a magyar és német nyelven megjelent „*Iconographia selecta dermatopathologica*”. Széleskörű érdeklődése és kutatási vágya azonban kezdettől fogva más területek felé is vonzották. Tudományos munkássága, amelyet most csak villanásszerűen, a teljesség igénye nélkül van mód felidézni, szinte dermatológia minden területét felölelte. Már fiatal éveiben, még Budapesten foglalkozott patogenetikai kérdésekkel is. Ilyen volt többek között a porphyria cutanea tarda háttérben álló hepatopathia etiológiája, amelyben az irodalomban elsőként vetette fel 1943-ban a krónikus alkoholizmus és a syphilis szerepét. A későbbiekben, már főként Debrecenben dermatoonkológiai kutatásokat végzett mind klinikai, mind experimentális síkon. Doktori tézisei az 50-es évek közepén a psoriasis kórtanához nyújtottak ma is idézett fontos adatokat. Érdekeltek a foglalkozási dermatosisok, a mezőgazdasági dolgozók bőrbetegségeinek epidemiológiája, többek között a napfény okozta bőrkárosodások incidenciája és megoszlása. De foglalkozott dermatomycológiával, valamint az akkor kötőszöveti betegségeknek nevezett autoimmun kórképek csoportjával is. Gazdag életművét a nagy sikerű tankönyvön és számos jegyzeten kívül 228 német, angol, francia és magyar nyelven megjelent publikáció fémjelzi. A klinikáról származó olyan közlemények szerzői közé sohase írta be a nevét automatikusan, ahol a munkában maga is nem vett részt tevékenyen.

Nagyívű tudományos munkássága és kiterjedt érdeklődési területe biztosította és teremtette meg az alapot az intézet széles palettájú kutatómunkájához, amelyet mindnyájunk számára vonzóvá tudott tenni saját lelkesedésével, az új iránti fogékonyságával. A tehetséget felismerte és messzemenően támogatta. Nagyvonalúan hagyott mindenkit önállóan gondolkodni és az érdeklődésének megfelelő témát választani. Amikor az eredetileg rámbízott atopiás dermatitis helyett a napfény okozta bőrbetegségekkel szerettem volna inkább foglalkozni, kezdetben Simon tanár úr irányításával, nem erőltette saját elgondolását, támogatott terveimben, így lettem egy életre elkötelezett fotodermatológus. Aktuális eredményeinkről rendszeresen, havonta beszámoltatott bennünket, egy-egy elismerő szava hetekre-hónapokra inspirált. Mint széleslátókörű kutató bármely témában, bármikor tudott tanácsot, útmutatást adni, miközben önzetlenül segítette elfogadható ötleteink megvalósítását. Szakmai és erkölcsi tekintélyénél fogva mindig biztonságban érezhettük magunkat, tudományos üléseken, szakmai vitákban, személyi kérdésekben, sőt politikai síkon is számíthatunk védelmére. Élete végéig országos viszonylatban is Ő volt minden dermatoló-

giai rendezvény szellemi motorja, akinek a véleménye, ítélete perdöntőnek számított.

Hogyan áll előttünk **Szodoray professzor úr, az ember?** Szemérmes, nem kitarulkozó, inkább tartózkodó egyéniségéből mit engedett megismerni?

Mi, tanítványai megtanulhattuk tőle az igényességet, a pontosságot és az önfegyelmet, amelyet nemcsak másoktól várt vagy követelt meg, hanem ugyanannyira magától is. Hallatlan munkabírása lelkesítő és inspiráló volt és marad mindnyájunk számára. Tudtuk, hogy este 7-8-ig benn dolgozik az intézetben, ami nemcsak példát adott nekünk, fiataloknak, hanem jelenléte megnyugtató biztonságot is jelentett az ügyeletben. De éreztük ezt akkor is, amikor minden téren kiállt embereiért. – Jólismert családcentrikussága neki, a négy gyermeket felnevelő apának abban is megnyilvánult, ahogyan kifejezte irántunk, gyermeket váró beosztottak iránt őszinte megbecsülését.

Követendő példaként áll előttünk élénk, érdeklődő szelleme, vitakészsége, amelyet élete utolsó évéig megőrzött. Így maradt haláláig a magyar dermatológia nagy megbecsülésben álló doyenje. – Élete sugározta az erkölcsi tisztaságot, a puritánságot. Távol állt tőle minden pózolás, miközben tiszteletet parancsolt közvetlensége, ami a legfiatalabbak iránt is megnyilvánult. Egyik felejthetetlen emlékem az, amikor személyesen jött el hozzám, a huszoneves gyakornokhoz az alagsori laborba egy különlenyomattal a kezében ezekkel a szavakkal: Találtam magának, Irénke, valami érdekeset.

És végül, de nem utolsósorban megismerhettük benne egyikét az utolsó polihisztoroknak. Lenyűgöző volt Professzor úr általános műveltsége. Nemcsak, hogy minden érdekelte, ami szép és értékes, de egyformán otthonos volt az irodalomban, a zenében, az orvostörténetben vagy a képzőművészetben. Zeneszeretétét például megpróbálta belénk oltani azzal a gesztussal is, hogy az akkori hivatalos alkalmakra, április 4-ére és november 7-ére behozta saját lemezjátszóját és az ünnepi beszéd után meghallgattuk Beethoven egy-egy szimfóniáját. Hogy mennyire műértő volt, mi sem jelzi jobban, minthogy rendszeresen őt kérték fel a város őszi tárlatának megnyitására. Azt is tudtuk róla, hogy évtizedeken át volt tagja Debrecen legjobb irodalmár, történész, nyelvész és teológiai professzorai legendás baráti társaságának.

És (végül) még egy fontos momentum: református hitét megtartotta. Egyházi temetésén 1980-ban nemcsak szakmai tekintélyét elismerve, hanem erkölcsi tartását is megbecsülve álltak koporsójánál párttag professzor társai is. Hadd mondjam el, hogy életem legnagyobb megtiszteltetésének tartom, hogy pártonkívüliként, sírjánál én búcsúzathattam el az intézet nevében.

Mit hagyott ránk **örökül** Szodoray professzor úr? Az oktatásban nemcsak az igényességet, hanem a feltétlen elkötelezettséget és a hallgatókért, a jövő orvosgenerációjáért érzett felelősséget. A magas színvonalú gyógyító munkában a „*Salus aegroti suprema lex est*” elvét, az anyagiasság helyett az empátiát. A tudomány művelésében az „odaszentelést”, a fáradságot és időt nem kímélő kitartó, célratörő munka szeretetét. Emberként erkölcsi



tartást és tisztaságot, puritán szellemet, a szakmai beszűkülttség helyett intellektuális érdeklődést minden más iránt is, ami szép és értékes. Ahogy Ő maga mondta: „Csak az intellektuális élet teheti boldoggá az embert”. – Nagy ajándéka a sorsnak, Istennek, ha van kire felnézünk, példaképnek tekintenünk. Szodoray Lajos professzor úr ilyen volt nekünk, tanítványainak, akinek kivételes személyisége egész életünkre meghatározó és irányt mutató marad. Legyen áldott az emléke.

**A tanítványok és munkatársak névsora:**

Ádám Lenke, Alföldy Gyula, Balogh Margit Éva, Balog Miklós, Bíró László, Cservenka István, Csóka Imre End-

re, Daróczy Pál, Debreceni Margit, Deutsch Vilmos, Erdélyi Aurél János, Fekete Zoltán, Francia Kiss János, Gönczöl Ilona, Halmy Klára, Helmeczi Lajos, Herpay Zsombor, Horkay Irén, Karácson János, Kelemen Zsigmond, Kocsis András, Korossy Sándor, Ladányi Éva, Máramarosi György, Martini Edit, Mészáros Csilla, Mészáros Katalin, Nagy Endre, Oláh Dániel, Pásztor Mária, Pintye Imre, Plank Éva, Selényi Antal, Simon Miklós, Skutta Árpád, Sóvári Éva, Szabó Éva, Szabó Máté, Szabó Péter, Szabolcsy Margit, Szathmáry Sebestyén, Szerze Péter, Szondy György, Tamási András, Tamási Piroška, Török Éva, Tuza Klára, Vadász Erzsébet, Vezekényi Klára, Záborszky Magdolna.

**BŐRGYÓGYÁSZAI**  
**ÉS VENEREOLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

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

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

**BŐRGYÓGYÁSZAI**  
**ÉS VENEREOLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

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

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



**Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)**

**A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában  
Aetiology of hepatopathy in porphyria cutanea tarda**

HORKAY IRÉN DR., EMRI GABRIELLA DR., VARGA VIKTÓRIA DR., SIMICS ENIKŐ DR.,  
REMENYIK ÉVA DR.

**ÖSSZEFOGLALÁS**

A poligénes öröklődésű porphyria cutanea tarda patogenezisében kulcsfontosságú az uroporfirinogén-dekarboxiláz aktivitáscsökkenése, amelynek manifesztálódásáért és a kórképre jellemző hepatopathiáért számos exogén faktor és megbetegedés tehető felelőssé. A közlemény irodalmi adatok és saját tapasztalatok alapján ezekről a tényezőkről ad áttekintést.

**Kulcsszavak:**  
**porphyria cutanea tarda - hepatopathia -  
rizikófaktorok**

**SUMMARY**

The decreased activity of uroporphyrinogen decarboxylase plays an important role in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda (PCT) of polygenic inheritance. Based on the literature and our own experience, the main exogenous risk factors and disorders responsible for the manifestation of the enzymatic defect and the hepatic damage characteristic of PCT are reviewed.

**Key words:**  
**porphyria cutanea tarda - hepatopathy -  
risk factors**

A porphyria cutanea tarda (PCT) poligénes öröklődésű és multifaktoriális megbetegedés, amelynek patogenezisében kulcsfontosságú a hepatikus uroporfirinogén-dekarboxiláz (UD) öröklött vagy szerzett aktivitáscsökkenése. A fenotípus expressziójához exogén májkárosító és porfirinogén tényezők is szükségesek, amelyek kóroktani összefüggése és hatásmechanizmusa az enzim-inaktivációban meglehetősen bonyolult (21), feltehetően gének ko-inherenciája által meghatározott. Klinikai és experimentális adatok egyaránt mellett szólnak, hogy a rizikófaktorok önmagukban csak kóros porfirinürítést okoznak, a PCT manifesztálódásához genetikai adottságok is szükségesek. Újabban egy vas-dependens állatkísérletes modellen olyan májspecifikus, alacsony molekulású, hőstabil non-kompetitív UD inhibitorot sikerült identifikálni, amely valószínűleg az emberi PCT-ben is involválódik, de humán adatok még nem állnak rendelkezésünkre (22).

A különböző súlyosságú krónikus májkárosodás és a PCT kapcsolatára elméletileg három lehetőség adódik: a porfirin anyagcserezavart primer májbetegség előzi meg, a kóros porfirin metabolizmus specifikus májkárosodást hoz létre, vagy pedig ugyanazon toxikus ágensek hatásának a következménye a nem-specifikus hepatopathia, amelyek a porphyriát is provokálták. Egyesek szerint a PCT-ben észlelt májváltozás nem jellegzetes és nem lehet elkülöníteni az egyéb, cirrhoticus eredetű krónikus májbetegségekben észleltektől. Mások (1) azzal a felfogással értenek egyet, hogy a PCT-s hepatopathia specifikus, mivel öröklött és szerzett faktorok komplex együtttha-

tására alakul ki. Saját, 1973-ban közölt adataink (10), amelyeket azóta megerősítettek, azt a nézetet támogatják, hogy a májkárosodásra utaló laboratóriumi paraméterek valamelyest jellemzőek a toxikus ágensre, többnyire követik a körlefolyást és jelzik az eredményes terápiát. A szegedi munkacsoport (21) hasonlóképpen sokkal inkább a toxikus ágensre és nem a PCT-re tartja karakterisztikusnak a májváltozást. Adatok szólnak emellett is, hogy a hepatotoxikus UP-felhalmozódás hozzájárul a májbetegség iniciálásához, progressziójához (4) és kóros szöveti képek kialakulásához.

A veleszületett, illetve szerzett UD aktivitáscsökkenés manifesztálódásáért és/vagy a kórképre jellemző hepatopathiáért számos exogén faktor és megbetegedés tehető felelőssé (30): 1. kóros vasanyagcsere, 2. alkohol, 3. gyógyszerek, 4. vegyszerek, 5. vírusfertőzések, 6. a májat érintő egyéb betegségek: syphilis, diabetes, autoimmun kórképek, daganatos betegségek stb. (15). Közülük a krónikus alkoholizmus és a syphilis patogenetikai szerepére a hepatopathia indukálásában Szodoray Lajos professzor (31,32) hívta fel elsőként a figyelmet az irodalomban már a 40-es években. Adatait azóta is minden kézikönyv idézi.

1. A vas szerepét Ippen (16) vetette fel 1960-ban annak kapcsán, hogy a kóros vastárolással járó haemochromatosis (HC) kezelésére használt sorozatos vérvételeket PCT-ben is sikerrel alkalmazta. Az időközben róla elnevezett Ippen-kúrára a porfirin-túlprodukciónak és a klinikai tünetek egyaránt visszafejlődnek (9), ezzel párhuzamosan mérséklődik a szervezet vastúlterhelése (overload) is, amelyet



egyértelműen jelez, hogy a betegek vas-anyagcseréjének mutatói mindhárom kompartmentben kórosak (13). A későbbiekben igazolódott, hogy a vérlebocsátásokat követően nemcsak a kóros porfirinürítés normalizálódik, hanem a hepaticus UD aktivitás is (4), ami arra utal, hogy a vas az enzimaktivitás befolyásolása révén fejt ki hatását. A folyamatban, amelynek tisztázásához magyar szerzők (20, 21) experimentális vizsgálatai is jelentősen hozzájárultak, fontos szerepe van reaktív oxigén-gyökök képződésének. – A májban a tartós vasfelhalmozódás elsősorban a periportális hepatocitákban kimutatható siderosis és ferritin-szerű vas-depozitumok formájában jelentkezik, aminek fibrosis és cirrhosis lehet a patológiai következménye. A siderosis egyik lehetséges magyarázata az alkoholos italok magas vastartalma (4), de feltételeznek öröklött faktorokat is, mint amilyen például a HC HLA-hoz kötött alléljeinek jelenléte némely PCT-s betegben. Ez évben megjelent tanulmányunkban (27) a vizsgált 50 debreceni és szegedi porphyriás beteg között 8 esetben tudunk kimutatni C282Y mutációt a HC génben (HFE).

2. A hepatotoxikus **alkoholról** már 1935 óta ismert, hogy megnőtt koproporfirin-ürítést okoz a vizeletben (25). *Szodoray és Sümegi* (32) voltak az elsők, akik már a 40-es évek elején feltételezték, hogy szoros kapcsolat van a krónikus alkoholizmus, a hepatopathia és a PCT között. Ezt azóta nagyszámú klinikai és experimentális adat erősítette meg (4, 19). A sporadikus típusú PCT-ben szenvedő betegek nagy többségének kórelőzményében meghatározó a rendszeres alkoholfogyasztás; az absztinencia viszont sok esetben minden specifikus kezelés nélkül klinikai és biokémiai remisszióhoz vezet. A debreceni Bőrklínika 40 év alatt gyűjtött 285-ös létszámú anyagában 221 beteg anamnézisében áll krónikus alkoholizmus a hepatopathia háttérében. Experimentális vizsgálatok tisztázták, hogy a porfirinszintézis valamennyi enzimének aktivitását már az egyszeri alkohol bevitel is befolyásolja, míg a rendszeres alkoholbevitel kifejezett ALA-szintetáz indukciót és permanens ferrokelatáz gátlást okoz (25). Mivel az alkohol okozta változások a redox folyamatokban egyben a májsejtek membránkárosodásához is vezetnek, a porfirin-transzport könnyebbé válik a plazmamembránon keresztül, amint azt a szegedi Bőrklínika *Simon professzor*, majd *dr. Kószó* vezette munkacsoportja állatkísérletes modellen (HCB-porphyrin) igazolta (19).

3. Bizonyos **gyógyszerek** PCT-t triggerelő hatása a 40-es évek óta ismert. Az első részletes összefoglalót Ippen 1967-ben (17) adta róluk (salvarsan, INH, resochin, klorokin, szulfanilamidok, egyes szedatívumok, altatószerek és analgetikumok, stilbésztról). Azóta a PCT-t indukáló gyógyszerek sora újabakkal is kiegészült (citostatikumok, orális fogamzásgátlók (3), menopauzában alkalmazott hormonkészítmények stb.). A debreceni beteganyagban például antikoncepciens által indukált első hazai eseteink száma (11, 12) 30 év alatt 19-re szaporodott. Az ösztrogének porfirinogén hatásában nemcsak az UD és az ALA aktivitásra kifejtett direkt effektusuk, hanem hepatotoxicitásuk is szerepet játszik (12). Feltehető, hogy egy olyan gént aktiválnak, amely specifikus májenzimek kép-

ződését szabályozza. Ezt látszanak megerősíteni Kószó (20) enzimológiai vizsgálatai, amelyek arra utalnak, hogy a familiáris PCT-re hajlamosító gén öröklődése predisponálhat ösztrogén-precipitálta PCT-re. Az adatok egyben magyarázatul szolgálhatnak arra is, hogy relatíve miért nagyobb a II típusú PCT prevalenciája a nők között.

4. A **vegyszerek** porfirinogén képességére az ún. „török porphyria” hívta fel a figyelmet, amelyben 5 év alatt több ezer emberen észleltek krónikus mérgezést PCT-nek megfelelő klinikai tünetekkel és laboratóriumi jellemzőkkel (25). Az endémia kiváltója egy hexaklorbenzol (HCB)-tartalmú fungicid gabonacsávázó volt. Ez a toxikus PCT-nek nevezett típus gyakran foglalkozási ártalomként jelentkezik, számos egyéb vegyület is indukálhatja (polihalogénezett szénhidrogének, herbicidok, pesticidok (2). Saját anyagunkban vegyszerártalom (peszticid) a hepatopathia háttérében 7 mezőgazdaságban dolgozó férfibetegünk kórelőzményében volt kideríthető.

5. A **vírusfertőzéseket** a HBV okozta krónikus hepatitis és a PCT kapcsolatának felismerése óta sorolják a rizikófaktorok közé (8). Az első sporadikus közléseket követően a 90-es években a HBV markerek prevalenciájának jelentős emelkedése volt megfigyelhető. Beteganyagunkban mindössze 3 esetben igazolódott előzőleg lezajlott HBV fertőzés, ebből eredő cirrhosis és hepatocellularis carcinoma azonban egyben sem.

A leggyakoribb vírusfertőzést, amely triggereli a PCT-t, ma kétségtelenül az 1989-ben identifikált HCV okozza. Fargion és munkatársai (6) 1992-ben közölték az első olyan eseteket, amelyek alapján szoros kapcsolatot tekinthetnek fel a HCV fertőzés okozta májbetegség és a PCT között. Az anti-HCV pozitívitás előfordulása a kórképben az átlagpopulációnál 50-60-szor magasabb, amire jelenleg még nincs egyértelmű magyarázat. A prevalencia igen széles skálán mozog (Európában 8–91%, az Egyesült Államokban közel 100% (24). Sporadikus formában nagyobb, mint a familiárisban, ami valószínűleg a vírus különböző genotípusainak eltérő prevalenciájával magyarázható. Magyarországon a lakosság 0,3–0,5%-a fertőzött HCV-vel, hasonlóan más európai országokhoz. Első hazai adataink szerint (5, 14) a debreceni PCT-s beteganyagban az 1990 és 1999 között diagnosztizált friss esetek 60%-ában volt igazolható az anti-HCV pozitívitás, a szeropozitív betegek felének pedig már kialakult a krónikus hepatitis. Az idősebb kor, a krónikus alkoholizmus és egyéb faktorok siettetik a HCV fertőzés következményeinek progresszióját. Egy 1998-as japán statisztika szerint 6-8 éve HCV-pozitív PCT-s betegek 26-30%-ában, elsősorban aktív hepatitis vagy cirrhosis talaján, hepatocellularis carcinoma fejlődött ki.

Ma még nem tisztázott, hogy hogyan vesz részt a HCV a PCT patogenezisében. Az egyik feltevés az (26), hogy a hepaticus UD aktivitás csökkenése a HCV okozta májsejtkárosodás vagy a májban lejátszódó fokozott autoimmun reakció eredménye. Mások szerint a HCV a kóros változást a porfirin-anyagcserében a citokróm P450-függő oxidáz rendszeren keresztül vagy a májban a szabadgyök-képző „szabad vas” mennyiségének növelése révén való-



sítja meg. Kushner (22) úgy véli, hogy szoros kapcsolatnak kell lennie a máj vasterhelése és legalább még egy rizikó faktor, mint a HCV-fertőzés, alkoholizmus, ösztrogén kezelés vagy HC gén mutáció között ahhoz, hogy a PCT fenotípus megjelenjen a fogékony betegeken.

A HCV-n kívül valószínűleg a HGV, HDV és a CMV okozta hepatitis is esetenként rizikófaktora lehet a PCT-nek. Jelentőségük ma még nem ismert, bár a HGV prevalenciájáról már jelentek meg adatok. Lehetséges, hogy jelenleg még nem indentifikált hepatitis vírusokra is számítanunk kell majd a jövőben. A HIV fertőzés és a PCT kapcsolódására 1987 óta vannak adatok (36).

**6. Egyéb, a májat is érintő betegségek** szerepére a PCT patogenezisében, illetve társulására elsőként Szodoray mutatott rá 1943-ban (31). Kezeletlen syphilises betegekben észlelt PCT-re típusos bőrtünetek kíséretében kóros porfirin-anyagcserét, amelyet a (korai) syphilises fertőzés okozta májártalomnak tulajdonított. Ezt követően kezelt, elsősorban salvarsan-kúrát kapó betegekben is diagnosztizáltak PCT-t, ilyenkor azonban a syphilisen kívül a gyógyszer is hozzájárult a porphyria indukálásához (17).

A diabetes mellitushoz társult PCT-ben feltehetően számolni kell az orális antidiabetikumok addicionáló porfirinogén hatásával is, hasonlóan a kezelt tbc-hez vagy a maláriához kapcsolódó PCT esetekben. A peptikus ulcus átlagosnál nagyobb incidenciája PCT-ben (19) ugyancsak részben hepatopathiával magyarázható.

Az autoimmun betegségek közül a PCT leggyakrabban LE-vel (főként SLE-vel és DLE-vel, ritkábban SCLE-vel) társul (7), jóval ritkábban egyéb kórképekkel, mint reumatoid arthritis, szisztémás sclerosis, hemolitikus anaemia stb. vagy saját esetünkben polymyositis (35). Az együttes előfordulás magyarázatára az experimentális és genetikai vizsgálatok leginkább a közös patogenezist, közös precipitáló faktorokat (gyógyszerek, alkohol) valószínűsítik.

Daganatos betegségekben PCT elsősorban májtumorokban (33, 34) és különböző típusú myelo- és lymphoproliferatív kórképekben jelenhet meg. A májat érintő tumorok, főként a hepatocelluláris carcinoma, egyrészt hosszasan fennálló, leginkább cirrhosisal járó PCT-ben fejlődnek ki. Másrészt, jóval ritkábban előfordulnak porfirint termelő és PCT klinikai képében jelentkező benignus vagy malignus májdaganatok és májmetasztázisok is, amelyekben azonban a porfirinürítés nem mindig típusos a kórképre. Ezek némelyike mint paraneoplasticus szindróma fogható fel, a bőrtünetek a tumorral szimultán lépnek fel, amelynek sikeres eltávolítása után a PCT gyógyul (1). A hepatocelluláris carcinoma a PCT-hez társuló májkárosodás végstádiuma, gyakorisága a 70-es, 80-as években általában 2,4 és 7,2% között mozgott (34), kivéve Kordac (18) extrém magas, autopsziás anyagból származó statisztikai adatát (47%). Várható, hogy a HCV fertőzés okozta növekvő számú krónikus hepatitis, illetve cirrhosis következtében ez a %-os arány a jövőben jelentősen megváltozik. A májtumorok és a PCT patogenetikai összefüggését illetően több kérdés megválaszolatlan: van-e direkt

karcinogén hatása a porfirineknek emberben, maga a PCT vagy az alkoholos, illetve a vírusos hepatitis okozta cirrhosis felelős-e elsősorban a tumorképződésért, és végül a primer májrák manifesztte teheti-e az UD-deficienciát, és ha igen, milyen módon.

Malignus hematológiai kórképekben a PCT precipitálása több okra vezethető vissza. Provokálhatja maga a malignus folyamat részben direkt hatása révén a porfirin anyagcserére, részben a máj involválása révén, de rizikófaktor lehet az alapbetegség kezelésében alkalmazott gyógyszerek jó része is (citosztatikumok, immunmodulánsok), mivel hepatotoxikusak (23), illetve indukálják az UD inaktiválásában is részt vevő citokróm P450 rendszert. Emellett a gyakran szükséges ismételt transzfúziók vasterheléshez vezetve segítik elő a PCT kifejlődését, míg az alapbetegségtől függetlenül egyéb faktorok, mint például a leukaemiában gyakoribb vírus hepatitisek a májártalom révén indukálják. 1996-ban közölt krónikus lymphoid leukaemiás esetünkben (28) a porphyriát a familiáris háttérén kívül szinte valamennyi szóba jöhető tényező (gyógyszerek, transzfúziók, CMV fertőzés) együttesen provokálhatta.

Összegezve mai ismereteinket elmondható, hogy a PCT klinikai tüneteit tartósan ható hepatotoxikus/porfirinogén rizikófaktorok teszik manifesztté, ehhez azonban genetikai fogékonyság is szükséges, direkt effektusuk nem elégséges. A szerzett és örökletes tényezők között a patogenetikai összefüggés sokrétű és komplex.

## IRODALOM

1. Bruguera M.: Liver involvement in porphyria. Semin. Dermat. (1986) 5, 178-185.
2. Collins A. G., Nichol A. W., Elsbury S.: Porphyria cutanea tarda and agricultural pesticides. Australas. J. Dermatol. (1982) 23, 70-75.
3. Degos R., Touraine R., Kalis B. et al.: Porphyrie cutanée tardive après prise prolongée de Contraceptifs Oraux. Ann. Derm. Syph. (Paris) (1969) 96, 5-14.
4. Elder G. H.: Porphyria cutanea tarda. Semin. Liver Dis. (1998) 18, 67-75.
5. Emri G., Tornai I., Horkay I. et al.: Porphyria cutanea tarda és hepatitis C-vírus. Orv. Hetil. (2001) 142, 2635-2639.
6. Fargion S., Piperno A., Cappellini M. D. et al.: Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: Evidence of a strong association. Hepatology (1992) 16, 1322-1326.
7. Gibson G. E., McEvoy M. T.: Coexistence of lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda in fifteen patients. J. Am. Acad. Dermatol. (1998) 38, 569-573.
8. Goerz G., Uthemann H., Lissner R.: Häufigkeit von HBs-Antigen und Anti-HBs bei Porphyria cutanea tarda. Z. Gastroenterol. (1979) 17, 296-300.
9. Horkay I.: A porphyria cutanea tarda kezelése Ippen szerint. Bőrgyógy. Vener. Szle. (1970) 46, 159-163.
10. Horkay I., Prékopa Á., Dalmy L. et al.: A study on the relationship of porphyria cutanea tarda and liver damage. Arch. Derm. Forsch. (1973) 247, 235-243.
11. Horkay I., Tamási P., Prékopa Á. et al.: Oral contraceptives által provokált porphyria cutanea tarda. Orv. Hetil. (1973) 114, 3026-3028.
12. Horkay I., Tamási P., Prékopa Á. et al.: Photodermatoses induced by oral contraceptives. Arch. Dermatol. Res. (1975) 253, 53-61.
13. Horkay I., Altmann H., Teherani D. K. et al.: Trace elements and iron metabolism in cutaneous porphyrias. Molec. Asp. Med. (1990) 11, 76.



