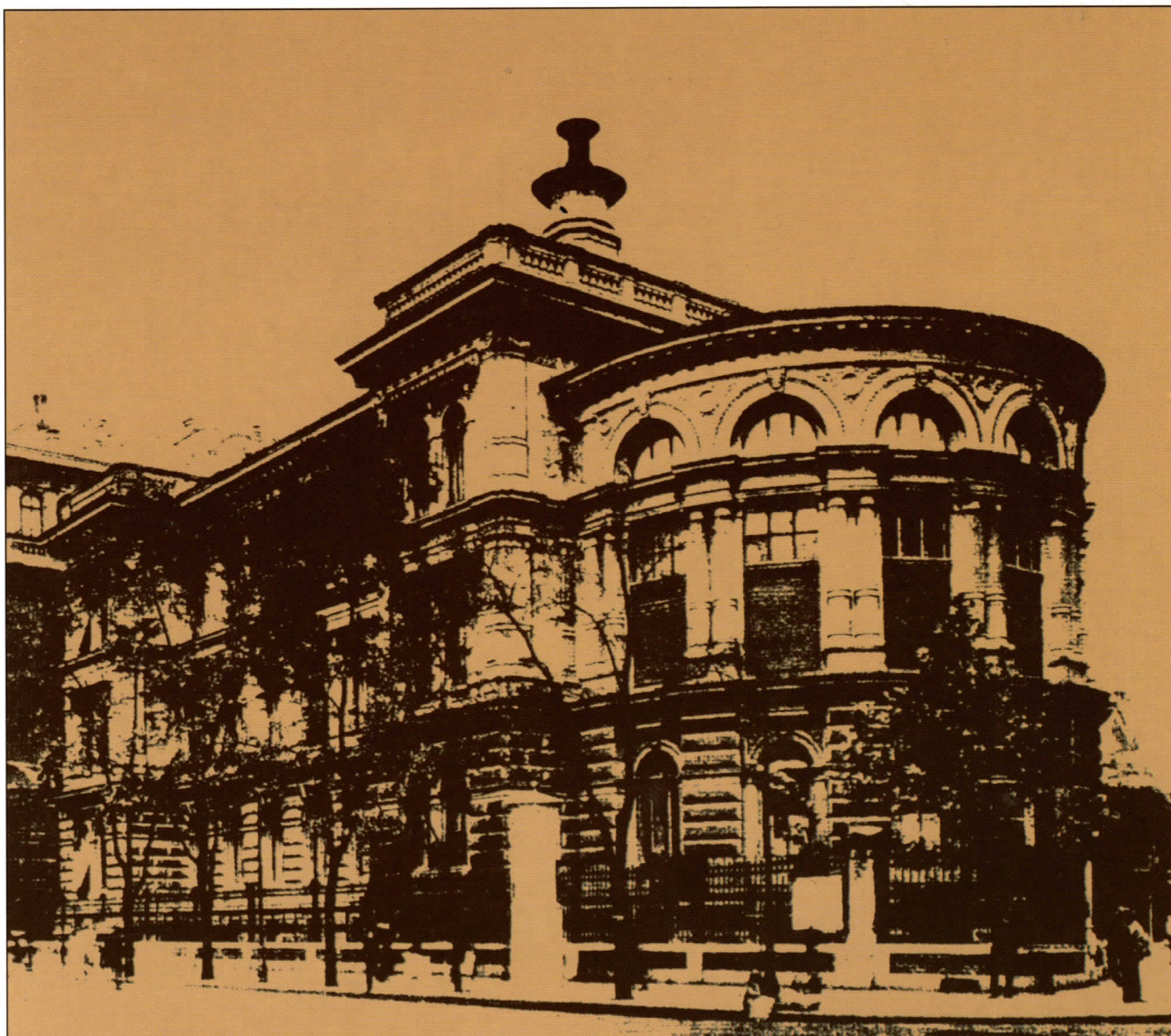


BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI  
**szemle**

80. ÉVFOLYAM

2004. 4. SZÁM



**Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani  
és Bőronkológiai Klinika, valamint  
az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet  
jubileumi közleménye**



# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## SEMMELWEIS EGYETEM

Budapest, 1085 Üllői út 26.  
Központi Könyvtár

9.