14. *Horkay I.*: Cutaneous porphyria. *Nouv. Dermatol.* (1999) 18, 434-439.
15. *Horkay I.*: A cutan porphyriák korszerű diagnosztikája és terápiája. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2000) 76, 193-196.
16. *Ippen H.*: Beobachtungen bei der Aderlassbehandlung der Porphyria cutanea tarda. *Arch. klin. exp. Derm.* (1961) 213, 863-866.
17. *Ippen H.*: Kausalfaktoren der Porphyria cutanea tarda. *Derm. Wschr.* (1967) 153, 1351-1356.
18. *Kordac V.*: Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in long term follow-up. *Neoplasma* (1972) 19, 135-139.
19. *Kószó F., Siklósi Cs., Simon N.*: Effects of iron-loading and ethanol treatment on rat porphyrin metabolism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1980) 13, 135-139.
20. *Kószó F., Morvay M., Dobozy A. et al.*: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in 80 unrelated patients with porphyria cutanea tarda. *Br. J. Derm.* (1992) 126, 446-449.
21. *Kószó F., Simon M.*: A porphyria cutanea tarda patogenezise. *Orv. Hetil.* (2000) 141, 709-713.
22. *Kushner J. P.*: Hemochromatosis genes and other risk factors in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* (1998) 92, suppl: 69.
23. *Kyle R. A., Dameshek W.*: Porphyria cutanea tarda associated with chronic granulocytic leukaemia treated with busulphan (myleran). *Blood* (1964) 23, 776-785.
24. *Lim H. W.*: Role of viral infection in porphyria cutanea tarda. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1977) 13, 75-77.
25. *Moore M. R., McColl K. L. E., Rimington C. et al.*: Disorders of porphyrin metabolism. Plenum publ. Corp., New York – London, 1987.
26. *Moran M. J., Fontanellas A., Brudieux E. et al.*: Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology* (1998) 27, 584-589.
27. *Nagy Z., Kószó F., Pár A., Emri G., Horkay I. et al.*: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus (HCV) infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Internat.* (2004) 24, 16-20.
28. *Remenyik É., Ujj G., Horkay I. et al.*: Porphyria cutanea tarda and chronic lymphoid leukemia. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 180-182.
29. *Salamanca R. E., Vidal I., Diego A. et al.*: High incidence of peptic ulcer in porphyria cutanea tarda. *Med. Chir. Dig.* (1982) 11, 119-121.
30. *Simon M.*: A porphyria cutanea tarda pathogenesis. *Orv. Hetil.* (1982) 123, 1837-1842.
31. *Szodoray L.*: A syphilises betegek porphyrin anyagcseréjéről. *Orvosképzés. Dermatológiai füzet* (1943) 140-143.
32. *Szodoray L., Sümegi S.*: Über die Nosologie der chronischen kutanen Porphyrie. *Dermatologica* (1944) 90, 224-228.
33. *Tio T. H., Laijnse B., Jarret A. et al.*: Acquired porphyria from a liver tumor. *Clin. Sci.* (1957) 16, 517-527.
34. *Török L.*: Innere Tumore (Porphyria cutanea tarda). *Z. Hautkr.* (1976) 51, 397-403.
35. *Varga V., Remenyik É., Emri G., Horkay I. et al.*: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C vírus infekció és polymyositis előfordulása. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2001) 77, 119-122.
36. *Wissel P. S., Sordillo P., Anderson K. E. et al.*: Porphyria cutanea tarda associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Hematol.* (1987) 25, 107-113.



**Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika<sup>1</sup>**  
 (igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár),  
**Orvosi Mikrobiológiai Intézet (igazgató: dr. Gergely Lajos egyetemi tanár)<sup>2</sup>**

## **Klasszikus Kaposi sarcoma, retrospektív tanulmány** **Classical Kaposi's sarcoma, retrospective study**

REMENYIK ÉVA DR.<sup>1\*</sup>, JUHÁSZ ATTILA DR.<sup>1,2\*</sup>, VERES IMRE DR.<sup>1</sup>,  
 HUNYADI JÁNOS DR.<sup>1</sup>

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők 25 HIV negatív, klasszikus Kaposi sarcomában szenvedő beteg klinikai adatait elemzik az utóbbi 10 év beteg-dokumentációja alapján. A diagnózis szövettani vizsgálaton alapult. A kóroki humán herpesvírus 8 (HHV8) fertőzés jelenlétét szerológiai tesztekkel, valamint a léziók biopsziás mintáiból származó DNS nested PCR-rel határozták meg. Minden vizsgált beteg HHV8 szeropozitív volt. HHV8 DNS-t 25/28 biopsziás mintában detektáltak. A tumorok klonális eredetét igazolták. A betegek egyharmada csökkent CD4/CD8 arányt mutatott. Elemzik a terápiás választ. A ma elfogadott patomechanizmus szerint a KS kezdetben vírus indukálta poliklonális sejtproliferáció. Tartós fennállása során valódi tumoros klón szelektálódhat. A tanulmány klinikai és laboratóriumi eredményei is alátámasztják ezt a teóriát. A KS kezelésében jelenleg kuratív szisztémás terápiával nem rendelkezünk. A radioterápia és interferon alfa kombinációja a legtöbb generalizált esetben a tünetek stagnálását éri el. A jövő kutatásainak fókuszában még hatékonyabb immunmoduláns és antivirális kezelés kifejlesztése állhat.

#### **Kulcsszavak:**

**klasszikus Kaposi sarcoma - humán herpesvírus 8 - PCR - szerológia**

### **SUMMARY**

25 HIV negative classical Kaposi's sarcoma patients' clinical data were retrospectively analyzed from their last ten-year hospital record. Histological examination established the diagnosis. Human herpes virus 8 (HHV-8) infection of the patients was confirmed by serological tests of serum samples and nested PCR of extracted DNA from lesional biopsies. All the patients were HHV8 seropositive. HHV8 DNA was detected in 25/28 biopsy samples. Clonal origin of the tumors was confirmed. CD4/CD8 was decreased in one third of the patients. Therapeutical responses were analyzed. According to the accepted pathomechanism, KS is started as a viral triggered polyclonal cell proliferation. During its long lasting duration tumor clone can be selected. Clinical and laboratory results of this study support this theory. In the treatment of KS no curative systemic treatment has been developed. Combinations of radiotherapy and interferon alfa resulted in only stationary response in most of the generalized cases. In the future more effective immunomodulant and antiviral treatment is needed based on the currently accepted pathomechanism.

#### **Key word:**

**classical Kaposi's sarcoma - human herpes virus 8 - PCR - serology**

A ma négyféle klinikai formában megjelenő Kaposi sarcomát Kaposi Mór 1872-ben írta le (1). A különböző formák (1. klasszikus vagy mediterrán, 2. epidémiás vagy AIDS-hez társult, 3. endémiás vagy afrikai és 4. iatrogén vagy transzplantációs) közös jellemzője a szövettani kép, valamint a humán herpesvírus 8 (HHV8) kóroki szerepe a patomechanizmusban. A klinikai megjelenés sok esetben hasonlóságot mutat. A jellegzetes elemi jelenségek: folt, papula, csomó, és tumor multicentrikus együttes előfordulása, valamint kékeslila vagy vörös színe legtöbb esetben körjelző, de különösen az epidémiás és endémiás formában ettől jelentősen eltérhetnek a léziók. Számos

lokális (sebészi-, krio-, radioterápia, intrafokális kezelések) és szisztémás (interferon, citosztatikumok, antivirális szerek) kezelési lehetőség ismert változó terápiás válasszal. Lényeges különbség van az egyes formák lefolyásában. Az endémiás típus florid és limfadenopátiás alakja gyakran letális. A többi forma elvéve okozza közvetlenül a beteg halálát (2). A közlemény tárgyát képező HIV negatív klasszikus KS ritka betegség. Kelet-európai, mediterrán vagy zsidó származásúakon gyakoribb. Férfi dominancia jellemzi. Az esetek 2/3-a ötven év feletti korban kezdődik. A fentebb említett típusos tünetek (kékesvörös foltok, papulák, csomók) többnyire az alsó végtagon kezdődnek, legtöbbször szimmetrikusan, vagy gyorsan szimmetrikussá, multicentrikussá válnak, nem ritkán

\* Az első két szerző azonos mértékben járult a munkához



nagyobb összefolyó plakkok alakulhatnak ki (3). Az érintett végtagokon gyakori a nyiroködéma (4). A típusos megjelenés mellett izolált léziók formájában is jelentkezhetnek (5). Előfordulhatnak nagy tumorok és nagyon ritkán bullaszerű képletekként is (lymphangiomaszerű variáns) (6, 7). A klasszikus KS tünetei lassan progrediálnak. A betegség ritkán eredményezi közvetlenül a beteg halálát. Anaplasztikus, belső szerveket is érintő (8) elfajulását kb. 4-5%-ra teszik (9). Régebben más malignómák gyakoribb társulását feltételezték, de objektív vizsgálatok ezt nem igazolták. Az egyéb daganatok valóban gyakoribbak, de a magas életkort tekintve az átlag populációhoz képest ez a tumorgyakoriság növekedés nem szignifikáns (3).

Jelen közleményben 25 klasszikus KS-ban szenvedő beteg klinikai dokumentumainak retrospektív feldolgozásával vizsgáltuk a HHV8 seroprevalencia, klonalitás, klinikai jellegzetességeket, terápiás választ saját eseteinkben.

## Módszerek

**Betegek:** Az utóbbi 10 évben a DEOEC Bőrkinikán kezelt és gondozásba vett 25 klasszikus KS beteg klinikai adatainak retrospektív feldolgozását végeztük. A kórlapok, ambuláns kartonok és 1996 után a kórház informatikai rendszer (MedSolution), valamint a Fotoderma digitális képekezelő elektronikus programunk volt a klinikai dokumentáció forrása.

Hisztológiai vizsgálat: a KS diagnózisának felállítása a DEOEC Bőrkinika hisztológiai laboratóriumában történt. Legtöbb esetben hematoxinilin eozin festéssel, melyet alkalmanként kiegészítettünk immunperoxidáz módszerrel.

### Molekuláris biológiai feldolgozás:

PCR: DNS extrakció után a HHV8 vírus genom nested PCR amplifikációja történt. Az első primerpárja minor capsid protein génszakaszát sokszorozította (10). A belső primerpár (11) 172 bázispár nagyságú terméket adott. Szekvenálás: A nested PCR termék szekvenancia analízise egyszálú DNS konformációs polimorfizmus (SSCP) vizsgálattal és szekvenálással történt (*fmol DNA Cycle Sequencing System, Promega*) (12).

### HHV8 szerológiai vizsgálat:

A szerológiai vizsgálat kivitelezésekor az anti-LANA antitestek kimutatásán alapuló klasszikus immunfluorescens IFA módszert, valamint két ELISA-t használtunk. Az egyik egy peptid ELISA, ahol small virus capsid antigén (sVCA) (ORF65) karboxiterminális antigéndeterminánsának megfelelő 14 aminosavból álló szintetikus oligopeptid az antigén, a másikban egy biotinilált rekombináns ORF K8.1 fúziós fehérjét alkalmaztunk srteptavidin capture ELISA-ban (12, 13).

## Eredmények

*A klasszikus KS-ra jellemző klinikai adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze:*

A betegség általában idős korban kezdődik (átlag életkor a diagnózis felállításakor: 62,04 17-81 év) 15 beteg a tünetek jelentkezésekor már hatvan év feletti volt. Férfidominanciát észleltünk (férfi:nő 3:1). Többnyire hosszú lefolyás jellemzi: átlag: 6,48 év (25-2 év) (követés ideje: 1-10 év). A kezdeti lassú progressziót jól jellemzi egy roma fiatalember (7. beteg) esete. Első tünete

17 éves korában jelentkezett, majd 22 évi tünetmentesség után a generalizált bőrtumorok kombinált kezelése ellenére belszervi metasztatizációval 3 év alatt halálhoz vezettek. Betegeink közül 15/25 esetben csak alsó végtagi lokalizációt, míg 9/25 esetben generalizáltan észleltünk bőrtüneteket. Egy izoláltan a peniszre lokalizálódó esettel találkoztunk (12. beteg), ahol a sebészi eltávolítás végleges megoldást jelentett. Az első tünetek és a diagnózis felállítása között átlagosan fél év telt el (6,48 hónap, 2-22 hónap). A leggyakrabban alkalmazott kezelés a radio-terápia volt 20/25. A legtöbb esetben gyorsított elektron besugárzást alkalmaztunk az érintett testtájékon. 15/25 beteg részesült rövidebb, vagy hosszabb idejű (3 hét, 6 hónap) alacsony dózisu (heti 3x3-5 millió NE) interferon alfa (IFN  $\alpha$ ) kezelésben, 14 esetben sugárterápiával kombináltan. A kezelés idejének a finanszírozási gondok szabtak határt. Az előrehaladottabb állapotú (II, IV. stádiumú), a lokális és a hozzáférhető IFN  $\alpha$  kezeléssel remisszióba nem hozható betegek esetében citosztatikum adására került sor. 3. beteg monoterápiában kapott citosztatikumot, 4 kombinációban. 3 anaplasztikus KS-ban szenvedő beteg halálát citosztatikus kezelés ellenére progrediáló KS okozta. A 16t jelű beteg esetében a gyors, egyéb okból történt elhalálozás (myocardialis infarctus) miatt nem ítélték meg a terápiás választ, 1 beteg a követségéből kiesett (14. sz. eset). 6 beteg mutatott komplett remissziót (2-5 éves követés alatt). 6 beteget veszítettünk el a KS-val közvetlenül nem összefüggő betegség miatt. 9 beteg tüneteit a kezelések időlegesen visszaszorították, de recidívákra számítani lehet. 5/25 beteg esetében egyéb tumort észleltünk (2 prostata, 3 limfoproliferatív és 1 rectum) egy beteg (24. sz. eset) a KS-án kívül 2 másik malignus tumorban is szenved (14). Két független családi halmozódást észleltünk: 1 apa és fia (5a. sz. beteg és 21f. sz. beteg), valamint két testvér (3t. és 16t. beteg).

**HHV8 vírus jelen van KS-ban.** A vizsgált, tumoros KS-ás minták mindegyikében (19/19), míg a plakkok nagyobb részében 5/6, a foltok esetén a minták kisebb részében 1/3 volt detektálható a HHV8 vírus genom (2. táblázat). A gondozott betegeinknél elvégeztük a HHV8 vírus szerológiát. Anti-LANA IFA 15/16, K8.1 ELISA 14/16, sVCA ELISA 11/16 esetben adott pozitivitást. 10 beteg mindhárom módszerrel pozitív eredményt adott. 4 beteg két, további 1-1 beteg pedig egy módszerrel bizonyult HHV-8 seropozitívnak.

**KS tumorokban klonális sejtproliferáció igazolható.** 6 betegből multiplex (2-6), különböző időkbén (4 esetben), különböző anatómiai lokalizációból eltávolított tumorok formalinnal fixált paraffinba ágyazott blokkja állt rendelkezésünkre. A tumorokból izolált DNS nested PCR mintáiból a DNS szekvenciák polimorfizmusát vizsgáló SSCP analízist végeztünk. Az azonos betegből származó különböző minták azonos SSCP mintázata felvetette, hogy a minták azonos bázisszekvenciájú DNS szakaszoknak felelnek meg (1. ábra). Ezt direkt szekvenálással bizonyítottuk is. A vírusszekvenciák azonossága egy egyé- nen belül klonalitásra utal.



Sorszám	Kor /év	Nem	Lokalizáció	Fennállás hónap	Stádium	CD4/CD8 Norm:>1,5	Terápia						Eredmény			Más tumor
							Sebészi	Sugár	IFN	Citoszt..	Kryo	Antiviralis	CR	PR/R	Exitus KS NR	
1	55	F	G	11	III	1.92		x	x				x			
2	71	F	L	4	IV	1.83	x	x	x	Bleo	x		x		x	Rectum
3t	67	F	G	7	IV	2.94		x	x	Bleo, Vinc	x			x		
4	74	F	G	9	III	1.66	x	x					x			Prostata
5a	69	F	G	4	III	1.03		x				x			x	
6	71	F	G	7	IV	1.28	x	x	x	Bleo Doxo	x			x		
7	17	F	G	22	IV	1.07	x	x	x	Bleo Vin	x			x		
8	61	F	G	12	III	nv		x	x				x			
9	54	F	G	7	III	0.77		x					x			Lymphoma
10	77	N	G	10	III	nv		x					x			
11	75	N	G	2	III	nv		x	x				x		x	
12	34	F	Penis	5	I	2.2	x					x				
13	40	F	G	8	II	1.46		x	x			x				
14	78	F	G	12	III	nv		x	x	Vin			nk			
15	81	N	G	10	III	1.54	x		x				x			
16t	69	F	G	2	III	1.83							nk		x	Lymphoma
17	47	N	G	7	III	nv		x	x				x			
18	49	F	L	2	I	1.64		x				x				
19	72	N	L	3	II	1.57		x	x				x		x	
20	53	N	L	2	I	nv	x					x				
21f	45	F	2L	2	II	2.03		x	x				x			
22	69	F	2L	4	II	1.59		x	x		x		x			
23	76	F	L	2	I	1.67	x					x				
24	77	F	2L	2	II	1.23		x		Vin			x			CLL, Prostata
25	70	F	2L	6	IV	nv		x	x	Bleo, Vin			x		x	

1. táblázat  
Klinikai adatok

Megjegyzés: kor: életkor a felfedezés évében

Fennállás: a tünetek fennállása a diagnózis felállítása előtti hónapokban.

Stádium: a vizsgálat végén vagy az exitus idején

Rövidítések: t: testvérek, f: fiú, a: apa, F: férfi, N: nő, G: generalizált, L: láb, nv: nem vizsgált,

Bleo: bleomycin,

Vin: vincristin, Doxo: doxorubicin

CR komplett remisszió, PR/R partialis remisszió/recurrencia, KS: exitus KS miatt,

NR: az exitus nem függ össze a KS-val, nk: nem követett



Klinikai tünet	HHV-8 +	HHV-8 -
Folt	1/3	2/3
Plakk	5/6	1/6
Tumor	19/19	0/19
Összesen	25/28 (89%)	3/28 (11%)

## 2. táblázat

HHV-8 DNS kimutathatósága KS léziókból  
Különböző klinikai megjelenésű léziókból vett biopsziás minták formalin fixált paraffinba ágyazott blokkjaiból kivont DNS-sel nested-PCR amplifikáció történt a módszerekben leírtak szerint

**Egyéb eredmények:** Hisztopatológiai tudományos fel dolgozást jelen tanulmányban nem végeztünk. A laboratóriumi leletekből említést érdemel, hogy természetesen minden beteg HIV negatív volt és egyharmaduk alacsony CD4/CD8 arányt mutatott.

## Megbeszélés

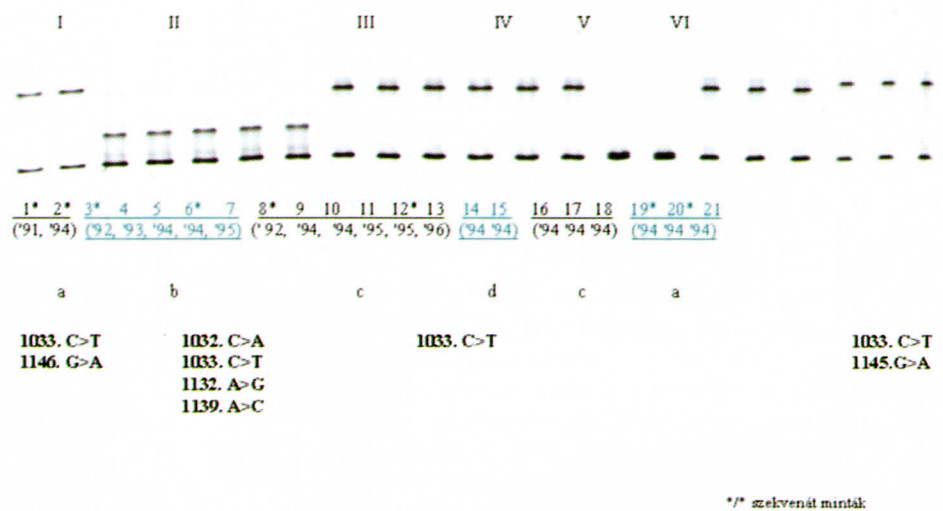
A vizsgált betegcsoport jól reprezentálja a klasszikus KS-ban az irodalomból ismert klinikai képet és kórlefo lyást. A betegek felében 60 év fölött kezdődtek a tüne tek, melyek leggyakrabban a lábszárat érintik és a lézió k multiplexek. Infektív, illetve genetikai faktorok je lentőségét az általunk megfigyelt családi esetek is fel vetik.

A KS kezelésben a különböző formákban egységesen alkalmazható prognózist és kezelési stratégiát támogató stádiumbeosztás nincs. A klasszikus KS klinikai formánál az olasz szerzők most megjelent ajánlása követhető (15).

A diagnózis felállításában a szövettani vizsgálat a leg fontosabb eszköz. A KS hisztopatológiailag komplex folyamat, de két fő jellemző komponense van. Az egyik az ér úrok szabálytalan fel szaporodása, a másik az orsósejtes proliferáció. Ará nyuk változó. Társuló jel legzetesség még az extrava zális vvt, és a hemosziderin pigmentáció, valamint a ke vert gyulladáson infiltráció. Ezek aránya jelentősen függ az elemi jelenségtől (folt, papula, csomó) (16, 17). Az epidemiológiai adatok alap ján már korábban is feltéte lezték vírus oki szerepét a KS hátterében, de csak 1994-ben sikerült azonosíta ni egy új DNS vírust a her peszvírus 8-at (10). Etioló giai szerepe a KS-ban bizo

nyítottnak tekinthető. A HHV8 onkogén hatású. A látens vírusfertőzött sejtek folyamatos virális fehérjéket exp resszálnak, ezek onkogének és/vagy celluláris tumorszupp reszor fehérjék működését akadályozzák, sejtranszform máló, anti-apoptotikus, angiogenetikus hatásúak, mások elősegítik az immunrendszer elkerülését (18). A HHV8 ví rus jelenlétét biopsziás mintákban saját betegeinkben is ki tudtuk mutatni. A hisztológiai kép celluláris összetevőiből várhatóan azt az eredményt kaptuk, hogy minél kisebb a léziókban az orsósejtes proliferáció (folt) annál kisebb a vírus DNS kimutathatóságának az esélye (2. táblázat). Sokáig kérdéses volt, hogy valódi neoplázia vagy reaktív folyamat-e a KS. Multiplex léziók, spontán regresszió, a korai tünetekben az érproliferáció és gyulladáson sejtek nagy száma reaktív folyamat mellett szól. A tumorok egyetlen kontrollálatlanul osztódó sejtől származnak, te hát monoclonalisak, míg egy reaktív folyamat, különböző eredetű sejtpopulációt tartalmaz. A klonalitás-vizsgálat le hetőséget ígér a reaktív vagy tumoros kérdés eldöntésére. Nőkön alkalmazható az X kromoszómára lokalizált génpoliformizmus meghatározása (19). További lehetőség a vírus DNS szekvenancia vizsgálata (20). Az általunk elem zett 6 beteg tumoros léziói a HHV8 genomszekvenia vizsgá lata alapján klonálisnak bizonyultak (1. ábra) (21). A patomechanizmus kutatások azt támasztják alá, hogy a HHV8 vírus által indukált proliferatív gyulladáson folya mat tartós fennállása autokrin parakrin és környezeti hatá sokra szelektálódó valódi lokális tumoros sejtproliferáció ba torkollik (2, 20).

A KS differenciál diagnózisában egyéb vascularizált lézióktól kell elkülöníteni. Ezek a pyogen granulóma pseudo-KS, bacillaris angiomatosis, a hemangiopericy toma és angiosarcoma. A vírus kimutatása a léziókból



\*/\* szekvenált minták

1. ábra  
SSCP mintázat

6 (I-VI) beteg különböző időkből (a biopszia éve) eltávolított tumorának paraffinba ágyazott blokkjaiból történt DNS szeparálás után végzett egyszálú DNS konformáció poli morfizmus (SSCP) vizsgálat. Az azonos aláhúzási szakaszok azonos betegből származó mintákat jeleznek. A vastagon szedett számok a \* jelzett minták szekvenálása után ész lelt mutációk helyét, a betűk a báziscserét mutatják.



differentiáldiagnosztikai segítség lehet. Szexuális, horizontális, materno fetalis vírusátvitelre vannak bizonyítékok (22). A vírushordozók szűrése szerológiai próbákkal történik. Egységesen elfogadott módszer nincs. Kezdetben széles körben az anti-LANA antitestek kimutatásán alapuló immunfluoreszcens assayt használtak. A módszer eszköz- (fluoreszcens mikroszkóp) és munkaigényessége miatt egyéb gyorsabban kivitelezhető módszereket is alkalmaznak. Teljes vírust, immunogén lítikus vagy latens antigéneket, teljes peptid, vagy rekombináns peptid epitópokat használnak ELISA és immunoblot technikával. Miután a specificitás növelése a szenzitivitás csökkenését eredményezi és fordítva is, ezért a módszerek kombinációja ajánlható (18). Ezt támasztják alá saját vizsgálati eredményeink is. Tünetes KS betegeken a HHV8 szerológia magas titerben pozitív. A vírus jelenléte kimutatható KS, vagy más a HHV8 által összefüggésbe hozott betegségek (Body cavity lymphoma, Castlemann betegség) nélkül is, mint azt populációs szerológiai tanulmányok mutatják. A vérédek végezett vizsgálataink alapján a régióknak szeroprevalanciája 2,28-3,5% (13). Ez megfelel a földrajzi elhelyezkedésünkből várható prevalanciának (23). A tünetek kialakulásában jelentőséget tulajdonítanak a szervezet immunállapotának (24, 25). Az AIDS-ben a KS gyakorisága, valamint az immunosuppresszió mértékétől függő iatrogén KS-ás tünetek ezt erősen felvetik. Klasszikus KS-ban ellentmondó adatok láttak napvilágot a csökkent immunreaktivitás igazolására. Mindenesetre érdemes kiemelni, hogy az általunk vizsgált populáció egyharmadában a celluláris immunreaktivitás laboratóriumi paraméterének tartott CD4/CD8 arány csökkent.

A KS-ban alkalmazandó egységes terápia nincs. A lokális sebészi, laser, krio-, radioterápia mellett a patomechanizmust tekintve antivirális, apoptosist indukáló, antiangiogén, antiproliferatív hatású szereket alkalmazhatunk lokálisan, vagy szisztémásan (26). A kezelésekkal többnyire tüneti eredményt érhetünk el, mely az esetek nagy részében kielégítően morbusstatikus. Az agresszívebb formákban számos antiproliferatív citosztatikum (etoposid, paclitaxel, daunorubicin) kedvező hatását írták le (2). A patomechanizmus kutatások alapján mint azt láttuk, a KS vírus által elindított multifokális proliferatív betegség, melyben a hosszas fennállás során környezeti faktorok (vírustermékek, terápiás anyagok: sugár, citosztatikum) hatására malignus sejtek szelektálódnak a részleges immundeficienciában szenvedő egyéneken és valódi klonális tumort hoznak létre. Ezek alapján antivirális és immunterápia lenne a legmegfelelőbb terápiás választás a klasszikus KS korai szakaszának kezelésére (18). A ma forgalomban lévő szerek közül leginkább az interferon alfa ezen követelményeknek megfelelő szer. Hatékonyságát AIDS-hez társult KS-ban bizonyították, így indikációs körébe is tartozik. Bár a klasszikus KS-ban is hatásos, erről sporadikus közlemények számolnak be. Mi a saját anyagunkban objektív eredményekről nem tudunk nyilatkozni, mivel a gyógyszer Magyarországon a klasszikus KS-ban nem támoga-

tott, így alkalmazása a gyártó cégek nagylelkűségén és/vagy alkalmanként egyedi engedélyezéssel oldható meg. További patomechanizmus-, farmakológiai és klinikai kutatások szükségesek a valódi kuratív kezelés kifejlesztéséhez.

## Köszönetnyilvánítás

A publikáció az alábbi támogatások felhasználásával készült: dr. Remenyik Éva ETT-107/2001, dr. Juhász Attila ETT-116/2001, Békésy György posztdoktori ösztöndíj BÖ 74/2002.

## IRODALOM

1. Kaposi M.: Idiopathisches multiples pigmentsarcom der haut. Arch. Dermatol Syphilis (1872) 4, 265-273.
2. Hengge U. R., Ruzicka T., Tyring S. K., Stuschke M., Roggendorf M., Schwartz R. A. et al.: Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. Lancet Infect Dis (2002) 2, 281-92.
3. Friedman Birnbaum R., Weltfriend S., Katz I.: Kaposi's sarcoma: retrospective study of 67 cases with the classical form. Dermatologica (1990) 180, 13-7.
4. Simonart T., Dobbeleer G. D., Peny M., Fayt I., Parent D., Voooren J. et al.: Pre-Kaposi's sarcoma: an expansion of the spectrum of Kaposi's sarcoma lesions. European Journal of Dermatology (1999) 9, 480-2.
5. Chun Y. S., Chang S. N., Park W. H.: A case of classical Kaposi's sarcoma of the penis showing a good response to high-energy pulsed carbon dioxide laser therapy. The Journal of Dermatology (1999) 26, 240-3.
6. Davis D. A., Scott D. M.: Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma: etiology and literature review. Journal of the American Academy of Dermatology (2000) 43, 123-7.
7. Somos S., Farkas B.: Immunomodulatory treatment with low-dose interferon-alpha and oral retinoic acid in lymphangioma-like Kaposi's sarcoma. Anticancer Research (2000) 20, 541-5.
8. Coll J., Pedro Botet J., Pallas J. O., Gimenez Arnai A. M., Barranco C.: Classic Kaposi's sarcoma with pulmonary involvement in an HIV-negative woman. Clinical and Experimental Dermatology (1995) 20, 410-2.
9. Brenner B., Weissmann Brenner A., Rakowsky E., Weltfriend S., Fenig E., Friedman Birnbaum R. et al.: Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. Cancer (2002) 95, 1982-7.
10. Chang Y., Cesarman E., Pessin M. S., Lee F., Culpepper J., Knowles D. M. et al.: Identification on herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science (1994) 266, 1865-9.
11. Whitby D., Howard M. R., Tenant Flowers M., Brink N. S., Copas A., Boshoff C. et al.: Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. Lancet (1995) 346, 799-802.
12. Juhász A., Remenyik É., Hunyadi J., Gergely L.: Humán herpeszvírus-8 specifikus antitestek előfordulása magyar véradókon és Kaposi-sarcomás betegeken. Orvosi Hetilap (1998) 139, 3001-4.
13. Juhász A., Remenyik É., Kónya J., Veress G., Bégány A., Andirkó I. et al.: Prevalence and age distribution of human herpesvirus-8 specific antibodies in Hungarian blood donors. J. Medical Virol. (2001) 64, 526-30.
14. Váróczy L., Miltényi Z., Keresztes K., Gergely L., Remenyik É., Illés A.: Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukémiában szenvedő betegeinknél. Magyar Belorvosi Archivum (2003) 56, 127-30.
15. Brambilla L., Boneschi V., Taglioni M., Ferruci S.: Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. European Journal of Dermatology (2003) 13, 83-6.



16. Boshoff C., Weiss R. A.: Epidemiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences (2001) 356, 517-34.
17. Tappero J. W., Conant M. A., Wolfe S. F., Berger T. G.: Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. Journal of the American Academy of Dermatology (1993) 28, 371-95.
18. Sarid R., Klepfish A., Schattner A.: Virology, pathogenetic mechanisms, and associated diseases of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). Mayo Clinic Proceedings (2002) 77, 941-9.
19. Delabesse E., Oksenhendler E., Lebbe C., Verola O., Varet B., Turhan A. G.: Molecular analysis of clonality in Kaposi's sarcoma. Journal of Clinical Pathology (1997) 50, 664-8.
20. Judde J. G., Lacoste V., Briere J., Kassa Kelembho E., Clyti E., Couppie P. et al.: Monoclonality of oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. Journal of the National Cancer Institute (2000) 92, 729-36.
21. Juhász A., Remenyik É., Szarka K., Veress G., Hunyadi J., Gergely L.: Consistent polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism pattern of human herpesvirus-8 in the course of classical Kaposi's sarcoma assumes its clonal origin. Journal of Medical Virology (1998) 54, 300-4.
22. Vitale F., Viviano E., Perna A. M., Bonura F., Mazzola G., Ajello F. et al.: Serological and virological evidence of non-sexual transmission of human herpesvirus type 8 (HHV8). Epidemiology and Infection (2000) 125, 671-5.
23. Serraino D., Toma L., Andreoni M., Butto S., Tchangmena O., Sarmati L. et al.: A seroprevalence study of human herpesvirus type 8 (HHV8) in eastern and Central Africa and in the Mediterranean area. European Journal of Epidemiology (2001) 17, 871-6.
24. Dobozy A., Husz S., Hunyadi J., Berkó G., Simon M.: Immune deficiencies and Kaposi's sarcoma. The Lancet 1973. 2, 625.
25. Touloumi G., Hatzakis A., Potouridou I., Milona I., Strarigos J., Katsambas A. et al.: The role of immunosuppression and immune-activation in classic Kaposi's sarcoma. International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer (1999) 82, 817-21.
26. Toschi E., Sgadari C., Monini P., Barillari G., Bacigalupo I., Palladino C. et al.: Treatment of Kaposi's sarcoma-an update. Anti-Cancer Drugs (2002) 13, 977-87.

## PÁLYÁZAT BŐRGYÓGYÁSZOKNAK

**Fucidin®**  
Fusidic acid /  
sodium fusidate

A Medicine & Business Kft., a LEO Pharma hazai képviselője pályázatot hirdet bőrgyógyász szakorvosok és rezidensek számára „**Bőr- és lágyrészfertőzések Fucidin® sav kezelésével - saját tapasztalatok**” címmel.

### A következő témákban kérjük a pályázatok beadását:

1. Primer bőr- és lágyrészfertőzések kezelésének hatásossága Fucidin savval (hazai tapasztalatok).
2. Atopiás dermatitis talaján kialakult másodlagos bakteriális fertőzések kezelése Fucidin® savval (lokális corticosteroid és Fucidin® sav kezelések kombinált alkalmazásának tapasztalatai).
3. Beteg compliance és a Fucidin® sav kezelés hatásosságának összefüggései.
4. Fucidin® sav kezelés költséghatékonysága.
5. Fucidin® sav kezelés alkalmazásának speciális esetei (pl. MRSA).

### A munka elkészítése során a következő formai követelményeket kérjük betartani:

- Bevezetés (a kezelésre vonatkozó irodalmi összefoglalás, az irodalmi áttekintés alapján megfogalmazott főbb kérdések és ezek relevanciája a jelen kutatási témára, a munka céljának megfogalmazása).
- Módszertan (beteganyag, kiválasztás módszerei, kiválasztott epidemiológiai vizsgálat típusa, adatgyűjtés és feldolgozás módszerei, statisztikai elemzés).
- Eredmények, Megbeszélés és Konklúziók.

A vizsgálatba minimum 30 beteget kell bevonni. A vizsgálat beadásának határideje: **2004. november 30.**

A benyújtott pályázatokat egy vezető bőrgyógyászból álló klinikai csoport bírálja el.

A benyújtott pályázatok díjai:

**150 000 Ft (Fődíj)**  
**110 000 Ft (Második díj)**  
**70 000 Ft (Harmadik díj)**



A pályázattal kapcsolatos további információkat kaphat Medicine & Business Kft., Budapest, 1039, Zrínyi u. 2. Csallos Viktória marketing menedzser (tel.: 2437846) vagy Dr. Kassai Erzsébet bőrgyógyász szakorvos, a LEO Pharma területi képviselője (tel.: 06 20 9704772)



*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)*

## **A pigmentsejtes tumorok epidemiológiai jellemzőinek változása az észak-alföldi régióban 1991–2001 között**

### **The change of the epidemiological features of pigmentcell tumours during the years 1991–2001 in the east part of Hungary**

BÉGÁNY ÁGNES DR., NAGY ENDRE DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*Az utóbbi években a pigmentsejtes tumorok száma nő és a betegek között egyre több a fiatal. Az átlagos pigmentsejtes naevusszám már gyermekkorban nagyobb, és a gyermekek 5%-ánál fokozott melanoma rizikó áll fenn.*

*A debreceni Bőrklinikán ellátott melanomás betegek száma alapján a régióban a melanoma incidenciája 10,4/100 000. A nő:férfi arány 1,2:1. Az évi összes melanoma 40%-a az 50 év alatti korosztályban fordul elő. Az ismeretterjesztő, megelőző munkának köszönhetően az időben felismert alacsony rizikójú melanomák aránya a korábbi 25%-ról 43%-ra nőtt.*

#### **Kulcsszavak:**

**melanoma malignum - naevus pigmentosus - epidemiologia**

#### **SUMMARY**

*The number of the pigmentcell tumours is growing and affects a broad range of age groups including young people. The average number of pigmentcell naevus in childhood has also increased and 5% of the children have increased risk of melanoma. In the east part of Hungary the incidence of melanoma is 10,4/100 000. Female: male ratio, 1,2:1. 40% of melanoma affects the patients in their 30s and 40s. The rate of low risk tumours has increased from 25% to 43%, because of screening campaign and prevention.*

#### **Key words:**

**malignant melanoma - pigment cell nevus - epidemiology**

A bőrgyógyászati és onkológiai gyakorlatban az utóbbi években fokozódott a pigmentsejtes tumorok jelentősége. Ennek oka a malignus melanoma és a prekursor lézióik gyakoriságának növekedése. Irodalmi adatok szerint a Föld legtöbb országában a malignus melanoma incidenciája folyamatosan nő, 10 évente az incidenciája duplázódik, várhatóan 20 éven belül minden 100 emberből 1 melanomában fog megbetegedni (2, 3). Az előfordulás növekedésén kívül aggasztó tényező, hogy a daganat egyre fiatalabb korcsoportot érint. Az Egyesült Államokban a 25-30 éves korosztályban a nőknél a vezető daganatos megbetegedés (5). A daganat növekvő incidenciájának háttérében fontos szerepet kap az intenzív ultraibolya sugárzás, mely bizonyos genetikai konstitúciójú emberekben fokozott pigmentsejtes tumorkockázatot eredményez (5). Ezt a tudományos felvetést támasztják alá azok a klinikai megfigyelések, amelyek intenzív UVB hatásra, elsősorban a világos konstitúciójú bőrön új pigmentsejtes léziók megjelenéséről, vagy meglévő anyajegyek megváltozásáról számolnak be (1, 4). Az új pigmentált léziók, és a meglévő pigmentsejtes anyajegyek közül különösen a congenitális, az atypusos anyajegy prekursor tényező lehet, de fokozott melanoma rizikót jelenthet a nagyszámú anyajegy, a világos konstitúció is.

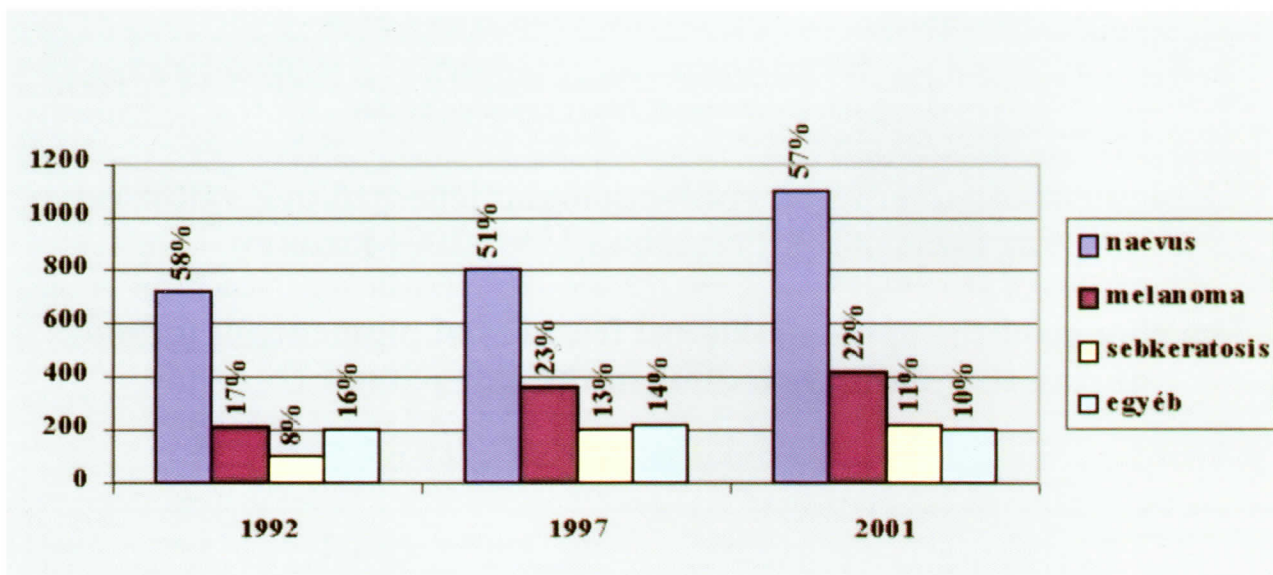
A melanoma epidemiológiai jellemzőinek változása együtt jár a pigmentsejtes naevusok epidemiológiájának változásával. Gyermekkorban megnövekedett naevusszám figyelhető meg (1). Az irodalmi adatokkal egybevágó klinikai megfigyelésekkel a gyakorló bőrgyógyászok is rendelkeznek. A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinikáján 1991–2001 közötti 10 évben a melanoma-naevus szakrendelésén a pigmentsejtes naevusok és a malignus melanoma epidemiológiai jellemzőinek változásáról az alábbi adatokat nyertük.

#### **Módszer**

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumában a Bőrklinikán heti kétszer működő melanoma-naevus szakrendelésen 1991–2001 között megjelenő betegek statisztikai feldolgozását végeztük.

Összehasonlítottuk az 1992-ben, 1997-ben és 2001-ben a vizsgált betegek számát és klinikai diagnózis szerinti megoszlását. A melanoma incidenciájának meghatározásához a szövettani vizsgálattal igazolt





1. táblázat

Melanoma-naevus szakrendelésen megjelenő betegek diagnózis szerinti megoszlása

melanomás betegek és a régióban élő lakosság számát vetettük össze.

A malignus melanoma epidemiológiai jellemzőinek vizsgálata a melanomás betegek klinikai és szövettani paraméterei alapján történt. Analizáltuk a betegeket nem, életkor szerint. Az alacsony, magas metasztázis kockázati melanoma besorolást a mm-ben kifejezett tumorvastagság képezte. Megvizsgáltuk az alacsony, illetve magas metasztázis kockázati melanomák nem és életkor szerinti megoszlását. A pigmentsejtes naevusok epidemiológiai jellemzőinek megállapítása a szakrendelésen megforduló betegek adatai, illetve egy korábbi (1996) gyermekpopulációban, általános iskolásokban végzett felmérésen alapul. Az átlagos naevusszám meghatározásához a szakrendelésen megforduló 100 beteg átlagos anyajegy számát határoztuk meg. A gyermekeken előforduló anyajegyek jellemzéséhez 1000 gyerek bőrét vizsgáltuk meg, és számoltuk az 5 mm-nél nagyobb pigmentált léziókat, a léziók lokalizációját, a nem és kor szerinti megoszlását, vizsgáltuk az atypusos és congenitális naevus jelenlétét.

## Eredmények

A melanoma-naevus szakrendelésen a betegforgalom négyeszer nagyobb napjainkban, mint 10 évvel ezelőtt. A szakrendelésen ellátottak diagnózis szerinti megoszlása azt mutatja, hogy egyre nő a naevus és melanoma esetszám, amely az új betegeken kívül az ellenőrzött, gondozott betegeket is tartalmazza. Magas a pigmentált se-

borrhoeas keratosis és egyéb pigmentált tumor miatt ellátottak száma. Az emelkedett betegszámon belül a diagnózisok arányában lényeges változás nincs (1. táblázat).

### Pigmentsejtes naevusok epidemiológiai jellemzői

A szakrendelésen megforduló 30 éves embereken az átlagos naevusszám 25. Az adat fenntartással fogadható el, hiszen az adatot egy pigmentsejtes tumorszakrendelés betegeinek vizsgálatából nyertük; átlagpopulációban naevusszám felmérés nem történt. Az iskoláskorú gyermekeken végzett felmérés eredménye azt igazolta, hogy már 14 éves korra egyre több naevus jelenik meg, 6 éves korban átlagosan 6, 14 éves korban a naevusszám 14, a lány: fiú arány 1,1:1. Nagy számú anyajegy hordozó gyerekek között gyakori a megelőző napégés. A nagy számú anyajegy hordozó lányoknál végtagi, fiúknál törzsi naevus lokalizációs dominancia figyelhető meg. A 14 év alatti gyerekek 5%-ánál észlelhető a melanoma rizikó tényezők közül vagy a congenitális naevus vagy az atypusos naevus, illetve nagy számú naevus (2. táblázat).

		1992		1997		2001	
Incidencia		7/100 000		9/1 000 000		10,4/100 000	
Női/férfi arány		28/14		36/20		34/29	
		Esetszám	%	Esetszám	%	Esetszám	%
Életkor	<30 év	3	7%	1	2%	6	10%
	31-50	15	36%	24	43%	19	30%
	51-70	15	36%	20	36%	23	37%
	>70	9	21%	11	20%	15	24%
Összesen		42	100%	56	100%	63	100%

2. táblázat

Malignus melanoma epidemiológiai jellemzői



Metasztázis kockázata a tumor vastagság alapján	1992		1997		2001	
Alacsony kockázatú <0,75 mm	19	45%	15	27%	27	43%
Intermedier 0,75–1,5 mm	5	12%	14	25%	15	24%
Magas kockázatú >1,5 mm	18	43%	27	48%	21	33%
Összesen	42	100%	56	100%	63	100%

3. táblázat

Korán és későn felismert melanomák számának alakulása

1991 és 2001 között a melanoma incidenciája folyamatosan növekedést mutat. Az 1992-es 7/100 000 incidenciával szemben, a 2001-ben észlelt 63 új beteg alapján számított incidenciája 10,4/100 000. A korábbi évekkel ellentétben a nemek érintettsége között lényeges eltérés nem észlelhető, a nő:férfi arány 1,17:1. Lényeges változás az életkor szerinti megoszlásban van. Az utóbbi években az észlelt melanomák 10%-a a 30 évnél fiatalabbakat érinti, és 40%-a az 50 év alattiakat.

A vizsgált időszakban az alacsony metastázis kockázatú, 0,75 mm-nél vékonyabb melanomával kezelésre kerülők száma egyre nő. 1992 előtt az összes melanoma 25%-át diagnosztizáltuk korai növekedési fázisban, az utóbbi években 43%-a kerül korán felismerésre és ellátásra. A későn felismert melanomák száma nem változott, magas a 4-mél vastagabb tumorok száma (3. táblázat).

	1992				2001			
	Nő		Férfi		Nő		Férfi	
	Alacsony	Magas	Alacsony	Magas	Alacsony	Magas	Alacsony	Magas
30 alatt	3	1	0	1	2	1	2	0
31–50 között	8	3	1	1	5	4	5	4
51–70 között	4	3	1	3	6	4	5	3
70 felett	2	4	0	3	2	2	0	3

4. táblázat

Az alacsony és magas rizikójú melanomák kor és nem szerinti megoszlása

A korán felismert melanomák 40%-át 50 éves kor alatt diagnosztizáljuk. A korán felismert daganatokat elsősorban nőknél diagnosztizáljuk, 1992-ben férfiaknál mindössze 2, 2001-ben 12 korai melanómát észleltünk.

A magas metastázis kockázatú melanoma megoszlása a két nem között lényeges eltérést nem mutat, enyhe időskori dominancia figyelhető meg (4. táblázat).

## Összefoglalás

A debreceni bőrklinika melanoma-naevus szakrendelésén szerzett tapasztalatok megerősítik az irodalomban leírtakat. Emelkedik a melanomában megbetegedettek száma. Az észak-alföldi régióban a 2001-es melanoma incidenciája 10,4/100 000. A betegség egyre fiatalabb korosztályt érint. 30 év alatt jelentkezik a daganat 10%-a, 50 év alatt 40%-a. Nőtt a prekursor léziókkal szakorvoshoz fordulóknak száma. Gyermekek 5%-ában prekursor lézió identifikálható, leggyakrabban congenitális naevus, atypusos naevus, illetve nagy számú anyajegy. A negatív trendek, az emelkedő incidenciája, a fiatal korosztály érintettsége mellett, az egyetlen

pozitív tendencia a korán felismert esetek számának növekedése. Korai melanómát elsősorban 50 év alatti korosztályban nőknél észlelünk, bár az utóbbi években egyre több a korai melanomával jelentkező férfi. Az előrehaladott melanomák száma változatlanul magas, kor és nembeli eltérés nincs. A pigmentsejtes tumorok epidemiológiai változásának legfontosabb üzenete, hogy tovább kell javítani ismeretterjesztéssel az

emberek egészségkultúráját, és rendszeressé tenni a szűrővizsgálatokat. A szűrővizsgálatok minél szélesebb körű alkalmazása révén meg van a remény arra, hogy az összes melanómát korai stádiumban ismerjük fel (6). Az elkésett melanoma felismerésében nagy az orvostársadalom felelőssége, hiszen kevés az olyan melanomás beteg, aki a daganat kialakulása évében nem járt volna orvosnál. A korai felismerés érdekében fontos a háziorvosok bőrgyógyászati továbbképzése, illetve a 20 év feletti évi egyszeri bőrgyógyászati daganatszűrése. Fokozott melanoma rizikó fennállása, nagy naevusszám, atypusos naevus, congenitális naevus esetén a rizikó nagyságától függően 3 vagy 6 havonta ajánlott a dermatoszkóppal végzett bőrgyógyászati ellenőrzés, a gondozás. Eredményes gondozás csak a gondozó és gondozott együttműködésével valósítható meg. Az együttműködés hatékonysága fokozható, amennyiben a ri-

zikócsoportba tartozó egyén a bőrstátusz megőrkítő fénykép segítségével ellenőrzi otthon a bőrét, és változás észlelésekor a programozott ellenőrzés előtt kezdeményez vizsgálatot. A reguláris ellenőrzést is hatékonyan segíti a hozott fénykép. A pigmentsejtes tumorok, a rizikócsoportba tartozók számának növekedése a gondozás interaktív jellegének további erősítését, és a társadalom egészségismeretének bővítését, egészségkultúrájának javítását teszi szükségessé.

## IRODALOM

- Bégány Á.: Festékes anyajegyek gyermekkorban. Egészségnevelés (1995) 36, 104–105.
- Cooke K. R., Skeeg D. C. G., Fraser I.: Trends in malignant melanoma of the skin in New Zealand Int. J. Cancer (1983) 31, 715–718.
- Garbe C., Wiebelt H., Orfanos C. E.: Change of epidemiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962–1972 and 1983–1986 in the Federal Republic of Germany Dermatologica (1989) 178, 131–135.
- Kanzler M., Swetter S.: Malignant melanoma Am. Acad. Dermatol. (2003) 48, 780–783.
- Pazdur R., Coia L. R., Hoskins W. J., Wagman L. D.: Cancer management: A multidisciplinary Approach 5th Melville PPR 2001.
- Vezekényi K., Bégány Á.: Melanoma szűrővizsgálatok. Bőrgyógy. Vener. Szle. (1995) 71, 9–12.



*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)*

## **In vivo cc. basocellulare modellel szerzett tapasztalatok Experiences with in vivo basal cell carcinoma model**

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR., BÁLINT KLÁRA DR., VERES IMRE DR.,  
HUNYADI JÁNOS DR., JUHÁSZ ISTVÁN DR.

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

Az egyik leggyakoribb humán tumor, a basocellularis carcinoma (BCC) vizsgálata kísérletesen nehezen megközelíthető. A technikai nehézségek miatt a főként melanómában, vagy részben planocellularis carcinómában jól használható „in vitro” sejt kultúra módszerek a BCC esetében rutinszerűen nem alkalmazhatók. A szerzők célja munkájuk során olyan, a basalsejtes carcinoma vizsgálatára alkalmas, „in vivo” modell létrehozása és leírása volt, melyben a tumort kísérletes körülmények között vizsgálhatták. A modell kialakításához súlyos kombinált immunhiányos (SCID) egereket használtak. Ezen egerekre transzplantált teljes vastagságú humán bőr segítségével, ún. orthotopikus modelleket hoztak létre, melybe a BCC-ből származó mintát implantálták. 15 BCC graftot készítettek és vizsgáltak. A kísérletesen előállított tumorból nyert biopsziák hisztológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a transzplantált tumorok megőrizték morfológiai jellegzetességeiket. Új modellükkel lehetőség nyílik a humán BCC biológiájának eddiginél behatóbb tanulmányozására, illetve egyes új terápiás lehetőségek „in vivo” tesztelésére.

**Kulcsszavak:**  
**basalsejtes carcinoma - SCID egér - „in vivo”  
modell**

### **SUMMARY**

One of the most common human tumours, basal cell carcinoma (BCC) is very difficult to experiment with. Due to technical difficulties, in vitro cell culture methods have not become routinely applied as in the case of melanoma or carcinoma planocellulare. In this study the authors aim was to create and characterize a new in vivo model that allows experimental investigation of BCC. Mice with severe combined immunodeficiency disease (SCID mice) were transplanted with full thickness human skin, creating an orthotopic model, into which the BCC tumour samples were implanted. They created and examined 15 such BCC grafts. The histological examination of biopsies gained from the experimentally created tumour proved that the transplanted tumours preserved their morphological features and characteristics. The described new model allows evaluation of new therapeutic approaches, and profound studies of the biology of BCC.