### 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.	Nebenführer 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. 4. szám

Kárpáti Sarolta dr.: Professzor Dr. Horváth Attila köszöntése 65. születésnapján .....	155
Somlai Beáta dr., Hársing Judit dr., Bottlik Gyula dr.: Különböző elváltozások vascularis mintázatának dermatoszkópos jellemzői .....	159
Nagy Károly dr.: Kaposi sarcoma 1872-2004 .....	165
Marschalkó Márta dr., Veres Gábor dr.: Mycosis fungoides kezelése .....	169
Wikonkál Norbert dr.: Basalioma: egy alábecsült carcinoma .....	177
Sárdy Miklós dr.: A dermatitis herpetiformis patogenezeise .....	185
Csikós Márta dr., Becker Krisztina dr., Rácz Emőke dr., Bóna Annamária, Benkő Réka, Czippán Ágnes, Katona Mária dr., Leena Bruckner-Tuderman dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr.: Herediter epidermolysis bullosa molekuláris genetikai vizsgálata .....	195
Soós Gyöngyvér dr., Baló-Banga J. Mátyás dr., Bata Zsuzsa dr., Husz Sándor dr., Károlyi Zsuzsanna dr., Kis Kornélia, Kohánka Valéria dr., Nagy Gabriella dr., Nebenführer László dr., Somogyi Tihamér dr., Soós Éva dr., Török László dr., Németh Ilona, Temesvári Erzsébet dr.: Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata .....	203
Simon Gyula dr., Török Ibolya dr., Hársing Judit dr., Bíró Judit dr., Podányi Beáta dr., Somlai Beáta dr., Holló Péter dr., Kovács János dr.: Alternaria fajok okozta cutan-subcutan phaeohyphomycosisok .....	209
Ongrádi József dr.: Herpesvírusok szerepének vizsgálata bőr- és nemi betegségekben az OBNI STD Mikrobiológiai Laboratóriumában .....	216
Várkonyi Viktória dr., Nagy Károly dr., Horváth István dr.: Szekunder syphilis HIV-fertőzöttnél .....	219
Podányi Beáta dr., Kárpáti Sarolta dr., Lengyel Gabriella dr., Horváth Attila dr.: Hepatitis C vírus fertőzéshez társult alopecia areata .....	223
Gódor Zsófia dr., Orosz Zsolt dr., Holló Péter dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr.: Gégeturmorhoz társuló paraneoplasias Launois-Bensaude szindróma melanoma malignumban szenvedő betegen .....	228
Török Éva dr., Veres Gábor dr., Kardos Péter dr.: Bőrgyógyász áldozatok a Holocaustban .....	231
Könyvismertetés .....	233

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



## Professzor Dr. Horváth Attila köszöntése 65. születésnapján Laudation of Prof. Dr. Attila Horváth at his 65 Birthday



A születésnap tényleges dátumát, 2004. május elsejét, igazán méltóképpen ünnepelte a hazai bőrgyógyászat: aznap csatlakozott az ország az Európai Unióhoz és aznap fejeződött be az *European Academy of Dermatology and Venerology* II. tavaszi szimpóziuma Budapesten. Európa legnagyobb bőrgyógyászati társaságának első magyarországi ülésének elnöke Horváth Attila professzor úr volt.

Ezen csendes, de méltó ünnepléséhez csatlakozunk most a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ezen ünnepi számával, melyben munkatársai és tanítványai klinikai és tudományos aktivitásuk eredményeinek összefoglalásával köszöntik tanítómesterüket. Az újságot, melynek jubileumi számát most összeállítottuk, intézetében, munkatársai szerkesztik.