**Key words:**  
**basal cell carcinoma - SCID mouse - in vivo  
model**

Az egyik leggyakoribb humán tumor, a basocellularis carcinoma (BCC) kísérletesen nehezen vizsgálható. Jól lehet számos kutatónak sikerült BCC-ből származó sejtvonalat létrehozni, az „in vitro”, sejt kultúrákat alkalmazó kísérletes módszerek mégsem váltak rutinszerűvé, mint a melanoma vagy a planocellularis carcinoma esetében.

Mivel az eddigi törekvések a basalsejtes carcinoma vizsgálatára alkalmas „in vivo” modellek létrehozására csupán részleges eredménnyel jártak, célunk egy „in vivo” vizsgálatokra valóban alkalmas modell létrehozása és kidolgozása volt.

Az eddig ismert modellekben az átültetett tumorok túlélési esélyei igen alacsonyak voltak, mert az állatoknak további immunsuppresszióra volt szükségük a tumorok megtapadásához, valamint immunhisztokémiai vizsgálá-

tokra nem volt lehetőség az egér eredetű monoklonális antitestek zavaró háttérfestődése miatt.

Tanulmányunkban a súlyos kombinált immunhiányos (SCID) egereket alkalmaztuk, mivel ezekben ismertem nagyobb a xenograft megtapadási arány a nude egerekhez képest. Más kutatók, illetve általunk is végzett vizsgálatok szerint az úgynevezett orthotopikus modell szervspecifikus mikrokörnyezete meghatározó szerepet játszik az átültetett tumor növekedésében, a stromaképződésben, az angiogenesisben, illetve a tumorinvázióban. Mivel az egér dermise igen vékony, csaknem virtuális réteg, a tumorsejtek itt nem tudnak megtapadni. Ezért egy olyan orthotopikus basalioma modellel dolgoztunk ki, melynek során a BCC-ből származó mintát SCID egérre transzplantált humán bőrbe implantáltuk.



## Anyagok és módszerek

A SCID egereket a DEOEC Bőr- és Nemikórtani Klinika állatházában, négyesével elhelyezve, steril műanyag ketrecekben, laminar air flow izoláció alatt, légkondicionált helyiségben tartottuk. Az állatház elhelyezése és felszerelése a hazai és európai standard normákkal megegyező. Az állatkísérletek a 243/1998. (XII. 31.) Kormányrendelet alapján, az Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács engedélyével történtek.

A kísérletben használt állatokra 1-2 hónapos koruk között, általános inhalációs anaesthésiában, az oldalukról 1 cm<sup>2</sup> területű bőr eltávolítása után, egészséges, előbőr rezekciós műtéttől származó teljes vastagságú humán bőrt transzplantáltunk. A graftok 1 hónap alatt hegesezés nélkül teljesen megtapadtak.

A betegek informált beleegyezése, majd a humán tumor teljes excíziója után az anyagot megfeleztük, és az egyik felén dermatohisztológiai vizsgálatokat végeztünk, mellyel igazoltuk a BCC-t, míg a másik felét az excízió után azonnal, még steril körülmények között fiziológiás sóoldatba helyeztük, és az állatházba vittük, ahol a transzplantáció történt. Ekkor újra inhalációs narcosisban, az egereken lévő humán bőr transzplantátumban incisióval kis tasakot készítettünk, melybe 1-2 mm<sup>3</sup> nagyságú tumor fragmentumokat illesztettünk, majd azokat varrattal rögzítettük.

A 15 betegből származó BCC-t egyenként 15, humán bőrrrel transzplantált SCID egérbe ültettük be.

A tumor beültetése után a transzplantáció helyét hetente ellenőriztük, és a beültetés után 8-52 héttel a tumorokat eltávolítottuk. Az egerekből eltávolított mintákat azonnal lefagyasztottuk, majd 4 µm-es metszeteket készítettünk cryostatban. A metszeteket ezután megfestettük hematoxylin eosinnal, és fénymikroszkóp alatt vizsgáltuk.

## Eredmények

15 BCC graftot készítettünk, illetve vetettünk vizsgálat alá, melyekben 8-52 héttel a beültetés után láthatók voltak a kisméretű, lassú növekedést mutató tumorok. A 15 esetből 3 esetben tumormentes maradt az egérre transzplantált humán bőr. A maradék 12 esetből nyert biopsziás minták morfológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a transzplantált nodularis, cystikus vagy pigmentált tumorok megőrzik morfológiai jellegzetességeiket. A 12 esetből 1 alkalom-

mal tisztán basalioma solidum volt a szövettani kép (transzplantáció és hisztológiai vizsgálat között eltelt idő (T-H idő): 22 hét), 6 alkalommal cysticus basaliomát írtak le (T-H idő: 12-37 hét). 3 alkalommal pigmentált basaliomát (T-H idő: 15 hét). Ezen 12 esetben a kapott eredmények az eredeti tumor eredményével teljesen korreláltak.

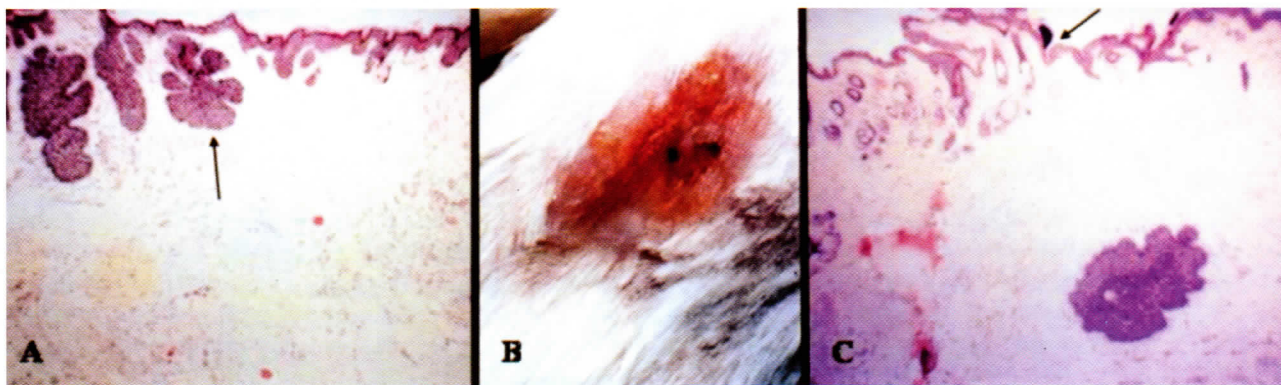
A 1a, illetve 2a ábrán egy 66 éves férfi beteg arcáról eltávolított pigmentált basalioma, illetve egy 55 éves nőbeteg hátáról eltávolított cysticus basalioma szövettani képeit láthatjuk. A metszeteken jól láthatók a tumoros sejtfészkek a dermisben (eredeti nagyítás mindkét esetben 40x).

A 1b, illetve 2b ábrákon az orthotopicus pigmentált, illetve cysticus BCC 15 héttel a tumor fragmentumok SCID egérre transzplantált humán xenograftba ültetése utáni klinikai képét láthatjuk.

A 1c és 2c ábrákon a 1a, illetve 2a ábrán korábban hisztológiailag leírt pigmentált, illetve cysticus basaliomák szövettani képei láthatók a feldolgozás után (eredeti nagyítás mindkét esetben 40x).

## Megbeszélés

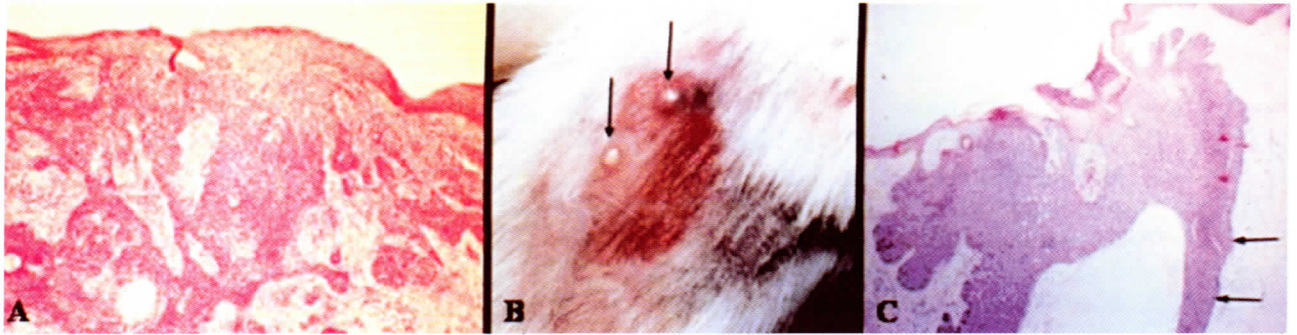
A basalsejtes carcinoma a leggyakoribb rosszindulatú bőrtumor (1). Az eddigi törekvések a basalsejtes carcinoma (BCC) vizsgálatára alkalmas „in vivo” modellek létrehozására csupán részleges eredménnyel jártak. *Pawlowski* 1979-ben 25 nude egérbe ültetett át basalioma tumor részletet. Öt egérben tudott tumor sejteket identifikálni, de csak 2-ben talált a basalsejtes cc-ra hisztológiailag is emlékeztető tumort. Érdekes módon a túlélő tumorok superficiális basaliomából származtak (2). Az itt észlelt alacsony tumormegtapadási arányt (2:25) az egerek inkomplett immundeficienciájával magyarázták. Ezt az arányt a nude egereknél később *Grimwood* munkatársaival an-



1. ábra

Az A. képen pigmentált basalioma szövettani képe, melyet egy 66 éves férfi beteg arcáról távolítottuk el. A metszeten jól láthatók a tumoros sejtfészkek a dermisben, állományukban pigmentsejtekkel (nyíl). A tumor másik részletét egészséges humán bőrrrel transzplantált SCID egérbe ültettük át. (Eredeti nagyítás 40x.) A B. képen orthotopicus pigmentált BCC 15 héttel a tumor fragmentumok SCID egérre transzplantált humán xenograftba ültetése után. A tumor terjedése a graftban makroszkóposan sötét pigmentációként látható. A C. képen az egérre transzplantált normál humán bőrbe ültetett eredetileg az A. ábrán látható tumorból származó pigmentált basalioma szövettani képe. Az egérbőr (kép bal oldala) jellegzetes vékony epidermissel és számos folliculussal, továbbá a humán bőr xenograft (jobb oldal) közötti átmenet éles határként látható (nyíl). A junkcionális régió dermisében solid, fókális pigmentációt mutató BCC nodulus. (Eredeti nagyítás: 40x.)





2. ábra

Az A. képen cysticus basalioma SCID egérbe történő implantáció előtt. A tumort egy 55 éves nőbeteg hátáról távolítottuk el. Solid és cysticus részletek keverten láthatók. (Eredeti nagyítás: 40x.) A B. képen orthotopicus cysticus BCC ketős lokalizációban (nyilak), 15 héttel a SCID egérre transzplantált humán xenograftba történő beültetés után. A C. képen a hisztológiai ábrán bemutatott cysticus basalioma az egérben. A nagy, felületén kifehélyesedett cysticus tumor (nyilak) felszínes, solid részeket is mutat (a kép bal oldalán). (Eredeti nagyítás: 40x.)

tilymphocytá szérum adásával, illetve splenectomiával javítani tudta (3). Az ő munkacsoportja 1984-ben 40 nude egérre transzplantált basaliomából származó tumorszövetet vizsgált. Az első 14 esetben, ahol további immun-suppressziót nem alkalmazott, a tumorok nem tapadtak meg. A további transzplantációs kísérletekben anti-limfocytá szérum adásával előkezelték az egereket, így 22 egérből 15-nél tapasztalta a tumor megmaradását, ha a bőr alatt képzett tasakba ültette át, míg 4-ből 1 esetben, ha felszínesen transzplantálta azokat. Stamp és mtsai 1988-ban 33 csupasz egérbe ültettek át basaliomát, 17 esetben tudtak 2-5 hónappal a műtétet követően tumorokat azonosítani. Humán IV. típusú kollagénnel végeztek immunhisztokémiai vizsgálatokat és humán intakt epitheliális és endotheliális basalmembránt találtak, valamint megállapították, hogy a tumorsejtek közötti stroma vegyes humán és egér eredetű kötőszöveti sejtekből áll (4). Herlyn és munkatársai krónikus UVB fény hatását vizsgálták humán bőrrrel transzplantált RAG-1 (rekombinázt aktiváló gén-1) knock-out egereken, és azt tapasztalták, hogy az esetek nagy számában superficialis milia, epidermalis cysta alakult ki, valamint aktinikus keratosis az esetek 9-19%-ában, és laphámrák az esetek 10%-ában. Basalioma kialakulását azonban nem találták (5).

Először Bosma és mtsai (6) írták le egerekben a lymphopoiesis súlyos zavarával járó állapotot, mely egereket súlyos, kombinált immunhiányos (SCID) egereknek nevezték el. A C. B-17 egértörzs vizsgálata során azt találták, hogy ezek az egerek a hiányzó, vagy erősen károsított T-lymphocytá, illetve immunoglobulin immunválasz miatt képtelenek voltak allograft transzplantátumok rejekciójára. Megállapították, hogy a háttérben lévő genetikai mutáció autoszóm recesszív öröklésű. Nude egerekben a természetes ölő sejtek (natural killer = NK sejtek) aktivitása számottevő, mely az állat életkorával tovább nő. Emiatt a nude egereknél transzplantáció előtt az immun-suppresszió fokozására az NK sejtek aktivitását csökkentő kezelésre van szükség. A SCID egerekben ezzel szemben az NK sejt aktivitás igen alacsony, és csak fertőzés vagy interferon indukáló anyagok hatására nő-

vekszik meg. A SCID egerekkel dolgozó kutatócsoportok ezért kevés kivétellel nem végeznek NK sejt ellenes kezelést. Schuler és Bosma véleménye szerint a C. B-17 SCID egerek megfelelő modellek a lymphocytá differenciáció és reguláció megértésére, valamint a különféle immundeficiens állapotok vizsgálatára (7). Hill és mtsai azt találták, hogy a SCID egerekben a subcutan injekcióval bejuttatott melanomák nagyobb százalékban tapadtak meg és gyorsabban nőttek, mint nude egerekben, az előbbieket tökéletesebb immundeficienciája miatt, így azok alkalmasabb recipiensek tumorsejtek növelésére, mint a nude egerek (8). Grimwood és mtsai human BCC sejt vonalat juttattak be beige-nude egerekbe (9). A vizsgált törzs 2 géndefektussal is rendelkezik, mely miatt károsodott az NK-sejt expresszálása, valamint hiányzik a thymusa. Azt találták, hogy a beültetett BCC további immun-suppresszió alkalmazása nélkül is kinőtt, mellyel Bosma csoportjához hasonlóan ők is azt bizonyították, hogy az NK-sejtek jelenléte komoly szerepet játszik a tumor transzplantátum megtapadásában, illetve kilökődésében.

Számos további vizsgálat bizonyította, hogy humán tumorok az egérben akkor növekszenek az emberi tumorokhoz hasonlóan, ha azokat orthotopikusan adják. Ennek a módszernek a lényege, hogy az állatnak abba a szervébe juttatják be a tumort, amely emberi szervből eredetileg származott. Ilyen orthotopikus modellek léteznek a gyomorrák (10), colon carcinoma (11, 12), tüdőrák (13, 14), vesesejtes veserák (15), prosztatárák (16), hasnyálmirigyrák (17) kísérletes vizsgálataira. Feltételezik, hogy a szervspecifikus mikrokörnyezet meghatározó szerepet játszik a tumor növekedésében, stroma formálásában, az angiogenetikai és invazív tulajdonságok alakulásában. A bőr tumorainak vonatkozásában ilyen orthotop viszonyokat a bőr felső rétegei, a hám, illetve az irha biztosítanak, azonban az egér irhája nem alkalmas tumorok növelésére. A nude egérbe történő subcutan oltás csaknem kivétel nélkül szoliter csomók kialakulását eredményezi, amelyet rendszeresen a tumor körüli pszeudokapszula kialakulása kísér, és az így kialakult viszonyok alig hasonlíthatnak a humán tumorokéhoz. Kerbel és munkatársai megpróbálkoztak orthotopikus



melanoma modell kialakításával nude egerekben, a tumor-sejtek subdermalis rétegbe való juttatásával. A modell hátránya, hogy a subepidermalis réteg alig meghatározható, valamint dermalis invázió nem látható, ezért nem volt lehetőség arra, hogy tumorsejtek és dermalis mikrokörnyezet közti interakciókat vizsgálhassanak (18).

A fenti eredmények, valamint a SCID egér humán bőr transzplantációban játszott különleges, kivételes és kísérletesen jól hasznosítható tulajdonságainak ismeretében kézenfekvő volt egy orthotopikus modell kialakítása a dermatoonkológiai kórképek vizsgálatára. Juhász és munkatársai SCID egérre ültetett humán bőrbe humán melanoma sejteket juttatva az első „*in vivo*” humán orthotopikus modellt hozták létre a melanoma malignum vizsgálatára, amelyben olyan tumorok kialakulását figyelték meg, melyeket humán érhálózat lát el és melyek morfológiai hasonlóságot mutatnak a tumorokkal, melyekből származnak (19).

Az orthotopikus melanoma modell alapján azt a célt tűztük ki, hogy súlyos kombinált immunhiányos (SCID) egerek felhasználásával olyan „*in vivo*” basalioma vizsgálatokra alkalmas modellt fejlesszünk ki, mely a korábbiaknál jobb tumormegtapadási arány mellett humán bőrből növekedő basaliomát eredményez.

Első lépésként teljes vastagságú humán bőrt ültettünk SCID egerek hasfalára. Ezt követően az ép, tünetmentes bőr megtapadása után humán BCC-ből származó szövetdarabokat implantáltunk a SCID egérre transzplantált teljes vastagságú humán bőrben képzett tasakokba, és azt egy öltéssel rögzítettünk. Az átültetett bőr szervspecifikus mikrokörnyezetet biztosít, mely kedvez a BCC megtapadásának. 15 transzplantált BCC graftból 12-nél olyan tumorok növekedését tapasztaltuk, melyek szövettani, morfológiai tulajdonságaikban hasonlóak voltak az eredeti bőrtumorokhoz. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy az átültetett humán bőr, mint befogadó mikrokörnyezet nagy szerepet játszik a BCC-nél eddig észlelt alacsony tumormegtapadási arány javításában.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy olyan modellt alakítottunk ki, mely az eddigieknél alkalmasabb a humán basalioma kísérletes vizsgálatára. Előnyei, hogy az átültetett tumor túlélési esélyei meghaladják az eddig ismertekét; a SCID egereknél nem szükséges további immunosuppresszió a tumorok megtapadásához; a SCID egér alkalmazásával a későbbiekben lehetőség nyílik immunhisztokémiai vizsgálatokra, egér eredetű monoklonális antitestekkel is zavaró háttérfestődés nélkül.

Orthotopikus BCC modellünkkel lehetőség nyílik a humán BCC biológiájának eddigénél behatóbb tanulmányozására, illetve egyes új terápiás lehetőségek „*in vivo*” tesztelésére is (20, 21).

## IRODALOM

- Lacour J. P.: Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms; *Br. J. Dermatol* (2002) 146 (Suppl), 61, 17-19.
- Pawlowski, A., Habermann, H. F.: Heterotransplantation of human basal cell carcinomas in "nude" mice; *J. Invest. Dermatol.* (1979) 72, 310-313.
- Grimwood R. E., Johnson C. A., Ferris C. F., Mercil R. B., Mellette J. R., Huff J. C.: Transplantation of Human Basal Cell Carcinoma to athymic mice; *Cancer* (1985) 56, 519-523.
- Stamp G. W., Quaba A., Braithwaite A., Wright N. A.: Basal cell carcinoma xenografts in nude mice: studies on epithelial differentiation and stromal relationships; *J. Pathol.* (1988) 156 (3), 213-25.
- Atillasoy E. S., Elenitsas R., Sauter E. R., Soballe P. W., Herlyn M.: UVB induction of epithelial tumors in human skin using a RAG-1 mouse xenograft model; *J. Invest. Dermatol.* (1997) 109 (6), 704-709.
- Bosma G. C., Custer R. P., Bosma M. J.: A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse; *Nature* (1983) 301, 527-530.
- Schuler W., Bosma M. J.: Nature of the scid defect: A defective VDJ recombinase system; *Curr Top Microbiol. Immunol.* (1989) 152, 55-62.
- Hill L. L., Korngold R., Jaworsky C., Murphy G., McCue P., Berd D.: Growth and metastasis of fresh human melanoma tissue in mice with severe combined immunodeficiency; *Nature* (1991) 51, 4937-4941.
- Grimwood R. E., Glanz S. M., Siegle R. J.: Transplantation of human basal cell carcinoma to C57/BALB/C bgJ/bgJ-nu/nu (beige-nude) mouse; *J. Dermatol. Surg. Oncol.* (1988) 14 (1), 59-62.
- Yamashita T.: The drug sensitivity of human gastric cancer implanted into the subcutis and stomach wall of nude mice; *J. Jap. Soc. Cancer Ther.* (1989) 24, 611-616.
- Morikawa K., Walker S. M., Nakajima M., Pathak S., Jessup J. M., Fidler I. J.: Influence of organ environment on the growth, selection, and metastasis of human colon carcinoma cells in nude mice; *Cancer Res.* (1988) 48, 6863-6871.
- Fu, X. Y., Besterman J. M., Monosov A., Hoffman R. M.: Models of human metastatic colon cancer in nude mice orthotopically constructed by using histologically intact patient specimens; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991) 88, 9345-9349.
- McLemore T. L., Liu M. C., Blacker P. C., Gregg M., Alley M. C., Abbott B. J., Shoemaker R. H., Bohlman M. E., Litterst C. C., Hubbard W. C., Brennan R. H., McMahon J. B., Fine D. L., Eggleston J. C., Mayo J. G., Boyd M. R.: Novel intrapulmonary model for orthotopic propagation of human lung cancers in athymic nude mice; *Cancer Res.* (1987) 47, 5132-5140.
- Howard R. B., Chu H., Zeligman B. E., Marcell T., Bunn P. A., McLen T. L., Mulvin D. W., Cowen M. E., Johnston M. R.: Irradiated nude rat model for orthotopic human lung cancers; *Cancer Res.* (1991) 51, 3274-3280.
- Naito S., von Eschenbach A. C., Fidler I. J.: Different growth pattern and biologic behavior of human renal cell carcinoma implanted into different organs nude mice; *J. Natl. Cancer Inst.* (1987) 78, 377-385.
- Kozlowski J. M., Fidler I. J., Campbell D., Xu Z., Kaighn M. E., Hart I. R.: Metastatic behavior of human tumor cell lines grown in the nude mouse; *Cancer Res.* (1984) 44, 3522-3529.
- Vezeredis M. P., Doremus C. M., Tibbets L. M., Tzanakakis G., Jackson B. T.: Invasion and metastasis following orthotopic transplantation of human pancreatic cancer in the nude mice; *J. Surg. Oncol.* (1989) 40, 261-265.
- Cornil I., Man S., Fernandez B., Kerbel R. S.: Enhanced tumorigenicity, melanogenesis and metastases of a human malignant melanoma after subdermal implantation in nude mice; *J. Natl. Cancer Inst.* (1989) 81, 938-944.
- Juhász I., Albeda S. M., Elder D. E., Murphy G. F., Adachi K., Herlyn D., Valyi-Nagy I. T., Herlyn M.: Growth and invasion of human melanomas in human skin grafted to immunodeficient mice; *Am. J. Pathol.* (1993) 143, 528-537.
- Juhász I., Veres I., Daróczy J., Hunyadi J.: New in vivo experimental model for carcinoma basocellulare; *Ann. Oncol* (1996) 7, 5-9.
- Juhász I., Veres I., Daróczy J., Hunyadi J.: Engraftment of human basal cell carcinoma in human skin grafted to immunodeficient mice; *J. Invest. dermatol* (1996) 107, 460.



*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinika  
(igazgató: dr. Zeher Margit)<sup>1</sup>,  
Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)<sup>2</sup>*

## Az atopiás dermatitis immunológiai háttere The immunological background of atopic dermatitis

SZEGEDI ANDREA DR.<sup>2</sup>, ALEKSZA MAGDOLNA<sup>1</sup>, IRINYI BEATRIX DR.<sup>2</sup>,  
HUNYADI JÁNOS DR.<sup>2</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

*Az atopiás dermatitis egy krónikus, gyulladásszerű bőrbetegség, melynek legfontosabb klinikai jellemzői a kényszerítő viszketés és a száraz bőr. A szerzők az atopiás dermatitis etiológiai tényezőit és a betegségre jellemző immunológiai eltéréseket foglalják össze. A közlemény második felében saját betegeiken végzett vizsgálati eredményekről számolnak be.*

### SUMMARY

*Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin-disease. The most important clinical characteristics of the disease are intense itching and dry skin. The authors summarize the etiologic factors and the immunological deviations that are typical of atopic dermatitis. In the second part of this article, the authors summarize the results of the investigations they performed on their own patient population.*

**Kulcsszavak:**  
atopiás dermatitis - T sejt - citokin

**Key words:**  
atopic dermatitis - T cell - cytokine

Az atopiás dermatitis (AD) egy krónikus, hullámzó lefolyású, gyulladásszerű bőrbetegség, melynek legfőbb klinikai jellemzői az erős viszketés és a száraz bőr. A betegség tünete 60-70%-ban az első életévben, 85-90%-ban az első öt évben jelennek meg. Előfordulási gyakorisága a II. világháború óta egyes földrajzi területeken akár hússzoros növekedést is mutatott, jelenleg Európában a gyermekek 10-20%-a szenved a betegség eltérő súlyosságú formái miatt. Az esetek 30%-ban asthma bronchiale, 60%-ban allergiás rhinitis társul az AD-hez (1).

A betegség multigaktoriális, kialakulásában a következő tényezők játszanak szerepet: öröklött hajlam, környezeti faktorok (élelmiszerek, pollenek, porok, állati szőrök, fertőző ágensek, irritáló anyagok, éghajlati tényezők), a bőr funkcionális zavara, a neurovegetatív idegrendszer zavara (fehér dermographismus, pszichés stressz), farmakológiai faktorok és immunrendszeri eltérések (2) (1. ábra). Jelen közleményben az AD-re jellemző immunológiai eltéréseket igyekszünk összefoglalni és ezen területen végzett saját vizsgálataink egy részéről számolunk be röviden.

#### Az I. és IV. típusú allergiás reakciók szerepe AD-ben

Régóta ismert az a megfigyelés, hogy az AD-ben szenvedő gyerekeknél gyakran alakul ki két éves kor alatt élelmiszerekkel, későbbi életkorban pedig légúti allergénekkal (háziporatka, lisztatka, virágpor és állati szőrök) szembeni I. típusú azonnali allergiás reakció, s ezen szenzibilizációnak

az atopiás bőrgyulladás létrejöttében is szerepe van. Az ekzémás tünetek kialakulásáért azonban elsősorban nem a magas szérumszintű IgE szinttel és gyakori allergén-specifikus IgE értékekkel járó I. típusú allergiás reakció, hanem az allergén specifikus T limfociták bőrbé történő vándorlása és az általuk elindított gyulladásszerű folyamata felelős. Az allergénekkal szembeni I. típusú érzékenység egyéb atopiás betegségek kialakulásához is vezethet (asthma bronchiale, allergiás rhinitis). Ezen kívül szintén gyakori laboratóriumi lelet az emelkedett eozinofil sejtszám, s a sejtek aktivitását jellemző magasabb szérumszintű eozinofil kationos protein szint, eozinofil eredetű neurotoxin és major basic protein szint. Ezzel párhuzamosan megfigyelhető, hogy bár a perifériás vér T limfocitái az AD-ben szenvedő betegek esetében aktivált állapotban vannak, gyakori a bakteriális, virális vagy gombás eredetű fertőzés a gyerekeknél. Ugyancsak jellemző, hogy AD-ben nehezebben lehet allergiás kontakt dermatitist kialakítani a bőrön, mint nem atopiásokon (2). Ezen megfigyelések fokozott hajlamot jeleznek az I-es típusú allergiás reakciókra és egy károsodott IV-es típusú, késői hiperszenzitivitást, melyek hátterében ma már tudjuk, hogy az I-es és II-es típusú citokinek termelését jellemző egyensúly zavara áll (3).