Professzor dr. Horváth Attila 1992 óta a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának tanszékvezető egyetemi tanára. 1991 óta az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet igazgatója. Intézetében iskolateremtő munkásságot fejtett ki a korszerű bőrgyógyászati betegellátás megszervezésében, az immunológiai, genetikai, infektív dermatológiai ellátás és diagnosztika megteremtésében.

Kialakította egy eredményes, korszerű oktatási struktúra alapjait. Az intézetében zajló aktív tudományos diákköri élet számos helyezést elnyert munkát és rektori pályázatot eredményezett.

Létrehozta a bőrgyógyászati genetikai, immunológiai, onkológiai kutatás alapjait, feltételeit. Vezetése alatt 1



nagydoktori és 7 PhD munka készült el. Munkatársai közül 4 nyert főorvosi kinevezést, 5 munkatársa eredményesen habilitált.

Az intézetben megalakult a genetikai és immunológiai PhD iskola. A genetikai kutatórészleg 2003-ban SE- MTA társult kutatóhely rangot nyert el. Bevezette intézetében a rendszeres gyermek-bőrgyógyászati és bőrgyógyászati genetikai betegellátást.

A magyar venerológia kialakításában, megszervezésében és felépítésében irányító, összefogó és vezető szerepet tölt be. Mint az OBNI igazgatója és a Fővárosi Bőr- és Nemibeteg-gondozó Hálózat szakfelügyelő főorvosa, mind a fővárosi, mind az országos bőrgyógyászati és venerológiai betegellátás koordinálója.

A magyarországi AIDS epidemiológiai szűrővizsgálatok, beteggondozás, betegellátás hazai megszervezője. 1985-től az Egészségügyi Minisztérium Nemzeti AIDS Bizottságának tagja.

Az OBNI-ban megalakította az AIDS betegséggel kapcsolatos kutatás feltételeit, kutatócsoport létrehozásával. Az AIDS-szűrővizsgálatok megszervezésével nemzetközi viszonylatban is úttörő munkát végzett. Az AIDS kutatásban tett alapvető új megfigyelések nemzetközi jelentőségűek, elsősorban a hazai sajátságokat magyarázó molekuláris biológiai eltérések feltárására irányultak.

Szervezésében kerültek megrendezésre a Kaposi Mór nemzetközi konferenciák elsővonalbeli amerikai és európai kutatók részvételével.

Elismertségét tükrözi, hogy számos világ és nemzetközi kongresszus meghívott vendéglőadója, üléselnöke.

Vitathatatlan a szerepe abban, hogy a magyarországi epidemiológiai adatok kiemelkedően jók nemzetközi viszonylatban is.

A Magyar STD Társaság megalapítója és elnöke. Az Immunológiai Szakmai Kollégium volt tagja. A Magyar Allergológiai Klinikai Immunológiai Társaság volt alelnöke.

Magyar Dermatológiai Társulat elnöke 2001–2004. között.

Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiumának elnöke az 1995–1999 években.

Nemzetközi súlyát és elismertségét jelzi, hogy a WHO AIDS- STD szakértője, a német STD társaság tiszteletbeli tagja. Az általa hazánkban bevezetett epidemiológiai szűrővizsgálatok tematikája a WHO működésében mai napig példajellegű.

Több sikeres nemzetközi dermatológiai és venerológiai

konferenciát szervezett, az European Academy of Dermatology and Venereology 2004. tavaszi budapesti konferenciájának elnöke, és ennek kapcsán az EADV vezetőségének tagja.

Több nemzetközi bőrgyógyászati társaság tiszteletbeli tagja. Az Archives of Public Health, az Acta Dermatovenereologica Alpina, Pannonica et Adriatica, valamint több magyar szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának tagja.

Intézetében szerkesztik mindkét magyarországi szakfolyóiratot: a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlélt, illetve a Magyar Venerológiai Archivumot. Az utóbbi újság alapítója és főszerkesztője.

Az országban egyedülállóan minden hónapban a legtanulságosabb klinikai esetek bemutatásával kínál pontszerző továbbképzést Budapest, Pest Megye és Észak-Magyarország bőrgyógyászati részére a klinikán.

Szakorvosképzésben betöltött szerepét jelzi, hogy a Bőrgyógyászati Szakvizsga Bizottság elnöke. 1984-től a Magyar Tudományos Akadémia Tudományos Minősítő Bizottság Klinikai Orvostudományok Szakbizottság titkára volt 1992-ig, valamint a Klinikai Allergológiai és Immunológiai Szakvizsga Bizottság tagja.

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának újonnan kialakított állandó Curriculum Bizottságának első elnökéként a curriculumból hiányzó, az orvosképzés szempontjából mégis rendkívül pontos diszciplínák kialakítása, a jelenlegi curriculumban való elhelyezéséhez szükséges munkálatokat végezte.

Egészségügyi Minisztérium 10. sz. Irányvonal Fertőző és Nem Fertőző Betegségek Epidemiológiájának Irányvonal Bizottság elnöke volt 1990–1999. években. A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztálya Infektológiai Munkabizottság elnöke 2000 óta.

1980-ban „Kiváló Munkáért” és 1985-ben „Kiváló Orvos” kitüntetésekben részesült. 1999-ben szakmai aktivitásának elismeréseként elnyerte a *Széchenyi Professzori Ösztöndíjat*.

Horváth Attila professzor úr iskolateremtő munkássága, a hazai dermatológiai és venerológia megszervezésében kifejtett munkássága, nemzetközi eredményei elismerése mellett tisztelettel ajánljuk kezébe mindennapi munkánkból készült klinikai-tudományos összeállításunkat.

Budapest, 2004. július 1.

*Prof. Dr. Kárpáti Sarolta*  
egyetemi tanár





# Semmelweis Egyetem Budapest Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika 2004



Ablonczy Éva



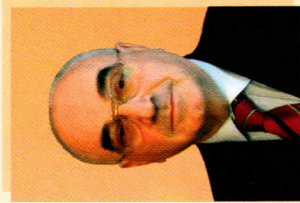
Becker Krisztina



Bíró Judit



Kárpáti Sarolta



Horváth Attila



Marschalkó Márta



Somlai Beáta



Sárdy Miklós



Wikonkál Norbert



Bottlik Gyula



Hársing Judit



Holló Péter



Katona Mária



Kovács János



Pónyai Györgyi



Preisz Klaudia



Szigeti Ágnes



Veres Gábor



Bíró Gábor



Bíró László



Bóna Annamária



Csikós Márta



Horváth Barbara



Korneseé Zoltán



Paragh György



Rácz Emőke



Szakonyi József



# Országos Bőr-Nemikórtani Intézet, 2004



Horváth Attila



Berecz Margit



Nagy Károly



Temesvári Erzsébet



Várkonyi Viktória



Dészaknai Márton



Gonzalez Rhenso



Horváth István



Kósnai István



Lapis Károly



Ongrádi József



Podányi Beáta



Simon Gyula



Beke Jolán



Faragó Józsefné



Hídvégi Bernadett



Kemény Béla



Palikó Barna



Pálfi Zsuzsanna



Pécsiné Barabás Éva



Pónyai Katinka



Tabák Réka



Tóth Veronika



*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)*

## **Különböző elváltozások vascularis mintázatának dermatoszkópos jellemzői**

### **Dermatoscopic characteristics of vascular patterns in different lesions**

SOMLAI BEÁTA DR., HÁRSING JUDIT DR., BOTTLIK GYULA DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*A szerzők különböző elváltozások – angiokeratoma, intre-  
adermalis naevus, sebaceus adenoma, basalioma, kerato-  
sis seborrhoica, melanoma, világos sejtes akanthoma jel-  
legzetes dermatoszkópos érmintázatát mutatják be, ki-  
emelve diagnosztikus jelentőségüket.*