#### Th2 dominancia AD-ben

Citokin termelési mintázatuk alapján mind a helper (Th) mind a citotoxikus T (Tc) sejtek három fő csoportra oszt-





1. ábra

Az atopiás dermatitis pathogenezisében szerepet játszó tényezők

hatók fel: Th1, Th2, Th3, Tc1, Tc2, Tc3. A Th1 típusú limfociták elsősorban tumor nekrozis faktort (TNF- $\beta$ ), interferon (IFN)- $\gamma$ -t és interleukin (IL)-2-t termelnek (1-es típusú citokinek), amely citokinek a celluláris immunválasz beindításáért és fenntartásáért felelősek, szerepük elsősorban a késői típusú túlérzékenységi reakciókban igazolt. A Th2 típusú limfociták karakterisztikus citokinjei közé soroljuk az IL-4, IL-5-t, IL-6-t és az IL-13-t (2-es típusú citokinek), melyek a B limfociták aktivációjában, az ellenanyag termelés regulációjában és az IgE termeléshez nélkülözhetetlen nélkülözhetetlen izotípus váltásban játszanak fontos szerepet, továbbá elősegítik a hízósejtek és az eozinofil granulociták proliferációját (4). A Th3 sejtek a regulatórikus T limfociták csoportjába tartoznak és elsősorban TGF- $\beta$  termelés jellemzi őket (5). Az AD-ben szenvedők perifériás vérének allergén-specifikus Th sejtjei fokozott mennyiségben termelnek IL-4, IL-5 és IL-13 citokinek, míg IFN- $\gamma$  termelésük károsodott, tehát dominálón a Th2 alosztályba tartoznak (6). A perifériás T limfociták fokozott 2-es típusú citokin termelése nem csupán a helper, de a citotoxikus T sejtekben is kimutatható (7, 8). Ugyancsak jellemző, hogy a perifériás vér Th2 sejtjei fokozott aktivitást mutatnak (magasabb HLA-DR expresszió), hordozzák a Th2 asszociált kemokin re-

ceptorokat (CCR3, CCR4) és nagy számban jelenítik meg felszínükön a CLA molekulát (cutan lymphocyte associated antigen), mely a bőrbe való bevándorláshoz szükséges adhéziós molekula.

### Th2-Th1 váltás a bőrben

Az AD-ben szenvedők bőrlézióiban is kimutatható a citokin termelés egyensúlyának felborulása, azonban más jellegű elváltozások észlelhetők az akut és a krónikus bőrtünetek területén. Az akut fázisban klinikailag erős hiperémia, nedvezés, serpopapula képződés és felületesebb beszűrtség jellemző, melyhez szövettanilag epidermális spongiozis és elsősorban aktivált T sejtekből álló perivaszkuláris infiltráció, hízósejt degranuláció társul. Krónikus ekzémás területen a bőr száraz, erősen lichenifikált, hámló, szürkés-li-

vid színű. Szövettanilag hiperpláziás epidermis, hiperkeratózis, minimális spongiozis jellemző. A dermális sejtgyűlemler monocita-makrofág sejtek és eozinofil granulociták uralkodnak. Ez a dinamikus változás a klinikai és a szövettani képben más-más citokin milliárd kialakulásához vezet, illetve ennek következménye. Az AD-ben szenvedők érintetlen bőrében fokozott számban mutathatók ki IL-4 és IL-13 mRNS-t expresszáló sejtek, míg nem mutatható ki az IL-5, IL-12 és IFN- $\gamma$  termelés (9, 10) (1. táblázat). Akut léziókban az IL-12 és IFN- $\gamma$  termelő sejtek száma. A jelentős változást a krónikus léziók vizsgálata mutatja, miszerint szignifikánsan kevesebb az IL-4 és IL-13 mRNS-t termelő sejtek száma, ugyanakkor magasabb az IL-5, GM-CSF, IL-12 és IFN- $\gamma$  termelő sejtek aránya. Az AD akut tüneteinek esetén, tehát elsősorban 2-es típusú citokinek, krónikus bőrléziókban viszont 1-es típusú citokinek dominálnak a lokális citokin környezetet (2). Vizsgálatok megállapították, hogy a kezdeti 2-es típusú citokin termelés 1-es típusra történő váltásáért az IL-12 termelődése felelős (11). Az akut fázisban felszabaduló IL-4 és IL-13 hatására a fibroblasztokban RANTES, eotaxin és MCP-1 (monocita kemotaktikus protein) képződik, melyek hatására a dermisben eozinofil granulociták és monociták szaporodnak fel. Ezen sej-

Citokinek	Tünetmentes bőr	Akut gyulladás	Krónikus gyulladás
IL-4/IL-13	+	++++	+++
IL-5	-	++	+++
Interferon-gamma	-	-	++
IL-12	-	-	++
IL-16	+	+++	++
GM-CSF	-	+	++

1. táblázat

Citokin mintázatok atopiás dermatitis bőr-léziókban



tek felelősek a lokális IL-12 termelésért, mely a Th1 sejtek éréséhez és citokin termelésük beindulásához szükséges.

### Az AD-ban zajló gyulladás egyéb sejtjes résztvevői

Mint korábban említettük AD-ben az eozinofil sejtek száma megszorodik mind a vérben, mind a bőrben, s az általuk termelt citokinek és kemokinek fontos szerephez jutnak a lokális gyulladás kialakításában. Ugyancsak emelkedik a hízósejtek aránya a krónikus bőrfolyamatokban, mely sejtek képesek IL-4, IL-13 és TNF- $\alpha$  termelésre (2).

Az AD krónikussá válásában, a gyulladás elhúzódásában szerepe van az eozinofil granulociták és a monociták makrofág sejtek átlagosnál hosszabb élettartamának. Ezt az IL-5 és a GM-CSF termelődése tartja fenn, mely utóbbi nem csupán a T limfociták, hanem az epidermális keratinociták is termelik. A keratinociták ezen kívül is aktívan vesznek részt az AD-re jellemző lokális gyulladás kialakításában, IFN- $\gamma$  és TNF- $\alpha$  stimuláció hatására RANTES-t termelnek, melynek következtében fokozódik az eozinofilok bevándorlása a bőrbe. Ugyancsak képesek CCL5, CCL17 és CCL20 kemokinek szekréciójára, melyek hatására CLA+ memória T sejtek jelennek meg a bőrben. Mechanikus trauma, viszketés hatására is számos gyulladásos citokin termelése indul be a keratinocitákban, mely sejtek, mint látható, nem csupán célpontjai az AD-ben zajló gyulladásnak, de hozzájárulnak a gyulladás kialakulásához és fenntartásához is (12).

A keratinocitákon kívül az antigénprezentáló sejtek, a Langerhans sejtek szerepe is kiemelendő AD-ben. Normál humán bőrben az epidermisben és a dermisben elhelyezkedő Langerhans sejtek másféle típusú felszíni molekulákat jelenítenek meg, míg AD-ben mindkét populáció felszínén kimutatható a CD1a, CD1b, CD32, CD36 és a nagy affinitású IgE kötő Fc $\epsilon$ R1. Ezeket a Langerhans sejtek gyulladásos dendritikus epidermális sejteknek nevezik. Az AD-ben a nagy számú Fc $\epsilon$ R1-t hordozó Langerhans sejtek játszanak fontos szerepet a Th2 sejtek felé történő antigénprezentációban. A normál bőrben található Langerhans sejtekhez képest sokkal hatékonyabban és kisebb antigén koncentráció mellett képesek az Fc $\epsilon$ R1-en keresztül felvenni az IgE-hez kötődő allergént, feldolgozni és bemutatni lokálisan az allergén specifikus Th2 memória sejteknek, vagy a nyirokcsomóba vándorolva naív T sejteknek, melyekből hatékony Th2 sejtek képződnek (12).

AD-ben jellemző, hogy a betegek perifériás vérének mononukleáris sejtjeiben fokozott a ciklikus AMP (cAMP) foszfodiészteráz enzim aktivitása, aminek következtében csökken az intracelluláris cAMP szint. A monocitákban ez fokozott PGE2 (prostaglandin E2) és IL-10 termeléshez vezet, ennek hatására T sejtekben gátlódik az IFN- $\gamma$  képződés és fokozódik az IL-4 termelés (Th2 dominancia), a B sejtekben pedig növekszik az IgE szintézis mértéke. Ez a farmakológiai eltérés képezi az alapját a foszfodiészteráz gátló gyógyszerek alkalmazási lehetőségének AD-ben (12).

### A Th2 dominancia kialakításában szerepet játszó tényezők

Ezek alapján tehát az AD-re jellemző, hogy a szervezetbe a nyálkahártyákon vagy a bőrön át bejutó antigének hatására elsősorban Th2 típusú immunválasz alakul ki, allergén specifikus IgE termeléssel. A képződő antigén specifikus Th2 sejtek felszíni CLA pozitivitásuk révén nagyobb affinitást mutatnak a bőrbe történő vándorlásra. A bőrben az akut gyulladást elsősorban Th2 dominancia jellemzi, melyet később a krónikus szakban Th1 sejtek által vezényelt gyulladás vált fel. Milyen faktoroknak lehet szerepe abban, hogy ezek a betegek elsősorban Th2 típusú immunválasz kialakítására hajlamosak? Szerepe van benne genetikai faktoroknak, a fentebb részletezett lokális citokin miliónek, melyben a T sejtek érése végbemegy, a korábban már említett farmakológiai tényezőknek (alacsony cAMP szint) és antigén prezentációnak a Langerhans sejtek révén, valamint a kostimulációs szignáloknak. A genetikai vizsgálatok számos allél szerepét mutatták ki, és az egyik legszorosabb összefüggést az 5. kromoszóma hosszú karján a 31. lókuszt esetében találták. Több citokin gén található ezen a területen, többek között az IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 és GM-CSF termeléséért felelős gének, mely citokinek termelése dominálón a Th2 sejtekben történik. AD-ben sikerült az IL-4 gén promotor régiójának olyan típusú polimorfizmusát kimutatni, mely fokozott promotor aktivitást eredményez. A kostimulációs sejt felszíni molekulák vizsgálata is egy fokozott Th2 típusú aktiváció lehetőségét mutatja. A Th2 típusú sejtek éréséhez a limfocita és az antigén prezentáló sejt közötti CD28 és B7.2 felszíni molekulák kostimulációs kapcsolata szükséges. AD-ben kimutatták, hogy a B sejtek szignifikánsan több sejt felszíni B7.2-t jelenítenek meg, mint az egészséges kontrollok B sejtjei és az érintett bőrben a Langerhans sejtek is dominálón B7.2-t expresszálnak A B7.1. molekulával szemben (13, 14).

### Baktériumfertőzés szerepe AD-ben

AD esetében a legfontosabb élelmiszer (tej, tojás, szója stb.) és levegővel terjedő (virágpороk, állati szőrök, háziporlatka stb.) allergének mellett fontos szerephez jutnak az immunológiai folyamat beindításában és fenntartásában a bőrre kerülő fertőző ágensek is. Ismert, hogy a klinikailag fertőzést nem mutató betegek esetében is 90%-ban kitegyezhető Staphylococcus aureus (S. aureus) az ekzémás bőrterületről, valamint az, hogy antibiotikum kezelés ilyen esetekben is jelentős klinikai javulást eredményez. S. aureus által termelt toxinok a gyulladt, károsodott bőr felszínén átjutva szuperantigén hatásuk révén aktiválni képesek a makrofágokat, T sejteket és a Langerhans sejteket. A makrofágok által termelt IL-1 és TNF- $\alpha$  fokozza a gyulladást, hatására E-selectin expresszió indul meg a vaszkuláris endotel sejteken és ez elősegíti a CLA+ limfociták bőrbe történő bevándorlását (15). Az IL-12 hatására fokozódik a CLA felszíni expressziója a T sejteken és a



Th1 sejtek érése révén a gyulladás krónikussá válásában is szerephez jut. Ugyancsak több vizsgálat kimutatta, hogy AD-ben a staphylococcus toxinok ellen specifikus IgE termelés indul el. Ezen betegekben a bazofilok felszínére kötődő IgE és a toxin kapcsolódását követően hisztamin felszabadulás mutatható ki. A toxin specifikus IgE szintje összefüggést mutat az AD súlyosságával (16). A környezeti antigénekre specifikus IgE termelés mellett AD-ben saját autoantigének ellen is kimutatható antitest termelés. Elsősorban a gyulladás következtében károsodott keratinocitákból kiszabaduló citoplazmatikus fehérjék ellen IgE típusú antitestek képződnek, mely autoantitestek szintén hozzájárulnak a gyulladás további fenntartásához (17).

### Extrinzik és intrinzik AD

Az AD-ben szenvedő betegek egy csoportjában, bár a klinikai tünetek megegyeznek az AD tüneteivel, nem mutatható ki fokozott I. típusú allergiára való hajlam. Nincs kapcsolatos légúti allergia, normál a szérum IgE szintje, nem detektálható specifikus IgE és a bőrtesztek is negatívak. A kutatók egy része ezt a csoportot az asthma bronchiale analógiájára intrinzik típusú AD-nek nevezi, míg mások „AD like dermatitis”-nek definiálják. Ebben a csoportban végzett immunológiai vizsgálatok a vérben alacsonyabb IL-4 szintet, a bőrben csökkent IL-5 és IL-13 termelést mutattak ki, de a perifériás vérben az eozinofil granulociták száma, élettartama, aktivitási foka és a T limfociták aktivitása nem mutatott lényeges eltérést az extrinzik AD csoporttól (18).

### Saját vizsgálataink

A DEOEC Bőr- és Nemikórtani Klinika Allergológiai szakrendelésén évtizedek óta folyik az AD-ben szenvedő betegek kezelése és gondozása. Az elmúlt években egy részletes vizsgálatsorozatot végeztünk, melynek célja az AD-ben szenvedő betegek immunológiai státuszának felmérése volt. Ennek során meghatároztuk a perifériás vérben az eozinofil granulociták számát, az IgE és allergénspecifikus IgE szinteket, valamint a perifériás vér limfocita alosztályok megoszlását, a CD4+ és CD8+ sejtek citokin (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-13) termelését és a szérum szlulibilis citokin szintjeit. Munkánk során 43, a vizsgálatok megkezdése előtt legalább 4 hétig kezelésben nem részesült, AD-ben szenvedő beteg (férfi/nő arány: 15/28; átlagéletkor:  $13,6 \pm 7,0$  év) adatait vetettük össze nemben és korban megfelelő 30 kontroll adataival. Valamennyi beteg diagnózisa Hanifin és Rajka kritériumrendszere alapján (19) lett felállítva, az átlagos SCORAD indexük  $47,4 \pm 15,7$  volt.

Betegeink 94%-ban emelkedett eozinofil sejt számot és 56%-ban magas össz IgE szintet találtunk, specifikus IgE 51%-ban volt detektálható. A perifériás vér limfocita alosztályok megoszlására jellemzőnek találtuk, a szignifikánsan csökkent CD3+ és CD4+ T sejt arányt, valamint a szignifikánsan emelkedett CD19+ B limfoci-

ta arányt. A CD8+ T sejtek és a CD56+ NK sejtek megoszlása nem mutatott eltérést a kontrollokhöz képest. A CD3+ T limfociták számának csökkenése ellenére az aktivált állapotban lévő HLA-DR+ CD3+ sejtek aránya szignifikánsan emelkedett volt. Megfigyeléseink az irodalomban korábban közölt kutatási eredményeket támasztották alá (20, 21, 22). A betegek perifériás limfocitáinak intracitoplazmatikus citokin termelésének vizsgálata során megállapítottuk, hogy in vitro aktiváció hatására az 1-es típusú citokint, IFN- $\gamma$ -t termelő T sejtek aránya szignifikánsan csökkent, a 2-es típusú citokint termelő T limfociták aránya szignifikánsan emelkedett volt. A mi vizsgálataink szerint elsősorban az IL-13 termelő sejtek aránya fokozódott és nem az IL-4 termelő sejtek száma emelkedett meg. Eredményeink az IL-13 domináns szerepét támasztották alá AD-ben. Az IL-13 aktivált Th2 sejtek és hízósejtek által termelt citokin. Szerkezetében és hatásait tekintve is nagy hasonlóságot mutat az IL-4-hez, többek között elősegíti az IgE és IgG4 izotípusú ellenanyagok termelődését (23, 24, 25). A Th2 sejtek aktiválódását követően szintézise korábban indul és hosszabb ideig fennmarad mint az IL-4 termelődése. Akdis és mtsai. már kiemelték szerepét az AD-ben, melyet vizsgálatainkkal mi is alátámasztottunk (12, 16). Ezzel párhuzamosan az immunregulatív hatású IL-10 termelő T limfociták számát szintén szignifikánsan emelkedettnek találtuk a perifériás vérben. Az IL-10 gátló hatást fejt ki a Th1 sejtek és a makrofágok működésére, valamint képes az IL-12 termelés gátlásán keresztül csökkenteni az IFN- $\gamma$  termelődését (26, 27). Véleményünk szerint saját vizsgálatainkban mért szignifikánsan magasabb IL-10 szintnek szerepe van a Th1–Th2 egyensúly megbomlásában és a Th2 dominancia kialakításában AD-ben. Eredményeinkből kitűnik, hogy az IL-4 termelő sejtek arányát nem találtuk eltérőnek a kontrollokhöz képest, bár az irodalom ennek szerepét hangsúlyozza elsősorban. Az intracitoplazmatikus citokin vizsgálatok eredményét alátámasztották a szérum szlulibilis citokin szintjeinek mérése során nyert adatok. Mind az IL-10, mind az IL-13 szint szignifikánsan emelkedett volt, míg az IL-4 szint nem mutatott eltérést a kontrollokhöz viszonyítva. Fontos annak kiemelése, hogy az általunk észlelt fokozott IL-13 és IL-10 termelés, valamint csökkent IFN- $\gamma$  szintézis nem csupán a Th, de a Tc sejtekben is detektálható volt. Beteganyagunkban nem találtunk lényeges eltérést az extrinzik és intrinzik AD-ben szenvedők adatainak összehasonlítása során, kivéve az emelkedett IgE és IgG szinteket extrinzik AD-ben.

Összefoglalva megállapítható, hogy az AD egy rohamosan növekedő előfordulási gyakoriságot mutató bőrgyógyászati kórkép, melynek patogenezisében számos faktor mellett összetett immunológiai eltérések is szerepet játszanak. Kiemelendő fontosságú a perifériás vér Th2 típusú sejtjeinek dominanciája a Th1 sejtekhez viszonyítva. Ezt az eltérést saját vizsgálataink is megerősítették, azonban nem az IL-4, hanem az IL-13 termelő T limfociták szerepét tudtuk megállapítani (28).



## IRODALOM

1. Donald Y. M. Leung: Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2000) *105* (5), 860-876.
2. Kefei Kang, Seth R. Stevens: Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatol.* (2003) *21*, 116-121.
3. Ross M. Levy, Joel M. Gelfand, Albert C. Yan: The epidemiology of Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatol.* (2003) *21*, 106-115.
4. Singh V. K., Mehrotra S., Agarwal S. S.: The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol. Res.* (1999) *20*, 147-161.
5. O. Akbari, P. Stock, R. H. DeKruyff, D. T. Umetsu: Role of regulatory T cells in allergy and asthma. *Current opinion in Immunol.* (2003) *15*, 627-633.
6. Donald Y. M. Leung: Pathogenesis of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (1999) *104* (3), 99-108.
7. Markus Grewe, Carla A. F. M.: Bruijnzeel-Koomen, Erwin Schöpf, Theo Thepen, Alice G. Langeveld-Wildschut, Thomas Ruzichka, Jean Krutmann: A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunology today* (1998) *19* (8), 359-361.
8. Masatoshi Nakazawa, Nakako Sugi, Hiroshi Kawaguchi, Norihisa Ishii, Hirishi Nakajima, Mutsuhiko Minami: Predominance of type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (1997) *99* (5), 673-682.
9. Hamid Q., Boguniewicz M., Leung D. Y. M.: Differential in situ cytokine gene expression in acute vs. Chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* (1994) *94*, 870-876.
10. Hamid Q., Naseer T., Minshall E. M., Song Y. L., Boguniewicz M., Leung D. Y. M.: In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (1996) *98*, 225-231.
11. Mübeccel Akdis, Hans-Uwe Simon, Lorenz Wieng, Oliver Kreyden, Kurt Blaser, Cezmi A. Akdis: Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *The Journal of Immunology* (1999) *163*, 466-475.
12. Mübeccel Akdis, Cezmi A. Akdis, Lorenz Weigl, Reiner Disch, Kurt Blaser: Skin homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern. *The Journal of Immunology* (1997) *159*, 4611-4619.
13. Jirapongsananuruk O., Hofer M. F., Trumble A. E., Norris D. A., Leung D. Y. M.: Enhanced expression of B 7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J. Immunol.* (1998) *160*, 4622-4627.
14. Ohki O., Yokozeki H., Katayama I., Umeda T., Azuma M., Okumura K. et al.: Functional CD86 (b7.2/B70) is predominantly expressed on Langerhans cells in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* (1997) *136*, 838-845.
15. De Vries I. J., Langeveld-Wildschut E. G., van Reijssen F. C., Dubois G. R., van den Hoek J. A., Bihari I. C., et al.: Adhesion molecule expression on skin endothelia in atopic dermatitis: effects of TNF-alpha and IL-4. *Allergy Clin. Immunol.* (1998) *102*, 461-468.
16. K. Breuer, A. Kapp, T. Werfel: Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* (2001) *56*, 1034-1041.
17. Valenta R., Seiberler S., Nattler S., Mahler V., Mossabeh R., Ring J. et al.: Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J. Allergy Clin. Immunol.* (2000) *105*, 432-437.
18. Kägi M. K., Wüthrich B., Montano E. et al.: Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (1994) *9*, 332-340.
19. Hanifin J. M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta. Derm. Venerol. Suppl.* (1980) *92*, 44-47.
20. Uehara M., Izukura R., Sawai T.: Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* (1990) *15*, 264-266.
21. Miadonna A., Tedeschi A., Leggieri E. et al.: Characterization of T cell subsets in patients with atopic dermatitis using OKT monoclonal antibodies. *Ann. Allergy.* (1985) *54*, 321-324.
22. Braathen L. R.: T-cell subsets in patients with mild and severe atopic dermatitis. *Acta. Derm. Venerol. Suppl.* (1985) *114*, 133-136.
23. McKenzie A. N. J., Culpepper J. A., Malefyt D. W. et al.: Interleukin-13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1993) *90*, 1735-1739.
24. De Vries J. E., Zurawski G.: Immunoregulatory properties of IL-13: its potential role in atopic disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (1995) *106*, 175-179.
25. De Wall Malefyt R., Abrams J. S., Zurawski S. M. et al.: Differential regulation of IL-13 and IL-4 production by human CD8+ and CD4+ Th0, Th1 and Th2 cell clones and EBV-transformed B-cells. *Int. Immunol.* (1995) *7*, 1405-1416.
26. Wakkach A., Cottrez F., Groux H.: Can interleukin-10 be used as a true immunoregulatory cytokine? *Eur. Cytokine Netw.* (2000) *11* (2), 153-160.
27. Lester M. R., Hofer M. F., Gately M. et al.: Down-regulation effects of IL-4 and IL-10 on the IFN-gamma response in atopic dermatitis. *J. Immunol.* (1995) *154* (11), 6174-6181.
28. Aleksza M., Irinyi B., Lukács A., Antal-Szalmás P., Hunyadi J., Szegedi A.: Increased frequency of intracellular interleukin (IL)-13 and IL-10, but not IL-4, expressing CD4+ and CD8+ peripheral T cells of patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* (2002) *147*, 1135-1141.



*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)*

## Krónikus sebek kezelése V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) terápiával

### Chronic wound healing assisted by V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) therapy

SZABÓ ÉVA DR., HUNYADI JÁNOS DR., JUHÁSZ ISTVÁN DR.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy új terápiás lehetőségről számolnak be, melyet sikeresen alkalmaztak krónikus sebek kezelésében. A V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) kezelés negatív nyomású környezetet biztosít a seb felszínén, melynek révén a kapillárisok dekompresziója jön létre, így javul az oxigénellátottság, fokozódik a granulációs szövet képződés. A kezelés során a sebváladékot drainage segítségével folyamatosan eltávolítja a rendszer, ami gyorsítja a seb fel-tisztulását. Szerzők 20 eset kapcsán számolnak be krónikus sebek kezelése során szerzett tapasztalataikról.

#### Kulcsszavak:

**V.A.C kezelés - krónikus sebek kezelése - sebgógyulás**

#### SUMMARY

The authors discuss a novel therapy for the treatment of chronic wounds: the V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) method. This therapeutic modality utilizes negative pressure on the wound surface resulting in capillary decompression, improved oxygen saturation and increased granulation. Drainage removes the debris from the wound surface leading to faster debridement. The authors report 20 cases of chronic wound healing assisted by V.A.C. therapy.

#### Key words:

**V.A.C. therapy - treatment of chronic wounds - wound healing**

A lábszárfekély nagyon gyakran előforduló betegség a magyar lakosság körében, mely legtöbbször postthrombotikus szindróma és krónikus vénás keringési elégtelenség talaján alakul ki. A kialakult ulcus kezelésére számos lehetőség van, és ez sokszor sikeres is. Vannak azonban nehezen gyógyuló, illetve hagyományos kezelésekre nem reagáló fekélyek. Így sok betegnél a sebzáródás valódi lehetőségét jelenti az ismertetésre kerülő módszer, mely szubatmoszférás nyomás segítségével teremt a gyógyulás számára ideális viszonyokat (3). Műtétek utáni sebfertőzés; diszruptió esetén a fertőzött sebalap és a seb környezetének gyulladása gátolja a seb záródását. Ilyenkor a pangó sebváladék V.A.C. kezelés segítségével történő elszívása jelent megoldást.

#### Módszer

A Vacuum Assisted Closure kezelést az USA-ban dr. L. Argenta és dr. M. Morykwas dolgozta ki a Wake Forest-i Plasztikai Sebészeti Klinikán Észak-Karolinában (1, 12, 13). Azóta több országban, így Magyarországon is elérhető ez a terápiás lehetőség (10).