**Kulcsszavak:**  
**dermatoszkópia - érmintázat - különböző  
tumorok**

#### **SUMMARY**

*The authors present the vascular patterns of various  
lesions such as angiokeratoma, intradermal nevus,  
sebaceus adenoma, basal cell carcinoma, seborrheic  
keratosis, melanoma, clear cell akanthoma observed by  
dermatoscopy.*

**Key words:**  
**dermatoscopy - vascular patterns - various  
tumors**

A dermatoszkópia hasznos, vizuálisan sokszor valódi morfológiai élményt nyújtó vizsgálóeljárás, mely az utóbbi években a bőrgyógyász napi munkájába szervesen beépült. Bizonyos értelemben átmenetet képez a makro- és mikromorfológia között. Míg a szövettani metszeten az elváltozást vertikális síkban látjuk, addig a dermatoszkóp horizontális síkban enged bepillantást a bőrbe. A szövettani vizsgálatot nem helyettesíti, de a diagnosztikus pontosságot jelentősen javítja. A gyakorlatban használatos dermatoszkóp 10x-es nagyítást biztosító, egyszerű eszköz, de vannak lényegesen nagyobb felbontású készülékek is. Egyre jobban terjed digitalizált változata, melynek nagy előnye a képek tárolhatósága, a monitorozás egyszerűsége, az automatizált diagnosztika, illetve a konzultáció lehetősége.

A dermatoszkópos diagnózis felállításához több, jól kidolgozott diagnosztikus rendszer létezik. Egyéni választás kérdése, hogy ki melyik módszert használja, hiszen kellő gyakorlattal bármelyik eredményes (2, 5, 6, 7).

A dermatoszkópot elsősorban a melanociter elváltozások diagnosztikájában használjuk, de más pigmentizált léziók esetében is értékes információt nyújt. Különösen nagy a jelentősége a korai melanoma felismerésében.

Az egyes léziók diagnosztizálását szolgáló elsődleges ismérveken túl – melyeket a fent már említett különböző módszerek pontosan körülhatárolnak – léteznek ún. *másodlagos jellemzők*. Ilyen az érstruktúra, mely bizonyos esetekben jellegzetes mintázatot mutat. Ezek ismerete a diagnózis felállítását megkönnyítheti (3).

A dermatoszkópia során az elváltozás felszínén, vagyis a dermis felső részén elhelyezkedő finom ereket vizsgáljuk, melyekről azonban csak akkor kapunk kellő információt, ha a vizsgálatot megfelelő módon végezzük, ami azt jelenti, hogy éppen ellenkező módon járunk el, mint a dermatoszkóp rutinszerű használatakor. Míg ugyanis a pigmentált elváltozások esetében a dermatoszkópot határozottan rányomjuk a vizsgálandó elváltozás felszínére, addig az erekről csak akkor kaphatunk értékelhető információt, ha az eszközt óvatosan helyezzük a lézió felszínére, mert így a kapillárisokból a vért nem nyomjuk ki, ezáltal kaliberük, formájuk, lefutásuk jól kirajzolódik. Fontos, hogy a vizsgálat alatt a dermatoszkóp és a kérdéses elváltozás között mindig legyen kellő mennyiségű folyadék.

Az alábbiakban néhány példa különböző elváltozások jellemző érmintázatára.

#### *Lagúnaszerű erek*

Az angioma és az angiokeratoma jellemzője (1. ábra). Dermatoszkóp alatt jól körülírt, különböző nagyságú, szorosán egymás mellett fekvő élénkörös vagy livíd, vérrel telt öblök láthatók. Néha az egyes lagúnák feketésvörösek, mely az adott érben kialakult thrombusra utal.

#### *Vesszőszerű erek*

A dermalis naevusokra jellemző erezettség. Az erek a naevus felszínén szabálytalanul elszórva helyezkednek el. Alakjuk vesszőre (írásjelre) emlékeztet (2. ábra).