A kezelés során a seb méretére vágott steril nyitott pórusú szivacsot helyezünk a seb felületére, melyet a seben néhány cm-rel nagyobb méretű transzparens, nem permeabilis fóliával fedve légmentesen rögzítünk. A szivacsban egy drainső helyezkedik el,

amely összeköttetésben áll a vákuumot biztosító készülékkel és egy tartállyal, amely a sebváladékot gyűjti össze. A fertőzés elkerülése érdekében a drain és a tartály is egyszer használatos. A készülékkel 0-250 Hgmm közötti negatív nyomás érhető el (25 Hgmm-es fokozatokban), mely értéke egyénre szabottan állítható be. Általában 75-100 Hgmm közötti nyomást alkalmazunk, attól függően, hogy mennyire váladékos a seb, és hogyan indul meg a granulációs szövet képződése, illetve milyen a beteg toleranciája. A vákuum hatása általában fájdalommentes, sőt kellemes a betegnek, mert a váladék folyamatos elszívása következtében nem érzi a hagyományos kötszerek átmedvesedésével járó kellemetlenségeket. Ha mégis fájdalmat jelez a beteg, akkor a szívóerőt alacsonyabb értékre kell állítani. A kezelés ún. intermittáló, vagyis beállítható az intervallum, ameddig a szívó hatás fennáll, és a vákuummentes időszak hossza is. Általában 5 perc kezelést 2 perc szünet követ. Az intermittáló kezelés alkalmazható 1-3 napig, majd ellenőrizzük a sebfelszín, és ha szükséges, folytatjuk a kezelést. Lehetséges folyamatos szívó kezelés is. A készülék hálózatról vagy tölthető akkumulátorról működtethető, ha a működés nem megfelelő, hang- és vészjelzést ad.

*A V.A.C. kezelés hatásmechanizmusa a következőkből áll:*

1. A lokális negatív nyomás dekompresziós erőként hat a szövetekre, melynek következtében kapilláris dilatáció jön létre, ez a vérellátást fokozza.
2. Segíti a granulációs szövet képződését, mivel a seb környezetében a negatív nyomás következtében javul a vascularizáció. Így a kapillárisok betörésének, új kapillárisok kialakulásának feltétele kedvezőbb (2).



sor-szám	életkor	a beteg neme	az ulcus oka	kezelési idő	eredmény
1.	86 év	nő	artériás+vénás insuff.	6 nap	feltisztult, záródott
2.	82 év	férfi	CVI	6 nap	feltisztult, plasztika
3.	78 év	férfi	CVI	8 nap	feltisztult, konzerv. th.
4.	46 év	férfi	neuropathiás ulcus	10 nap	feltisztult, plasztika+szívó th.
5.	65	férfi	CVI	9 nap	feltisztult, plasztika+szívó th.
6.	71 év	nő	CVI	6 nap	feltisztult, plasztika
7.	69 év	nő	CVI	7 nap	feltisztult, plasztika
8.	80 év	nő	CVI	5 nap	feltisztult, plasztika
9.	62 év	férfi	artériás+vénás	9 nap	feltisztult, más th.
10.	73 év	férfi	CVI	7 nap	feltisztult, plasztika
11.	59 év	férfi	CVI	6 nap	feltisztult, plasztika
12.	83 év	férfi	artériás+vénás	8 nap	feltisztult, plasztika
13.	70 év	nő	CVI	10 nap	feltisztult, plasztika
14.	80 év	férfi	CVI	6 nap	feltisztult, más th.
15.	66 év	férfi	CVI	7 nap	feltisztult, plasztika
16.	73 év	nő	CVI	6 nap	feltisztult, plasztika
17.	59 év	férfi	CVI	9 nap	feltisztult, plasztika
	átlag életkor: 70,7 év			átlagos ápolási nap: 7,3 nap	

#### 1. táblázat

Lábszárfekélyes betegek adatai, V.A.C. kezeléssel elért eredmények (CVI: krónikus vénás insufficiencia)

3. A seb- és sebkörnyéki oedema csökken, ezzel javul a vér- és nyirokerek dekompresziója, melynek jobb vérellátás lesz a következménye.
4. Mivel a kezelés során a sebfelszín nem szárad ki, a nedves sebkézelés feltételeit teremti meg (9), egyben a fölösleges sebváladék eltávolításra kerül a sebfelszínről, ideális mikrokörnyezetet biztosítva a makrofágok működése, a fibroblasztok, keratinociták proliferációja számára.
5. A sebváladék folyamatos elvezetése, és az oclusio következtében a bakteriális kolonizáció és a külső kontamináció veszélye csökken (8, 12).

### Beteganyag

V.A.C. kezelést 17 lábszárfekélyes és 3 per secundam gyógyuló műtéti sebbel rendelkező egyénnél végeztünk. A lábszárfekélyes betegek

között 6 nő, 11 férfi volt, átlagéletkor 70,7 év (46-86 év) (1. táblázat). 13 betegnek postthrombotikus szindróma talaján kialakult krónikus lábszárfekélye, 3 betegnek kevert vénás és artériás fekélye, 1 betegnek neuropathiás ulcusa volt. A per secundam gyógyuló műtéti sebek (n=3) a terápia kezdetekor átlagosan 10 naposak voltak (2. táblázat). Ebben a csoportban a betegek átlagéletkora 46,6 év volt (15-70 év). A műtéti sebek 2 esetben tumor (1 melanoma, 1 cc. spinocellulare) metastázis miatt végzett inguinális blokk-disszekciót követően, egy esetben súlyos áramütést, feltárást és bőralatti szövetek, valamint az izomzat necrectomiáját követően a könyökhajlatban alakultak ki.

A V.A.C. kezelést a lábszárfekélyeknél átlagban 7,3 napon át alkalmaztuk (5 és 10 nap között). Valamennyi kezelésnél intermittáló vákuumot alkalmaztunk, melyet minden esetben 75 Hgmm szívással indítottunk, majd néhány óra múlva 25 Hgmm-rel, másnap további 25 Hgmm-rel emeltünk 125 Hgmm-re. A felhelyezett habszivacsot és a főliakötést ritkán 2, többnyire 3-4 napig a seben hagyjuk. Lábszár-



sor-szám	életkor	a beteg neme	az ulcus oka	kezelési idő	eredmény
1.	15 év	férfi	áramütés	13 nap	feltisztult, záródott
2.	53 év	nő	mel. mal. block-dissectio	18 nap	feltisztult, záródott
3.	70 év	férfi	cc. spinocell. block-dissectio	17 nap	feltisztult, záródott
	átlagéletkor: 40,6 év			átlagos ápolási idő: 16 nap	

2. táblázat

Per secundam gyógyuló műtéti sebek V.A.C kezeléssel elért eredményei

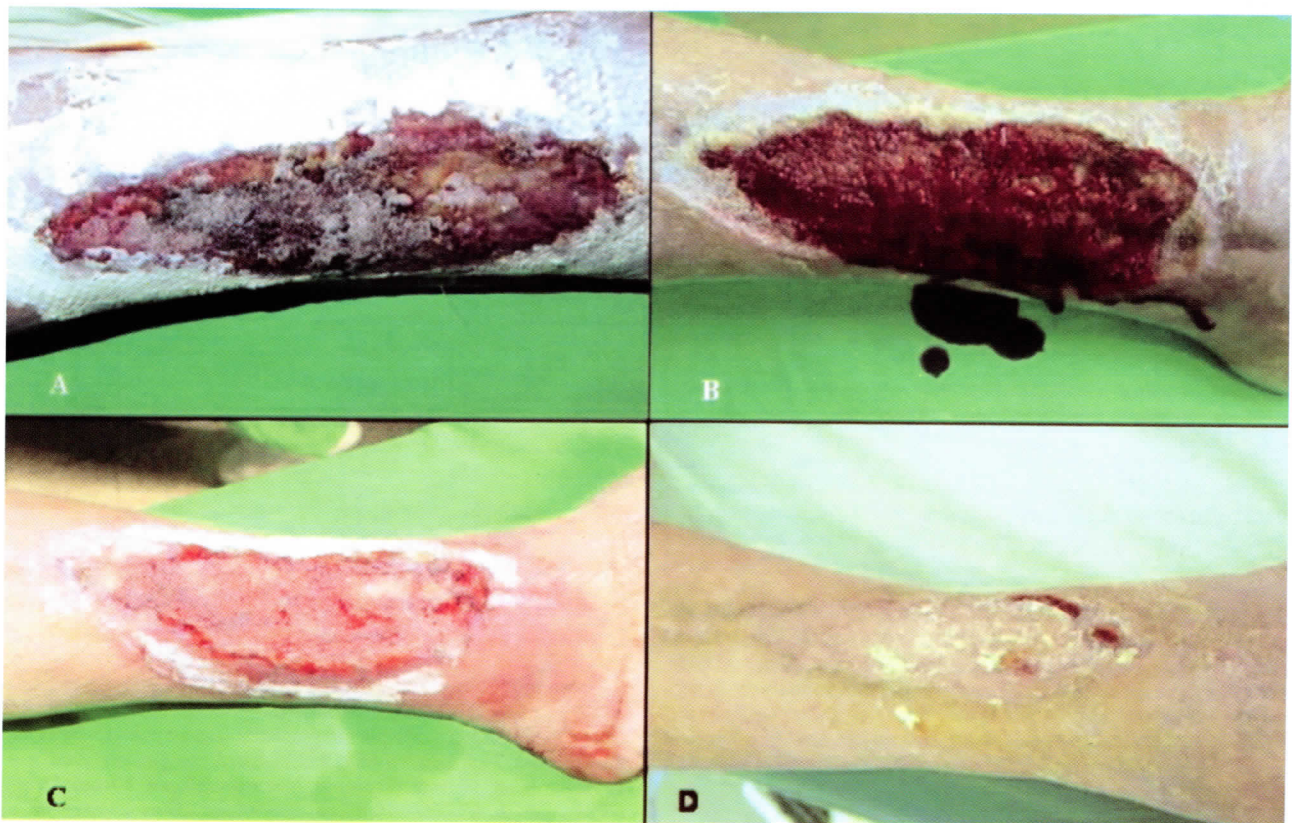
fekélyek esetén minden esetben a torpid, szalonnás sebalap feltisztult, élénk színűvé, vérteltté vált (1. ábra). A feltisztult sebekre 14 esetben félvastag autológ meshgraftot helyeztünk plasztikai műtéttel. Két betegnél a meshgraft fölött is alkalmaztuk további 4 napon át a vákuum terápiát. A bőrátültetés kivétel nélkül sikeres volt: betegeinknél átlagosan 90%-os (85-100%) megtapadási arányt értünk el. Három esetben a beteg a megajánlott plasztikai műtétet nem fogadta el, ehelyett kérésére további konzervatív kezelést alkalmaztunk, de nem hagytuk abba a kezelést, amíg a gyógyuló sebek jelentős telődést nem mutattak. Ezeket a sebeket átlagban 16 napig (13-18 nap közt) kezeltük szubatómoszférás nyomással, méretük valamennyi

esetben jelentősen megkisebbedett (a bőr nivójáig telődtek, felszínük az eredeti felszín 10%-a alatti méretűvé zsugorodott).

A per secundam gyógyuló műtéti sebeket átlagosan 16 napig kezeltük. A sebek feltisztultak, záródtak (2. ábra).

### Megbeszélés

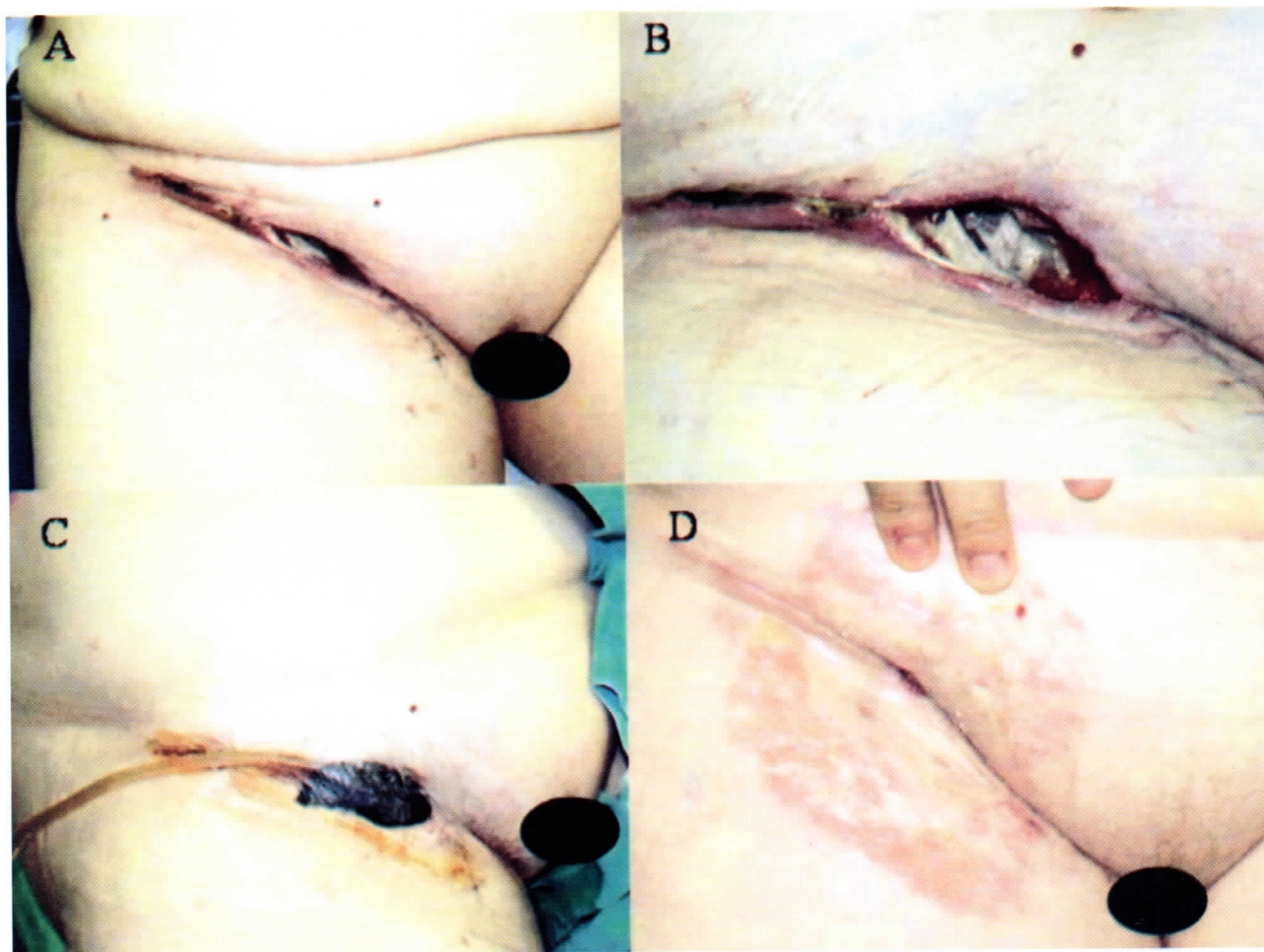
A V.A.C. kezelés jól alkalmazható krónikus seb, fertőzött seb (15), decubitus (4), vénás, artériás lábszárfekély,



1. ábra

A. Postthrombotikus syndroma talaján kialakult necrosissal, lepedékkel fedett ulcus V.A.C. kezelés előtt. B. 6 napos V.A.C. kezelés után a feltisztult sebalap, bőséges granulációs szövet. C. Félvastag autológ meshgrafttal fedett ulcus a műtét utáni 10. napon D. A transzplantáció után 2 héttel az ulcus 95%-ban gyógyult





2. ábra

A. Per secundam gyógyuló műtéti seb melanoma malignum metasztázis miatt végzett inguinalis blokk-disszekciót követően, 10 nappal a műtét után, a V.A.C. kezelés előtt. B. az előző defektus nagyobb nagytással. C. V.A.C. kezelés: a sebalapra felhelyezett habszivacs és fólia a szívó drainnel. D. 18 napos V.A.C. kezelés után a seb záródott

diabetes következtében kialakult seb, nyílt traumás seb, szétnyílt műtéti seb (6) kezelésében. Ezzel az új non-invaszív módszerrel meggyorsítható a seb feltisztítása, sarjszövet képződése (7), és az epitelizáció folyamata. A módszer önmagában is alkalmas teljes sebgyógyulás eléréséhez (16, 17), de alkalmazható bőrtranszplantáció előtti seb feltisztításához, jó vérellátású sebalap készítéséhez, valamint a bőrháló átültetése után a transzplantátum rögzítéséhez, mellyel az átültetett bőrháló gyorsabban, nagyobb eséllyel tapad meg, és a bőrháló közei is gyorsabban hámosodnak (5).

A V.A.C. kezeléssel a kötéstváltások gyakorisága csökken, egyszerre több seb kezelhető, így költségkímélőbb eljárás a hagyományos kötszerek kezeléséhez képest (14). A V.A.C. kezelés során a következő komplikációk adódhatnak: környező szövetek eróziója, túlsarjadó granulációs szövet, vérzés, fájdalom. Körültekintően alkalmazott, pontosan sebméretre vágott szivaccsal, melyet megfelelő ideig és nyomással alkalmazunk, ezek a nem kívánatos hatások elkerülhetők.

Fontos, hogy tapadó nekrosis, testüregekbe vezető fistulák, kezeletlen osteomyelitis, malignus proliferáció esetén

ne alkalmazzuk. Relatív kontraindikációt jelent az aktív vérzés, az antikoaguláns kezelés, valamint hemostasis zavar fennállása. Az indikációnak megfelelő alkalmazás esetén a V.A.C. kezelés egy új, hatékony sebkezelési lehetőség.

#### IRODALOM

1. Argenta L. C., Morykwas M. J.: Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg.* (1977) 38, 563-76.
2. Attinger C. E., Bulan E., Blume P. A.: Surgical debridement. The key to successful wound healing and reconstruction. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* (2000) 17, 599-630.
3. Attinger C. E., Bulan E. J.: Debridement. The key initial first step in wound healing. *Foot Ankle Clin.* (2001) 6, 627-60.
4. Baynham S. A., Kohlman P., Katner H. P.: Treating stage IV pressure ulcers with negative pressure therapy: a case report. *Ostomy Wound Manage.* (1999) 4528-32.
5. Blackburn J. H. 2nd, Boemi L., Hall W. W., Jeffords K., Hauck R. M., Banducci D. R., Graham W. P. 3rd.: Negative-pressure dressings as a bolster for skin grafts. *Ann. Plast. Surg.* (1998) 40, 453-7.
6. Cedidi C., Berger A., Ingiani G.: The two-stage concept with temporary subcutaneous implantation of a vacuum sealing system: an alternative surgical approach in infected partial abdominal defects after laparotomy or abdominoplasty. *Eur. J. Med. Res.* (2002) 30, 399-403.



7. Demaria R. G., Giovannini U., Teot L., Frapier J. M., Albat B.: A new technic for the treatment of delayed sternotomy healing: the vacuum therapy. *Heart Surg. Forum.* (2003) 6, 434-7.
8. Hersh R. E., Jack J. M., Dahman M. I., Morgan R. F., Drake D. B.: The vacuum-assisted closure device as a bridge to sternal wound closure. *Ann Plast Surg.* (2001) 46, 250-4.
9. Hopf H. W., Humphrey L. M., Puzifizferri N., West J. M., Attinger C. E., Hunt T. K.: Adjuncts to preparing wounds for closure: hyperbaric oxygen, growth factors, skin substitutes, negative pressure wound therapy (vacuum-assisted closure). *Foot Ankle Clin.* (2001) 6, 661-82.
10. Juhász I., Hunyadi J.: V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) terápia – új, hatékony lehetőség a krónikus sebek kezelésében. Magyar Sebkezelő Társaság konferenciája, Budapest, 2000 október.
11. McCallon S. K., Knight C. A., Valiulus J. P., Cunningham M. W., McCulloch J. M., Farinas L. P.: Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage.* (2000) 46, 28-32.
12. Morykwas M. J., Argenta L. C.: Nonsurgical modalities to enhance healing and care of soft tissue wounds. *J. South Ortop. Assoc.* (1997) 6, 279-88.
13. Morykwas M. J., Argenta L. C., Shelton-Brown E. I., McGuirt W.: Vacuum-assisted closure. A new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.* (1997) 38, 553-62.
14. Nord D., Pfander J.: V.A.C. therapy with reference to economic health care aspects: saving money and suffering. *Pflege Z.* (2003) 56, 434-7.
15. Ramnarine I. R., McLean A., Pollock J. C.: Vacuum-assisted closure in the pediatric patient with post-cardiotomy mediastinitis. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* (2002) 22, 1029-31.
16. Sibbald R. G., Mahoney J.: A consensus report on the use of vacuum-assisted closure in chronic, difficult-to-heal wounds. *Ostomy Wound Manage* (2003) 49, 52-66.
17. Song D. H., Wu L. C., Lohman R. F., Gottlieb L. J., Franczyk M.: Vacuum assisted closure for the treatment of sternal wounds: the bridge between debridement and definitive closure. *Plast Reconstr. Surg.* (2003) 111, 92-7.

## HAZAI HÍREK

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztőbizottsága a lap 2003. évi Nívódíját az alábbi közleményeknek ítélte:

### Legjobb kísérletes munka:

*Nagy Károly dr., Marschalkó Márta dr., Kemény Béla, Horváth Attila dr.:*  
Eosinophilia dermato-immunológiai kórképekben: lehetséges retrovírus háttér?  
(79. évf. 5. szám 195-200.)

### Legjobb összefoglaló munka:

*Koreck Andrea dr., Pivarsci Andor dr., Dobozy Attila dr., Kemény Lajos dr.:*  
A veleszületett immunitás szerepe az acne patogenezisében  
(79. évf. 2. szám 55-63.)

### Legjobb kazuisztika, megosztva:

1. *Dósa Pirooska dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr., Husz Sándor dr., Bagdi Enikő dr., Krenács László dr., Dobozy Attila dr.:*  
Panniculitis képében jelentkező T-sejtes lymphoma  
(79. évf. 5. szám 203-206.)
2. *Várkonyi Viktória dr., Veres Gábor dr., Wikonkál Norbert dr., Palikó Barna dr., Hársing Judit dr., Somogyi Tamás dr., Horváth István dr., Horváth Attila dr.:*  
Syphilis recens eseteknél előforduló diagnosztikus problémák  
(79. évf. 1. szám 21-27.)
3. *Garacz Edina dr., Oláh Judit dr., Bata Zsuzsanna dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr., Kiss Mária dr., Husz Sándor dr., Dobozy Attila dr.:*  
Wegener-granulomatosis  
(79. évf. 4. szám 163-167.)

### Legjobb terápiás munka:

Ez évben a szerkesztőbizottság nem javasolja kiadni.



*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék (igazgató: dr. Fülesdi Béla egyetemi docens)<sup>1</sup>, Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)<sup>2</sup>*

## Súlyos Lyell szindrómás betegek kezelése égési intenzív osztályon

### Treatment of severe Lyell's syndrome patients at Intensive Burn Therapy Unit

ERDEI IRÉN DR.<sup>1,2</sup>, FÜLESDI BÉLA DR.<sup>1</sup>, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.<sup>2</sup>,  
HUNYADI JÁNOS DR.<sup>2</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A Toxikus epidermális nekrolízis (Lyell szindróma) egy súlyos, életet fenyegető, legtöbbször gyógyszer által kiváltott hyperszenzitív állapot. Patogenetikai hátterét a keratinociták Fas-Fas ligand interakció mediálta fokozott apoptosisa magyarázza. A szerzők 15 éves periódus alatt a DEO-EC Bőr- és Nemikórtani Klinika Égési Intenzív Osztályán 8 Lyell-szindrómás betegük kezelésével szerzett tapasztalataikat mutatják be és elemzik az irodalom tükrében, a kiváltó ok, az alkalmazott terápia és a mortalitás tekintetében. A nekrolízis kiterjedése a bőrön 1 betegnél 40%, míg a többiekénél 80-95% között volt, és az összes betegnél észlelték a nyálkahártyák érintettségét is. A terápia fő vonalát nagy dózisú steroid adása jelentette. 1 betegnél a steroid terápiát magas dózisú intravénás immunglobulin (IVIG) terápiával is kiegészítették. 8 betegből 2 beteg meghalt és 6 beteg meggyógyult. A szerzők fontosnak tartják a gyógyszeres kezelés mellett a táplálási terápiát, betegeket homokágyba helyezését és steril környezetben történő elkülönítését, amely nagymértékben ellensúlyozza a steroid okozta immunosuppresszió következményeit, így a sepszis megjelenését.

#### Kulcsszavak:

TEN - steroid terápia - IVIG - mortalitás

#### SUMMARY

Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) is a severe, life threatening, and usually drug induced hypersensitive condition. In its pathogenesis Fas-Fas ligand interaction directed apoptosis of keratinocytes is thought to be involved. The authors present their 15 years' experience obtained by treatment of 8 Lyell's syndrome patients during this period at the Intensive Burn Therapy Unit of Department of Dermatology, in comparison with literature data regarding the causative factors, applied therapy and mortality. The extent of necrolysis of the skin was 40% for one patient, 80-95% for the others. All patients had also mucous membrane involvement. The therapy was based on the administration of high dose corticosteroid. One patient received high dose intravenous immunoglobulin (IVIG) as well. 2 patients died, 6 patients recovered. The authors emphasise the importance of alimentary therapy besides drug treatment, the isolation of the patient in sterile environment and the fluidisation therapy, which are able to compensate the consequences of steroid induced immunosuppression and diminish the risk of sepsis.

#### Key words:

TEN - steroid therapy - IVIG - mortality

A toxikus epidermalis nekrolízist (TEN) Lyell írta le először 1956-ban, amely nem jelentett egységes kórképet (1). A *Staphylococcus aureus* toxinja által kiváltott kórképet elkülönítik és *Staphylococcus Scalded Skin Syndromának* (SSSS) nevezi az angolszász irodalom (2). *Stevens és Johnson* 1922-ben írtak le gyógyszer által kiváltott reakciót, amely nyálkahártya tünetekkel és bőrléziókkal járt (3).

Stevens–Johnson szindrómában a nyálkahártya tünetek dominálnak, a bőrtünetek hólyagos jellegűek és mindig kevesebb területet érintenek, mint a testfelszín 10%-a. TEN-

ben viszont a bőrléziók kiterjedése meghaladja a testfelszín 30%-át (4). A toxikus epidermalis nekrolízis súlyos, életet fenyegető kórkép. A TEN gyakori tünetei a láz, torok- és szemégés és az első 3 napban megjelenő bőrléziók. Eritémás makulák közepén sötétebb purpuras területtel terjedt epidermális nekrolízissel és leválással. A nyálkahártya léziói különbözőek, rendszerint érintik a conjunctivát (5), szájnyálkahártyát, tracheát, bronchusokat, a genitális traktust (6) és a gastrointestinalis traktus egy részét. A Nikolsky tünet pozitív (7). A bőrön, nyálkahártyán nekrolízis jön létre szövettanilag a dermoepidermalis junkció réteg-



ben. A sejtfelszíni halál receptorok Fas és Fas Ligand vagy CD 95L interakciója indítja be a keratinocyták apoptózisát. A keratinocyták felszínén a Fas Ligand expressziója 3-4 szerese a normálisnak (8, 9, 10, 11).

A TEN előfordulása 0,5-1,89 / millió ember / év (4, 12), mortalitása 10-40% (13, 14) között van. *Trent és munkatársai* a TEN mortalitására speciális mortalitási faktort (SCORTEN) adnak meg (15). Eddig több mint 100 fajta gyógyszert írtak le, melyek toxicus epidermalis nekrolízist okoztak (16, 17, 18). A terápiájában az IVIG kezelést javasolják elsősorban, mert ez specifikusan blokkolja a CD 95L-t (10), másrészt a másik alternatív terápia esetén a steroid kezelésknél a szepitkus szövödmények gyakoriak.

## Módszer

### Betegek:

1. beteg: 16 éves nőbeteg felső légúti hurutra Maripent szedett és néhány tableta bevételeét követően 2 nappal szemégés és bőrtünetek jelentek meg. A nekrolízis a testfelszín 80%-án alakult ki, amelyhez szájnyalakhártya és conjunctiva lézió társult. SCORTEN: 2 (80% testfelszín, tachikardia). A kezelés kis dózisú steroiddal már az osztályra történő felvétele előtt elkezdődött. A DEOEC Bőrklínika Égési és Bőrsébszeti Osztály terápiai protokollja szerint a farmakológiai dózisban adott steroidot a Nikolsky tünet változásának megfelelően csökkentették, 2-3 naponként és 28 nap után gyógyultan távozott otthonába. Szövödményként hirsutismust észleltek, valamint foltos hyperpigmentációt az arcon.
2. beteg: 33 éves nőbeteg. Távlabbi anamnézisében membranoproliferatív glomerulonephritis, tonsillectomia szerepelt. 3 héttel felvétele előtt művi abortusa volt. Hőemelkedés miatt amidazophent szedett és ez váltotta ki a testfelszín 80%-ra kiterjedő nekrolízist és szájnyalakhártya tüneteket. SCORTEN: 2 (80% testfelszín, tachikardia). A terápiai protokollnak megfelelő nagy dózisú steroidot kapott. A kezelés 10. napján steroid psychosis alakult ki és suicid szándékkal az I. emeleti ablakból kiugrott. Polytraumatizációt szenvedett, mely során az os pubist, calcaneus és os nasi törését szenvedte el. Traumatológiai osztályon az akut műtéteket elvégezték, majd az Égési osztályra került vissza további kezelés céljából. 33 napos kezelést követően gyógyultan otthonába távozott.
3. beteg: 58 éves férfibeteg. Régebbi anamnézisében nyelöcső műtét szerepel szűkület miatt, valamint jobb oldali herniotomia. Felső légúti hurut miatt Retardillin injekciót kapott. 2-3 nap múlva testszerte bőrléziói alakultak ki a száj, húgycső és végbél nyálkahártya területén jelentkező fájdalmas eróziókkal kísérve. A nekrolízis a testfelszín 80%-ára terjedt ki. Körtörténetéből kiemelendő kezdetben kisfokú hypoxaemia, emelkedett vércukorérték. SCORTEN: 4 (tachikardia, 80% kiterjedés, 40 év feletti, acidózis, emelkedett vércukorérték). Hemorragiás cystitis, purulens bronchopneumonia és diabetes alakult ki. A célzott antibiotikus kezelés ellenére a 14. napon a beteg exitált. A boncolás a szájüreget és a vékonybélrendszer erózióját, valamint purulens bronchopneumoniát igazolt.
4. beteg: 22 éves nő: Anamnézisében felső légúti vírusfertőzés és láz szerepel. Lázcsillapításra amidazophent vett be. 1-2 nap alatt testszerte kialakultak a bőrtünetek, amelyek a testfelszín 85%-ára terjedtek ki. A nekrolízis a corneát is érintette, ezért állandó szemészeti kontroll alatt állt, protézis behelyezése akadályozta meg a szemhéj lenövését. A terápiai protokollban szereplő steroid mellett átmenetileg szepitkus szövödmény alakult ki és akkor a kezelést nagy dózisban IVIG-gel egészítettük ki 3 napig. A 14. napon mélyvénás trombózis alakult ki. A 35. napon gyógyultan, minimális cornea hegesséssel otthonába távozott. SCORTEN: 2 (85% feletti és acidózis).
5. beteg: 35 éves férfi. Távlabbi anamnézisében chronicus aethylismus szerepel. Addiktológiai szakrendelésen Tegretol kezelést kapott 1 hónapig. Lázzal járó felső légúti hurutra felvétele előtt 5 nappal Tetran, Polybe, amidazophen, Augmentin, Cataflan és Rubopen szedése szerepelt. Egy másik egészségügyi intéz-

mény bőrgyógyászatán a diagnosztizált Lyell szindrómája miatt közepes dózisú steroid kezelést kapott. Állapotromlás következett be és ekkor folytatódott a beteg kezelése Égési Intenzív osztályunkon. 2 napig mély szedációt alkalmaztunk súlyos delírium tremens miatt. A testfelszín 90%-ára kiterjedő nekrolízis jött létre, szem és szájnyalakhártya érintettség mellett. Antibiotikus és intenzív kezelés mellett szepitkotoxicus állapot alakult ki szepitkus endokarditis kíséretében a beteg exitált a kezelés 14. napján. SCORTEN: 3 (90% testfelszín, emelkedett vércukor, tachikardia). A boncolási eredmény szepitkotoxicus állapotot, endokarditist és szepitkus májváltozást mutatott.

6. beteg: 19 éves férfi. Anamnézisében appendectomia szerepelt. Vírusinfekció miatt lázat állapotra amidazophent szedett. 2 óra múlva már bőrkütesek jelentek meg testszerte, majd a testfelszín 80%-ra kiterjedő nekrolízis jött létre szájnyalakhártya érintettséggel az első 24 órában. SCORTEN: 2. (80% testfelszín, tachikardia) a kezelés a protokollnak megfelelően történt és 22 nap után gyógyultan otthonába távozott.
7. beteg: 60 éves férfi: Anamnézisében appendectomia szerepelt. Felső légúti hurutra Semicillint szedett és 3 nap múlva a testfelszín 40%-ra kiterjedő nekrolízis és szájnyalakhártya erózió alakult ki. Felvételtkor a scrotum és penis hámoszott volt, végbélnyálkahártya vérzett és 39 °C-os láza volt. Vérgáz értékek enyhe acidózist mutattak. A kezelés 15. napján a már 125 mg-ra lecsökkentett Methylprednisolon mellett a Nikolsky tünet újra pozitív lett. Proteinuria majd veseelégtelenség, valamint pneumonitis alakult ki. A steroidot újra nagy dózisban kapta, amelyre a tüdő állapota nem változott. Néhány napos 1200 mg cyclophosphamid adása utána ventilációs paraméterek rendeződtek. A kezelés 25. napján szeptális myocardialis infarktus alakult ki. Intenzív kezelésre vesefunkciója is rendeződött. SCORTEN: 4. (60 éves, 40% acidózis, tachikardia). A kezelés 58. napján jó általános állapotban, minimális albuminuriával otthonába távozott.
8. beteg: 56 éves nő. Távlabbi anamnézisében tonsillectomia, kétoldali fülműtét, nőgyógyászati plasztikai műtét szerepelt. 1 hónappal felvétele előtt a bal oldali arteria carotis interna aneurizma mikrokristályos embolizációja és az arteria carotis interna cervikalis szakaszának dissectionja miatt stent beültetés történt. Ezt követően hemiplegia és motoros aphasia alakult ki, valamint gépi lélegeztetésre is szükség volt átmenetileg. A neurológiai tünetek rendeződtek és Diphedanra állították be. Felvétele előtt 1 héttel testszerte jelentkező hyperaemia alakult ki. Kis dózisú steroid mellett a testfelszín 95%-ra kiterjedő nekrolízis jött létre, érintve a szájnyalakhártját is. (1. ábra) SCORTEN: 3. (56 éves, 95% kiterjedés, tachikardia) 20 napos kezelést követően gyógyultan, jó általános állapotban a küldő intézetbe irányították vissza (2. ábra). A 8 Lyell szindrómás beteg fontosabb adatai az 1. sz. táblázatban találhatóak összefoglalva.

### Terápia

A TEN-ben szenvedő betegek vizsgálatára és kezelésére protokoll készült az Égési Intenzív Osztályon és a kezeléseket ennek megfelelően törtétek.

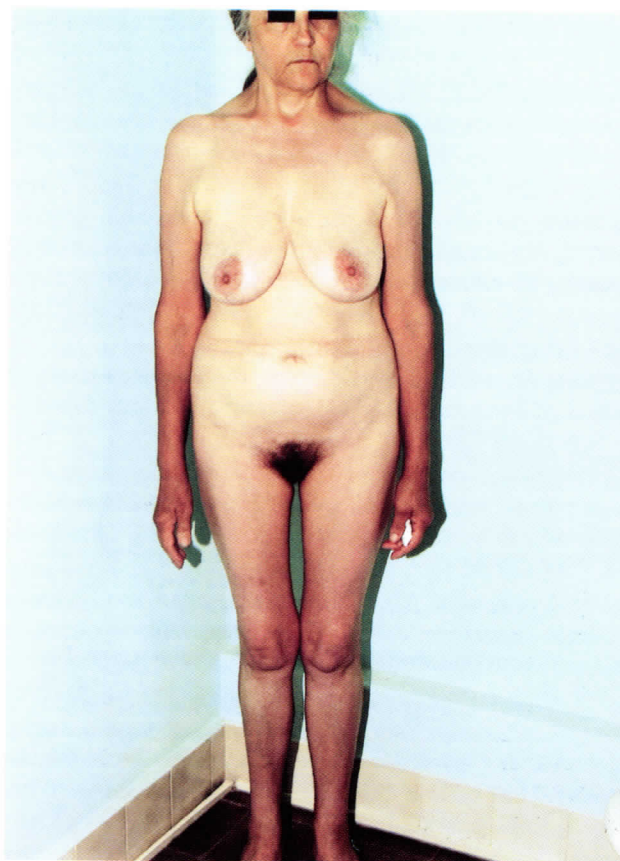
A TEN-ben szenvedő betegek kezelési sémája

1. A beteget égési intenzív osztályon kell elhelyezni!
2. Egyszerhasználatos eszközök alkalmazása, zsilipelés után megközelíteni a beteget!
3. Anamnézisben a kiváltó okoknál rá kell kérdezni a következő gyógyszerekre: phenylbutason, anticonvulsív gyógyszerek, sulphonamid, penicillin, barbiturát, trunkvillások, salicylát, vakcináció, graft versus host reakció, vírusbetegség, lymphomák!
4. A saját gyógyszerek leállítását.
5. Felvételtkor: próbaexcísió, immunhisztológiai vizsgálat, LTT a felvételig steroid előkezelésben részesült, LTT tesztet csak a steroid kihagyása után 2 héttel végezzük el). Bakteriológiai és gombavizsgálatra leoltás a bőrről és nyálkahártyáról, Staphylococcus fágtypizálás, fotódokumentáció.
6. Laborvizsgálatok: vérkép, haemostatis vizsgálata, Astrup, vizeletvizsgálat, vesefunkció, májfunkció, haemokultúra, vércukorprofil, mellkas rtg.





1. ábra  
8. beteg kezelés előtt



2. ábra  
8. beteg kezelés után

7. Terápia: homokágyba helyezük, hámfosztott területeket fél százalékos ezüstnitrát oldattal átítatott gézlapokkal fedjük, kötést nem alkalmazunk!
8. A folyadékterápia a hámfosztott területek százalék meghatározása után az égett betegek kezelési sémájának megfelelően történik.
9. Az albumin szubsztitúció szintén az égett betegek kezelési sémájának megfelelően történik.
10. Táplálás: per os szilikon szondán át parenterális tápoldat.
11. Ulcus profilaxis (H2 receptor blokkoló).
12. Trombózis profilaxis (kis molekulású heparin).
13. Steroid terápia 1 g/die Solu Medrol infusio, majd csökkentés Nikolsky tünetnek megfelelően.
14. Mukolitikum.

15. Antibiotikum (Staphylococcus elleni) majd tenyésztési eredménytől és antibiogramtól függően tovább.
16. Szájnyálkahártya kezelésére az alábbi szuszpenzió javasolt:  
Rp.: Injections Oradexon ampullas No. VIII. (octo)  
Injectionis Lidocain 10% 2 ml  
Aetherolei menthae piperitae gma 0, 10  
Hydroxyethylcellulosi gta 27,5  
Aquaе destillatae ad gta 560,0  
M. D. S. 3x1 kávéskanállal

Kor	Nem	Kiterjedés	Nyálkahártya érintettség	SCORTEN	Terápia	Kimenetel	Kiváltó ok
16	nő	80%	+	2	steroid	gyógyult	Maripen
33	nő	80%	+	2	steroid	gyógyult	Amidazophen
58	férfi	80%	+	4	steroid	meghalt	Retardillin
22	nő	85%	+	2	steroid+IVIG	gyógyult	Amidazophen
35	férfi	90%	+	3	steroid	meghalt	Tegretol, Tetran
							Amidazophen
							Augmentin, Cataflam
19	férfi	80%	+	2	steroid	gyógyult	Amidazophen
60	férfi	40%	+	4	steroid	gyógyult	Semicillin
56	nő	95%	+	3	steroid	gyógyult	Diphedan

1. táblázat  
A Lyell szindrómás betegek fontosabb adatai



## Megbeszélés

A szerzők által kezelt 8 súlyos Lyell szindrómás betegből 2 meghalt, 6 meggyógyult. A nemek aránya egyenlő. Életkoruk 16-60 év, átlagéletkor 32,3 év. A nekrolízis kiterjedése 40-95% volt, átlagban a testfelszín 78,25%-ban érintette. A kiváltó gyógyszer 2 esetben penicillin származék, 3 esetben amidazophen, 1 esetben diphedan volt. 2 esetben az exitus már nem tette lehetővé a lymphocytá transzformációs teszt elvégzését. A mortalitási ráta 25% volt (táblázat).

Trent és munkatársai a toxicus epidermalis necrolysis Standard Mortalitási Ratio (SMR) meghatározásakor rizikófaktorokat állítottak össze, ez a SCORTEN. A TEN mortalitását 7 rizikófaktor határozza meg, így tehát életkor: >40 év, nekrolízis kiterjedtség: >10%. Se Urea nitrogén: >10 m/Mol/l, Se Glucose: >14 m/Mol/l, bicarbonát HCO<sub>3</sub>: >20 m/Mol/l, szívfrekvencia: >120/min, malignus betegség jelenléte. Ha 5 rizikófaktor jelen van, akkor a várható mortalitás 90%-os (15). A szerzők retrospektív vizsgálatból határozták meg a mortalitási faktorokat. A TEN mortalitása Roujeau és munkatársai szerint 20-30%, viszont 50% testfelszíni kiterjedés mellett nagyon megnő a mortalitás (19). Rzany és munkatársai 34%-os mortalitást mutattak ki TEN-ben (12). Ward és munkatársai 6 betegnél 50%-os mortalitásról számolnak be 67,3%-os kiterjedésű nekrolízisnél (20). Penicillin származék okozta TEN-t egy 2 éves gyermekben is leírták (18). Guillaume és munkatársai 5 éves periódus alatt 399 TEN-ben szenvedő betegnél csak 2 esetben találtak a klasszikus szerek, így a szulphonamid és non steroid gyulladásgátló által kiváltott betegséget (21). Redondo antiepileptikum okozta TEN-ről számol be (22).

A TEN terápiában az utóbbi évek irodalma alapján legfőbb szerepet az IVIG kapta. További kezelési lehetőség a plazmaferézis, amelyet az elsők között Chaidemenos alkalmazott 7 betegnél (23). A neutropenia kezelésére rekombináns granulocytá kolónia stimuláló faktort adnak (24). Azonban nem elhanyagolható azon intézmények száma, ahol steroid terápiát alkalmaznak. Egyes szerzők a steroid terápia sikeréről számolnak be a TEN kezelésében (19), míg mások a steroid okozta septicus szövődmények miatti magas mortalitás miatt nem ajánlják (20). A szerzők által kezelt TEN-ben szenvedő betegeknél jobb terápiás sikert értek el, ha korán elkezdődött a nagy dózísú steroid terápia. A betegek elhelyezése az első 2 beteg kivételével fluidizációs ágyban történt. A sterilitás maximális betartásával, valamint a 0,5%-os ezüstnitrát lokális alkalmazásával és a száraz meleg fluidizáció segítségével a kolonizálódott baktériumok jól szanálhatók. Amerikai szerzők javasolják a Lyell szindrómás betegek fluidizációs ágyban történő kezelést. A TEN-nél kialakuló szervkárosodásokat nem mindig a TEN tünetei okozzák, hanem pl. a nagyfokú hypovolemia és a táplálkozási képtelenség miatt kialakuló energiadeficit. Nagyon fontos a betegek táplálási terápiája, amelyet per os és parenterális formában egyaránt alkalmaznak a szerzők. Mások is fontosnak tartják a táplálási terápiát az égetteknél alkalmazott proto-

koll szerint (26). A TEN-ben egyedüli specifikus terápia az IVIG, amely blokkolja a CD 95-öt. Ilyen terápiát először 1998-ban Viard és munkatársai alkalmaztak (10). IVIG terápiával a mortalitási ráta csökkenthető a súlyos TEN-es betegnél (15). Nagy dózísú IVIG terápiáról számolnak be olyan szerzők, akik az első 48 órában steroiddal is kombinálják. Az alkalmazott IVIG dózisa 0,6-0,7 g/kg/die 4 napig. Javasolt a nagy dózísú IVIG terápia súlyos TEN-ben 1 g/kg/die dózisban 3 napig (27), de drágasága sokszor ennek gátat szab.

Más szerzők, akik IVIG terápiát javasolnak, a hagyományos membrán stabilizáló és immunológiai hatással rendelkező nagy dózísú steroid terápiáról számolnak be viszonylag alacsony mortalitási rátával a nagyon súlyos Lyell szindrómás betegek kezelésénél. A multidiszciplinális kezelést igénylő TEN ellátásánál a specifikus terápia mellett fontos szerepet kap a légutak menedzselése, a táplálás, a thrombózis profilaxis, a sterilitás maximális betartása és mindenekelőtt a beteg égési intenzív osztályon fluidizációs ágyban történő elhelyezése (30, 31, 32).

## IRODALOM

1. Lyell A.: Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br. J. Dermatol.* (1956) 68, 355-61.
2. Gentilhomme E., Faure M., Piemont Y. et al.: Action of Staphylococcal exfoliative toxins on epidermal cell cultures and organotypic skin. *J. Dermatol.* (1990) 17/9, 526-532.
3. Stevens A. M., Johnson F. C.: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia, report of two cases in children. *Am. J. Dis. Child.* (1922) 24, 526-33.
4. Schopf E., Stuhmer A., Rzany B. et al.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: An epidemiologic study from West Germany. *Arch. Dermatol.* (1991) 127/6, 839-842.
5. Power W. J., Ghoraiishi M., Merayo-Llloves J., Neves R. A., Foster C. S.: Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology.* (1995) Nov; 102 (11), 1669-76.
6. Meneux E., Paniel B. J., Puget F., Revuz J., Roujeau J. C., Wolkenstein P.: Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J. Reprod. Med.* (1997) Mar; 42 (3), 153-6.
7. Rzany B., Schmitt H. and Schopf E.: Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. *Acta Derm.-Venereol.* (1991) 71/2, 171-172.
8. Paul C., Wolkenstein P., Adle H., Wechsler J., Garchon H. J., Revuz J., Roujeau J. C.: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* (1996) Apr; 134 (4), 710-4.
9. Wehrli P., Viard I., Bullani R. et al.: Death receptors in cutaneous biology and disease. *J. Invest. Dermatol.* (2000) 115, 141-148.
10. Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD 95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* (1998) 282, 490-493.
11. Miyauchi H., Hosokawa H., Akeda T. et al.: T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis: Possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T cells. *Arch. Dermatol.* (1991) 127/6, 851-855.
12. Rzany B., Mockenhaupt M., Baur S. et al.: Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J. Clin. Epidemiol.* (1996) 49 (7), 769-73.
13. Yarbrough D. R.: Experience with toxic epidermal necrolysis treated in a burn center. *J. Burn Care Rehabil.* (1996) 17, 30-33.



14. Murphy J. T., Purdue G. F., Hunt J. L.: Toxic epidermal necrolysis. *J. Burn Care Rehabil.* (1997) 18, 417-420.
15. J. T. Trent, Robert S. Kirsner, Paolo Romanelli, Francisco A. Kerdel: Analysis of Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis Using SCORTEN. *Arch. Dermatol* vol 139. Jan (2003).
16. Petrantonio F., Moriconi L., Torino F. et al.: Unusual reaction to chlorambucil: A case report. *Cancer Lett.* (1990) 54/3, 109-1111.
17. C. K. Yeung, Shing Yan Ma, Chamine Hon, Malik Peiris and Henry Hin Lee Chan: Aetiology is Sixteen Cases of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome Admitted within Eight Months in a Teaching Hospital. *Acta Derm. Venereol.* (2003) 83, 179-192.
18. Surbled M., Lejus C., Milpied B., Pannier M., Souron R.: Lyell syndrome after amoxicillin administration in a 2 year old child. *Ann Fr. Anesth. Reanim.* (1996) 15 (7), 1095-8.
19. Roujeau J.-C., Chosidow O., Saiag P. and Guillaume J.-C.: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J. Am. Acad. Dermatol.* (1990) 1039-1058.
20. D. J. Ward, E. C. Krzeminska, N. S. B. Tanner: treatment of toxic epidermal necrolysis and a review of six cases. *Burns.* (1990) 16 (2), 97-104.
21. J.-C., Guillaume J.-C., Fabre J.-P. et al.: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch. Dermatol.* (1991) 37-42.
22. Redondo-Bellon-P.: Adverse cutaneous reactions to drugs in neurology. *Rev. Neurol.* (1997) 25 Suppl 3, 309-19.
23. Chaidemenos G. C., Chrysomallis F., Sombolos K., Mourellou O., Ioannides D., Papakonstantinou M.: Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int. J. Dermatol.* (1997) 36 (3), 218-21.
24. Goulden V., Goodfield M. J.: Recombinant granulocyte colony-stimulating factor in the management of toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* (1996) 135 (2), 305-6.
25. Khoo A. K., Foo C. L.: Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns.* (1996) 22 (4), 275-8.
26. Coss-Bu J. A., Jefferson L. S., Levy M. L., Walding D., David Y., Klish W. J.: Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis. *Nutr. Clin. Pract.* (1997) 12 (2), 81-4.
27. Prins C., Kerdel F. A., Padilla R. S. et al.: Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis With High-dose Intravenous Immunoglobulins. *Archives of Dermatology* (2003) 139 (1), 26-32.
28. Christa Prins, M. C., Franciso A., Kerdel, M. C., R. Steven Padilla, M. D., Thomas Hunziker, M. D. et al.: Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis With High-Dose Intravenous Immunoglobulins. *Arch. Dermatol.* (2003) 139.
29. Maurizio Stella, Pompeo Cassano, Danielle Bollero, Alessandra Clemente, Giusy Giorio: Toxic Epidermal Necrolysis Treated with Intravenous High-Dose Immunoglobulins: Our Experience. *Dermatology.* (2001) 203, 45-49.
30. McIvor R. A., Zaidi J., Peters W. J., Hyland R. H.: Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J. Burn Care Rehabil.* (1996) 17 (3), 237-40.
31. Taylor J. A., Grube B., Heimbach D. M. and Bergman A. B.: Toxic epidermal necrolysis. A comprehensive approach. Multidisciplinary management in a burn center. *Clin. Pediatr.* (1989) 28/9, 404-407.
32. Dominguez-Soto-L., Ruiz-Maldano-R.: The heparin treatment of toxic epidermal necrolysis. A Mexican priority (letter). *Gad-Med-Mex* (1997) 133 (3), 282.

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

### „Fekete Zoltán” tudományos kutatási pályázat, 2004.

Az Alapítvány ezévi kutatási pályázatára **2004. október 13-án** éjfélig postára adott, vagy október **15-én 17.00 óráig** egyéb módon (pl. személyesen, küldőnccel) eljuttatott, 2004. folyamán már megjelent, vagy igazoltan publikálásra elfogadott dolgozatokkal (egy, vagy több művel) lehet pályázni. A pályázat a bőr- és nemigyógyászat, kozmetológia, továbbá e szakma határterületeinek témáiban, lektorált szaklapokban megjelent angol, német, francia vagy magyar nyelvű anyagok 5 példányban történő benyújtásával történik. Könyvet, monográfiát nem fogadunk el. (Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44., Tel.: 320-1238) A faxon, diszken, e-mail-en érkezett anyagokkal nem áll módunkban foglalkozni.

A pályadíjat, melynek összege változatlanul 1000 kanadai dollár (CAD) a Bíráló Bizottság által titkos szavazással a legjobbnak ítélt pályamű fogja elnyerni. A bizottság (mely a 4 tanszékvezető professzorból, dr. Kocsis András nyugalmazott főorvosból és a Kuratórium elnökéből áll) döntését november elején a Kuratórium elé terjeszti, amely a pályázat eredményét a 2004. évi nagygyűlésen hirdeti ki.

A győztes a kongresszuson eredményeiről előadás formájában számol majd be.

*Prof. Dr. Baló-Banga J. Mátyás*  
Ov. főorv., a Kuratórium elnöke  
MH Központi Honvédkórház,  
Budapest



## KÖNYVISMERTETÉS

Crissey John Thorne, Parish Lawrence Ch., and Holubar K.:  
**HISTORICAL ATLAS OF DERMATOLOGY AND DERMATOLOGISTS.**

Parthenon Publishing, A. CRC Press Co., Boca Raton, London, New York, Washington D. C. 2002., p. 234.  
 ISBN 1-84214-100-7  
 £ 59.99

A dermatológia történetét áttekintő könyv 17 fejezetre osztott és ezen belül több száz fotó szerepel. A klinikumunk történetét Willan R. (1757–1812), Plenck J. (1732–1807)-től kezdve tárgyalják a szerzők, mivel ez az az időszak, amikor a bőr kóros tünetei rendszerezésre kerültek. A *Bevezetés* c. részben kultúrtörténeti áttekintést kapunk az ún. *protodermatológusokról*: pl. H. Mercurialis-ról (1530–1606); de ebbe a csoportba tartozik: Joseph von Plenck. Utóbbi szerző a „Doctrina de morbis cutaneis” c. munkájában 114 bőrtünetről tesz említést. Willan R. (1757–1812) volt az, aki Plenck ötletét átvette és a bőr- stb. tüneteket alaposabban rendszerezte; munkája: „On cutaneous diseases, Part I.” 1798–1818-ban jelent meg, de a második részt már tanítványa és barátja Bateman Th. adta ki 1813-ban. Lényegében Willan a modern dermatológia atyjának tekinthető.

Franciaországban a sziporkázó Aliber J. L. (1766–1837) a tünetek más, nem praktikus rendszerét dolgozta ki. A dermatológia fő irányvonalát Bécsben később Hebra F. és iskolája, tanítványai: Kaposi M., Neumann I., Auspitz H. stb. képviselték. Németországban Boroszló, Berlin, Hamburg (P. G. Unna) voltak vezető klinikák.

Az USA-ban a polgárháború után az érdeklődő, ambíciózus amerikaiak Európába mentek neves klinikákra tanulni, amely az I. világháború után véget ért. A hitleri Németországból a zsidóellenes politika miatt nagyon sokan az USA-ba és máshol találtak menedéket, s akik maradtak, azokra a megsemmisülés várt (Buschke A., Herxheimer K. pl. koncentrációs táborban haltak meg). Az 1930-as és 40-es

években a gazdaság megerősödésével óriási kutatómunka indult meg: a pigmentsejt biológia, a keratinocita funkciók, a cellularis matrix felfedezése, a Langerhans sejtek funkciója stb. területén. A II. világháború után az USA-ban az aktív, új utakat kereső dermatológusok, Baer R., Rothman I. vezetésével kezdődött el a részletekbe menő klinikai kutatómunka. Kialakultak a subspecialitások: pediatero-dermatológia, geriatria. Az utóbbi 30 évben sebészeti problémák megoldása kerültek előtérbe: haj transplantatio, laser technika, skleroterapia, collagen és botulinum toxin injectio, liposuctio stb.

A szerzők az egyes országok neves dermatológusairól adnak rövid, fotóval egybekötött leírást. Az olasz Majocchi D. (1849–1929) mellett Boeck C. W. (1851–1875), Hansen G. A. (1841–1912) a lepra bacillus felfedezőjéről, majd Dohni K.-ról (1866–1931), a Japán Dermatol. Társaság megalapítójáról szólnak. A XX. sz. korai időszakban Blaschko A. (1858–1922) a bőr idegrostjainak lefutása és a különböző kórképek között talált összefüggést. Az egyik legnagyobb formátumú egyéniség volt Jadassohn J. (1836–1936) Bernben majd Boroszlóban volt tanszékvezető. Munkásságának lényege az összefüggések felismerése. Elsőként alkalmazta az epikután próbát a contact ekzémában. Neve összeforrott a nagy „Handbuch” sorozattal, amely 41 kötetet ért meg. A számos kitűnő szerző mellett Kromayer E. (1862–1933), Buschke A. (1868–1943) nevét kell megemlítenünk; az előbbi a kozmetológiai sebészet területén tett maradandót, míg Buschke több dermatozist írt le. Danbolt N. (1900–1984) az acrodermatitis enteropathacat írta le, ill. a Kveim teszt népszerűsítője volt. A könyv szerzői elismeréssel szólnak a polyglott és szakmailag kiemelkedő Nékám L. (1868–1957) professzorral, aki Budapesten 1935-ben a IX. Nemzetközi Dermatológiai Kongresszust szervezte meg és ebből az alkalomból a „De dermatologia et dermatologiis”, ill. a „Corpus iconum morborum cutaneorum” c. munkát adta ki.

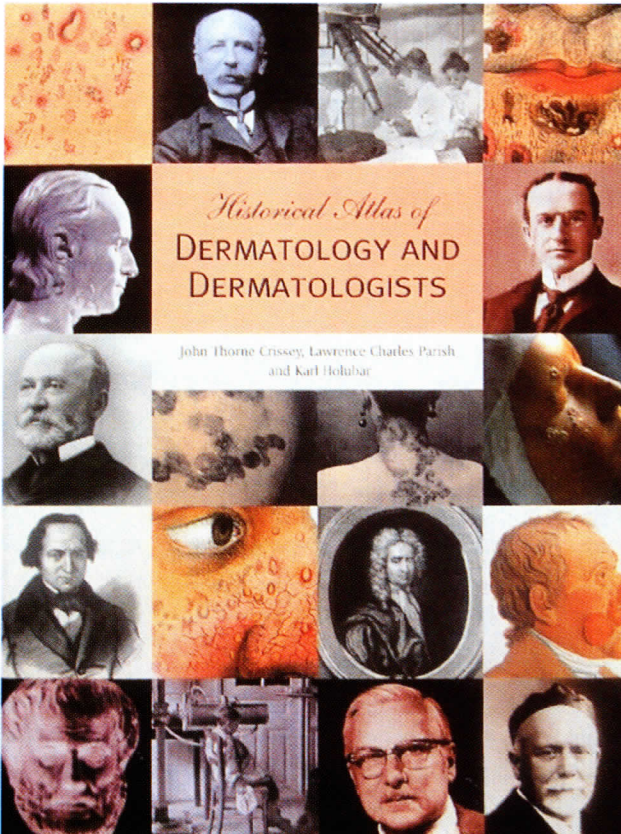
Erre az időszakra esnek a nagy egyéniségek: Civatte A. (1877–1956), majd Degos R. (1904–1987), Urbach E. (1895–1946), Gans O. (1888–1983), Zumbusch L. (1874–1940), Gottron H. (1890–1974) stb. munkássága.

A II. világháború után Németországba visszatért Marchionini A. (1899–1965). 1950-ben Münchenbe kapott tanszékvezetői kinevezést és ettől kezdve München a kutatás és oktatás centruma lett. Marchionini nevéhez fűződik a „Hautarzt” c. lap megalapítása (1950). 1967-ben a müncheni klinika élére Braun-Falco O. professzor került, aki továbbvitte a neves előd hagyományait és elkötelezett volt abban, hogy a dermatológia minden területén előrelépés történjen. A munkatársaival írt „Dermatologie”, ill. „Dermatology” c. munka alapvető és az egyik legolvasottabb munka. Az osztrák nyelvterületen Wolff K. professzor modern szemléletet hozott a klinikumba és kutatásba. Munkatársaival közölte le a pemphigus autoantitestek epidermisben való localisatióját.

A tengerentúlon Sulzberger M. (1895–1984) a steroidok hatását vizsgálta a különböző kórállapotokban az 50-es évek elején. De mellette Baer R. (1910–1997), Lever W. F. (1909–1992), Pinkus H. (1905–1985) munkássága óriási lendületet adott a bőr működésének megértéséhez. Nagy-Britanniában az egyik legismertebb dermatológus Rook A. J. (1918–1991) volt, aki munkatársaival a „Textbook of Dermatology” c. munkát írta és állította össze, amely már mint négykötetes munka, féltucat kiadást ért el.

Alapvető volt az a felismerés, hogy a pemphigusos betegek serumában jelenlevő bőr antitestek IF technikával kimutathatók (Beutner E. H., Jordon R. E.), és ugyanakkor Jablonska St., és Cormane R.-nek elévülhetetlen érdeme van az immundermatológia fejlődésében. Mérföldkő volt a psoriasis photochemoterapiájának leírása és módszer megszerkesztése (1974).

A szerzők elismeréssel írnak a kitűnő USA-beli kutatóról Maibach H. I.-ról, ill. a jeles histopathológusról A. B. Ackermannról és a finn származású Uitto J. J.-ről; utóbbi az extracellularis matrix, cutan basalis membrán molekuláris genetikájával, epidermolysis bullosa-val foglalkozik. A szerzők kiemelik a prominens kutatókat, Katz S. I.-nek a bőr immunológiájának kutatásában szerzett érdemeit.





A rendkívül gazdag anyag természetesen nem lehet teljes és mégis tömör szavakban, mondatokban igen sok információt a klinikumunk fejlődéséről. Az orvostörténelem iránt érdeklődő kollégák nem nélkülözhetik ezt a kitűnő munkát.

Schneider Imre dr.

Bo Forslind, Magnus Lindberg:

**SKIN, HAIR AND NAILS  
STRUCTURE AND FUNCTIONS**

Marcel Dekker, INC New York, Basel. 2004  
ISBN: 0-8247-4313-X

A könyv az Alan R. Shalita és David A. Norris által szerkesztett „Basic and Clinical dermatology” c. sorozat 26. köteteként jelent meg a Marcel Dekker Kiadónál.

Az elmúlt 25 év új tudományos információi nem csak a dermatológia, de a cutan biológia korábbi ismereteit is alapjaiban változtatta meg. A bőr és a bőrfüggelékek biológiai történéseit az immunológia fejlődésével felhasználható lehetőségek mellett új technikai módszerekkel (biológiai, kémiai, fizikai és molekuláris genetikai technikák felhasználásával) értékelve új aspektusokból tette lehetővé a bőr patológiai folyamatainak megismerését. A vizsgálatok a bőr barrier regulációs mechanizmusait, valamint a bőrfüggelékek (haj, köröm) biológiai jellemzőit is feltárták. A szerzők ezen új ismereteket három fejezetbe csoportosítva tárják az olvasó elé.

Az első fejezet a bőr barrier funkcióival és struktúrájával kapcsolatos kutatási eredményeket összegzi, többek között a startum corneum lipid struktúra és organizáció, valamint a bőr barrier evolúciós és környezeti perspektíváit értelmezi. Fenti adatok tükrében az irritatív reakció pathomechanizmusa, klinikai megjelenése is új megvilágítást kap.

A hajjal kapcsolatos fejezet a strukturális adatok ismertetése mellett a pigmentáció biológiai kérdéseit, az androgén hatásnak a haj növekedésére vonatkozó kísérletes eredményeit és az alopecia areata új immunológiai és genetikai jellemzőit részletezi.

A körömmel foglalkozó 3. fejezet 55 oldal terjedelemben a köröm és a környező szövetek strukturális funkcionális adatait ismerteti.

A könyv gyakorló és kutató bőrgyógyászoknak egyaránt új, jól felhasználható információkat nyújt.

Temesvári Erzsébet dr.

Konrad Werthmann:

**KUHMILCH UND EIWEISSALLERGIEN BEI KINDERN**

Sichere Diagnose – erfolgreiche Therapie

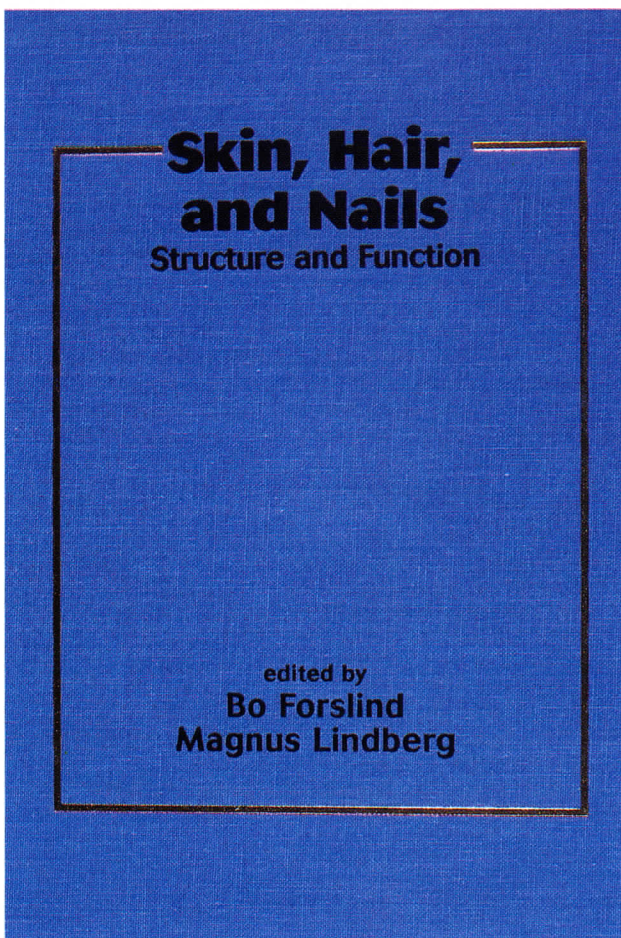
Sonntag Verlag Stuttgart 2004

ISBN: 3-8304-9055-0

www.sonntag-verlag.com

Az allergia valamilyen formában egyre több gyermeket – és felnőttet – érint a világon. A túlérzékenységi reakciót, mely az egészen enyhe formától a fatálisig terjedhet, gyakran valamilyen élelmiszer váltja ki, többen között a tehéntej vagy a tojásfehérje. Konrad Werthmann könyve gyakorlati vezérfonalat ad a kezünkbe. Összefoglalja a szükséges információkat a gyermekeknél előforduló enterális allergiák kialakulásáról, diagnózisáról, és terápiájáról. Az ilyen típusú allergiáknál a klinikai tünetek több szervrendszert is érinthetnek, közöttük a bőrt. Pszichés tünetek formájában (alvászavar, koncentrációs zavarok, kóros tanácstalanság) is felléphetnek. A megbetegedés gyakorisága, a tünetek változatossága, a sokszor nehézkes diagnosztika miatt az enterális allergiák nagy kihívást jelentenek.

A könyv három nagy fejezetre tagolódik. Az elsőben egy általános áttekintő részben az alapfogalmakkal ismerkedünk meg (mi az allergia?, hogyan működik az immunrendszer?, mit jelent az, hogy antigén, allergén?, mi a kereszt- és pseudoallergia?). A szerző bemutatja az allergiás reakciók típusait, majd bevezeti a „leggyengébb szerv” fogalmát, melyen azt érti, hogy mely szerv az, mely a legkevésbé tudja kompenzálni a szervezet megterhelését. E fogalom segítségével magyarázza azt a jelenséget, hogy az enterális allergiák sokszor „maszkolódnak”, azaz más szervek megbetegedésének képeben manifesztálódnak.





Megismerkedünk a „pszichés allergia” fogalmával is. Ezt követően a gyomor-bélrendszer anatómiájával, majd a nyálkahártya felépítésével és funkcióival ismertet meg. Az ételallergiáknál kétféle allergént különböztet meg. Primer antigénként sorolja fel a tehéntejet (beta-laktalbumin), a tyúktójtást (ovalbumin), a rozst és a búzát. A tehéntej évezredekkel ezelőtti formájához képest mára jelentősen megváltozott. Változtak a tehéntartás körülményei, antibiotikumokat, hormonokat adagolnak az állatoknak, de belekerülhetnek a tejbe például nehézfémek is, ha a legelő egy forgalmas út mellett található. A szerző szerint a tehéntej így ma már csecsemők számára veszélyessé vált. A tejkészítményekkel, joghurtokkal, sajtokkal sem jobb a helyzet, hiszen ezekhez adalék-, ízesítő-, színezőanyagokat, baktériumokat, gyümölcskészítményeket adagolnak. Mindezek a „tejet” teljesen új produktummá változtatják. Így az allergiás vagy intolerancia-reakciók nemcsak a tehéntej antigén, de különféle kémiai módosítószerke hatására is kialakulhatnak. A tojás allergénje, az ovalbumin, a sárgájában és fehérjében egyaránt megtalálható, így allergiások számára a tojás egy az egyben kerülendő. A szekunder allergének közé sorolja a szerző az ismertebbek közül a kukoricát, rizst, szóját, hagymát, moogyorót, snidlinget, paradicsomot, uborkát, burgonyát, halat és húsokat. Tulajdonképpen minden, a tápcsatornán áthaladó élelmiszer szerepelhet szekunder antigénként. A főzés az esetek egy részében megszünteti az allergén tulajdonságot, máskor kialakítja. Az enterális allergiák kialakulását alapvetően két tényező határozza meg: az allergén mennyisége és az időfaktor. Nagy általánosságban röviddel a születés után, idegen fehérje felvételét követően alakulnak ki. A gyermekek 6-7 hónaposan a családi asztalnál már sokszor megkóstolják például a rántott húst, a süteményeket. Ezek a tehéntej-tojás mixtúrák felerősítik egymás allergén hatását és valószínűbbé teszik egy allergia kialakulását. Ennek elkerülésére a hozzátáplálást a szerző szerint (aki a szoptatás elkötelezett híve), minél később, leghamarabb 7 hónaposan javasolt elkezdni. Amennyiben a szoptatás nem lehetséges, akkor tehéntej mentes babatej javasolt.

A szerző felsorolja az eneterális allergiák bélrendszert, légzőszervek, ízületeket, idegrendszert (migrén!) érintő tüneteit. A bőr vonatkozásában: a neurodermitist is ezek közé sorolja és javasolja az enterodermatitis elnevezést. Szintén enterális allergia manifesztációjának tartja a seborrhoeás dermatitist. Fontosnak tartja, hogy a gyermekek immunrendszerét az iskoláskorig a primer allergénnel csak minimálisan terheljük. A megelőzés fő fegyvere tehát az allergén elkerülése. Ezt már a terhes nők is megtehetik: lehetőleg ne fogyasszanak tehéntejet, tojást, és mindenképpen kerüljék ezeket a szoptatás megkezdésekor az első 3-4 hétben. A szerző a nyitottság jegyében az anyatejet helyettesítő s hypoallergén termékekre is kitér. A továbbiakban allergénszegény, allergén-kerülő táplálkozásra ad tanácsokat újszülöttkortól kisgyermekkorig.

A második fejezetet a diagnózis lehetőségeivel (anamnézis, fizikális vizsgálat, bélműködés vizsgálata, székletelemzés, eosinophylia, bőrtesztek, szerológia-RAST, IgA mérés, keresődiéta) indítja, majd rátér a terápiás lehetőségekre: homeopáthia, fitoterápia, környezetváltozás, biorezonancia, diéták. A legfontosabb azonban a megelőzés, az allergén kerülése.

A harmadik fejezet röviden, táblázatokban foglalja össze az orvos, illetve a betegek számára a diétás ajánlásokat, anamnézis-felvételel könnyítő kérdőívet és több ételreceptet is közöl.

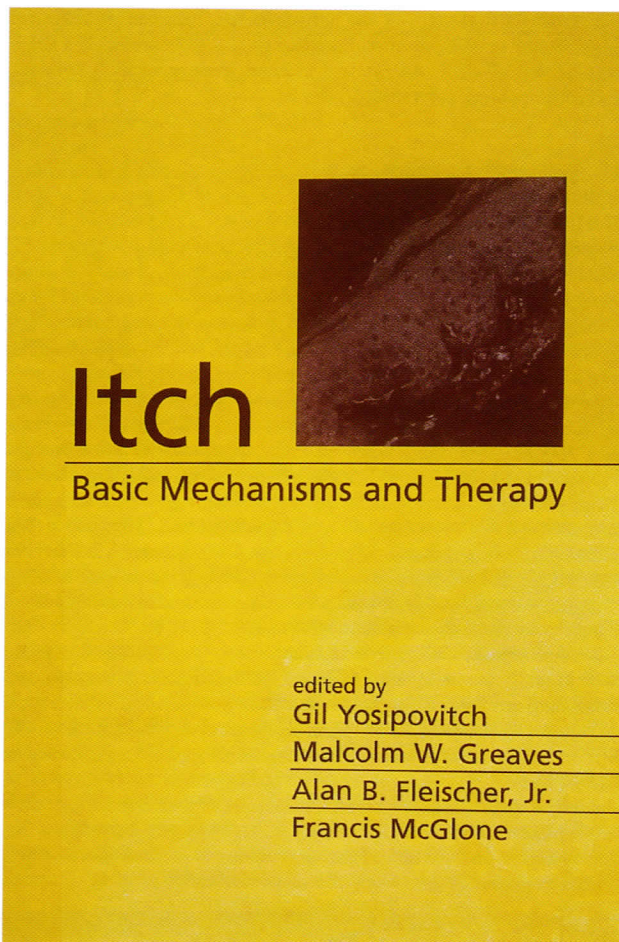
A könyv igen gondolatébresztő, átfogó mű, mely elsősorban gyermekgyógyászok és allergológusok érdeklődésére tarthat számot, de bőrgyógyászok és laikusok is haszonnal forgathatják.

*Pónyai Györgyi dr.*

*Gil Yosipovitch, Malcolm W. Greaves, Alan B. Fleischer, Jr., Francis McGlone ed.:*

**ITCH BASIC MECHANISM AND THERAPY**  
Marcel Dekker, INC. New York, Basel, 2004.  
ISBN: 0-8247-4747-X

A „Basic and Clinical Dermatology” 27. köteteként megjelenő 388 oldalas kötet a viszketéssel kapcsolatos az utolsó évtizedek kutatási adatait összegzi a kötetben. A viszketés érzés problémája a tünetek



szubjektivitásából adódóan a beteg, de orvos számára gyakran megoldhatatlannak tűnő feladatot jelent. Nem véletlen, hogy a szerkesztők közül kettő is a munkáját a betegeknek ajánlja.

A neuropathofiziológia és a viszketés molekuláris szintű vizsgálata az elmúlt évtizedekben ezt a betegek számára szubjektív „szenzációt” mélyebb és pontosabb mechanizmusában tárta fel. A kötet írásában részvevő 59 szerző munkája hat fejezetbe szerkesztett. A bevezetőben a viszketés definíciója. Majd a következőben a mechanizmus alapjai ismertettek a neurofiziológia, a centralis idegrendszer, a bőr idegellátás és a perifériális receptorok működése szempontjából. E fejezetben találjuk meg a tünettel kapcsolatos állatkísérletek eredményeit is. A további fejezetek a viszketést eredményező molekuláris történéseket, az atopiás dermatitishoz kapcsolódó pruritus jellemzőit és kezelési lehetőségeit részletezik, valamint a viszketés szubjektív érzésének objektív méréséhez adnak gyakorlatban használható metodikákat.

A tünetek epidemiológiájában az ismert belgyógyászati kórképek között az uremias pruritus, a májbetegségekhez kapcsolódó pruritus önálló fejezetet kap. A bőrgyógyászati kórképek közül az atopiás dermatitis, a lichen simplex chronicus és a lichen amiloidosis különálló fejezetben olvashatók.

A terápiás lehetőségek között elsősorban a nagyobb gyakorlati szereppel bíró tüneti terápia, mely nagyobb teret kap, így többek között az opioid receptor antagonisták, a capsaicin, a helyi immunmediátorok (pl. a tacrolimus), és az 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonisták.

A pruritus szociális és pszichológiai következményeit, a pszichoszomatikus, és az egyéb mentális jellemzőit, valamint a pszihoterapiás lehetőségeket az utolsó fejezet összegzi.

A könyv a pruritus panaszával szembesülő orvosok elsősorban bőr- és belgyógyászok számára ajánlható.

*Temesvári Erzsébet dr.*



## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2004

### AZ MDT RENDEZVÉNYEI

#### Német–Magyar Dermatológiai Társulat Kongresszusa

2004. augusztus 27-29.  
Helyszín: Pécs, Bőrgyógyászati Klinika  
Információ: Prof. Dr. Farkas Beatrix  
PTE ÁOK Bőrgyógyászati, Nemibetegségek és  
Onkodermatológiai Klinika, 7624 Pécs,  
Kodály Z. u. 20.  
Tel.: 72/ 535-815  
Fax: 72/ 535-811  
E-mail: beatrix.farkas@aok.pte.hu  
Prof. Dr. Max Hundeiker  
Münstr, Immelmannstr. 300  
D-48157 Münster-Handorf  
E-mail: max@hundeiker.de

#### Magyar Dermatológiai Társulat Orvoskozmetológiai Kongresszusa

2004. szeptember 23-25.  
Helyszín: DEOEC ÁOK Elméleti Tömb  
Információ: Prof. Dr. Hunyadi János, Dr. Kuhnyár Ágnes  
DEOEC Bőrklínika, 4012 Debrecen,  
Nagyerdei krt. 98.  
Tel.: 52/432-282, 52/442-204  
Fax: 52/414-632  
Sipos Alíz, MOTESZ,  
1051 Budapest, Nádor u. 36.  
Tel.: 1/311-66-87, 1/312-38-07, 1/332-45-56  
Fax: 1/302-56-10  
Website: www.motesz.hu

#### Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlése

2004. december 9-11.  
Helyszín: Budapest, Nagyvárad téri Elméleti Tömb  
Információ: Prof. Dr. Horváth Attila, SE Bőr-, Nemikórtani  
és Bőronkológiai Klinika, 1085 Mária u. 41.  
Tel.: 1/266-04-65, 5727, 5753, 5772  
Fax: 1/267-69-74  
Sipos Alíz, MOTESZ,  
1051 Budapest, Nádor u. 36.  
Tel.: 1/311-66-87, 1/312-38-07, 1/332-45-56  
Fax: 1/302-56-10  
Website: www.motesz.hu

### FONTOSABB HAZAI RENDEZVÉNYEK

#### Magyar STD Társaság 9. Nagygyűlése

2004. október 15-16.  
Helyszín: Nyíregyháza

#### Szent István Kórház tudományos ülése

2004. november 12.  
Helyszín: Budapest, TIT-stúdió  
1113 Budapest, Zsombolyai út 6.  
Téma: Thromboembolia szövődményeinek bőrgyógyászati  
vonatkozásai. Kezelés, prevenció.  
Pontszerző tanfolyam (16 pont)

### JELENTŐSEBB KÜLFÖLDI RENDEZVÉNYEK

#### International Skin Care Conference

2004. július 22-24-  
Helyszín: Zürich, Svájc  
Információ: Nicole Fachère  
University Hospital of Zürich, Dept. Of. Dermatology  
Gloriastrasse 31, CH-8091 Zürich  
Tel.: +41 1 255 88 37  
Fax: +41 1 255 44 03  
E-mail: nicole.fachere@usz.ch

#### 34th Annual ESDR Meeting

2004. szeptember 9-11.  
Helyszín: Bécs, Ausztria  
Információ:  
AIMS International Congress Services Mariannengasse 32  
c/o ESDR Congress  
1090 Wien, AUSTRIA  
Tel.: +43 1 402 77 55 – 97/-38  
Fax: +43 1 402 77 31  
E-mail: esdr2004@ahr-aims.com  
www.esdr.org

#### 25th Annual Meeting of the ISDS

(International Society for Dermatologic Surgery)  
2004. október 6-10.  
Helyszín: Barcelona, Spanyolország  
Információ:  
Contact: Cati Aurell  
Tel.: 34-932-064-646  
Fax: 34-932-049-732  
E-mail: cati.aurell@mccann.es

#### Conference on Sexually Transmitted Infections

2004. október 7-9.  
Helyszín: Island of Myconos, Görögország  
(Organized by the European Branch of the IUSTI)

#### ISCD Congress

2004. november 4-6.  
Helyszín: Róma, Olaszország  
Információ:  
E-mail: secretariat-congress@iscd.it

#### 2nd International Melanoma Research Congress FROM BENCH TO BEDSIDE

2004. november 13-16.  
Helyszín: Phoenix, Arizona, Pointe Hilton at Squaw Peak  
Információ: Menashe Bar-Eli, PhD  
Dept. of Cancer Biology, 173  
MD Anderson Cancer Center  
1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX77030  
Tel.: +1 713-794-4004  
Fax: +1 713-792-8747  
E-mail: mbareli@mdanderson.org  
Website: www.societymelanomaresearch.org  
Absztrakt leadásának határideje: 2004. augusztus 1.



**13th EADV Congress**

2004. november 17-21.

Helyszín: Firenze, Olaszország

Congress President: Torello M. Lotti

Fax: +39 0572 912280

E-mail: president@eadv2004.org

**Alpok-Adria Tudományos Tanácskozás**

2004. november 26-28.

Helyszín: Bécs

**3rd EADV Spring Symposium**

2005. május

Helyszín: Szófia, Bulgária

Congress President: Nikolai Tsankov

Alexander's University Hospital,

Dept. of Dermatology and Venereology

1, St. Georgi Sofiiski Str., 1431, Sofia, Bulgaria

Tel./fax: +359 2 9522774

**8th Congress of the European Society of Paediatric Dermatology**

2005. május 13-15.

Helyszín: Budapest

Információ: Convention Budapest Kft.

1086 Budapest, Szeszgyár u. 6/A.

Tel.: 1/216-34-21, 216-11-21

Fax: 1/456-08-88

E-mail: kbagdi@convention.hu,

Kbagdi@mail.datanet.hu

Website: www.convention.hu

**14th EADV Congress**

2005. október 12-15.

Helyszín: London, UK (Skin and Sexual Health)

Congress Secretariat:

19 Fitzroy Square London W1T 6EH, UK

Tel.: (020) 7383 0266

Fax: (020) 7388 5263

E-mail: eadv64bad.org.uk

Website: www.eadv2005.com

**4th EADV Spring Symposium**

2006. tavasz

Helyszín: Finnország

**15th EADV Congress**

2006. október 4-7.

Helyszín: Rodosz, Görögország

**21th Word Congress of Dermatology**

2007. október 1-5.

Helyszín: Buenos Aires, Argentína

Információ: www.dermato2007.org

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