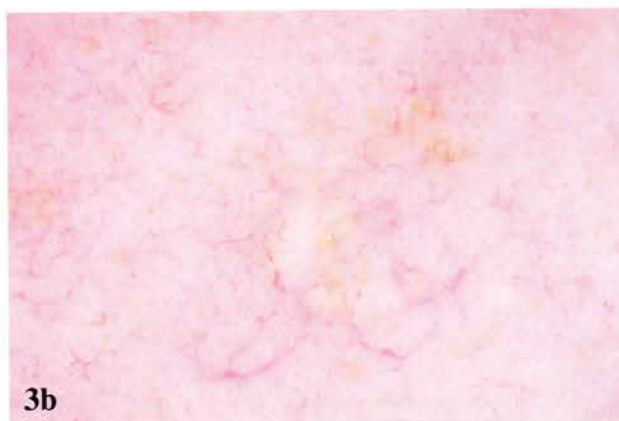
1. ábra

Angiokeratoma. Livid, vérrel telt lagúnaszerű értágulatok, illetve több fekete színű thrombotizált ér



2. ábra

Intradermalis naevus. Felszínén vesszőszerű erecskék



3. ábra

Sebaceous adenoma. A sárgásan áttűnő faggyúmirigy széli részén koszorúszerű elrendeződést mutató vékony erek

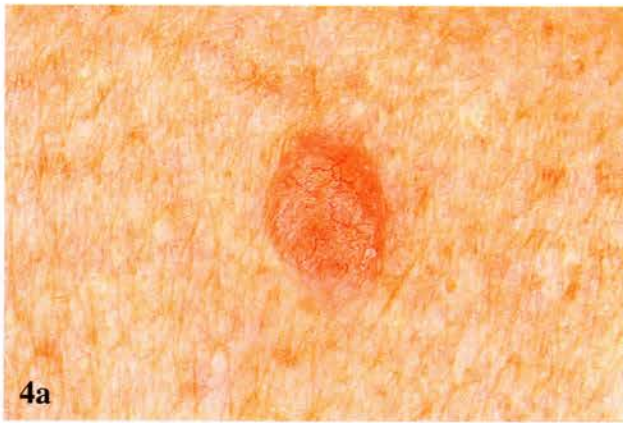
#### Koszorúszerű erek

A sebaceous adenoma jellegzetes érmintázata (3. ábra). A finom erek a sárgásan áttűnő mirigy körül kanyarognak. Közepén jól látható a sárgásan áttűnő mirigynyílás. Más szerzők az a sebaceous adenoma erezettségét koronához hasonlítják.

#### Elágazódó erek

Basaliómára jellemző érmintázat (4. ábra). A jellegzetes és látványos képet az magyarázza, hogy a tágult erek közvetlenül az epidermis alatt futnak, ezáltal jól láthatók. Egy vastagabb kaliberű (0,2 mm vagy nagyobb) érből faágszerűen ágazódnak el, különböző irányba kanyarognak, egymást keresztezik, majd





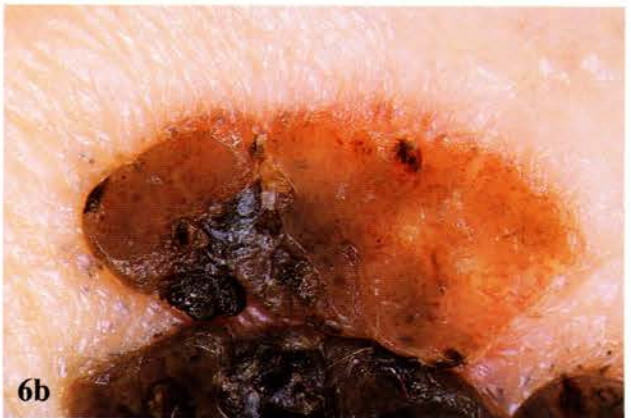
4. ábra

Basalioma. A tumor felszínén faágszerűen elágazódó, különböző kaliberű erek futnak



5. ábra

Basalioma. Finom, tágult erecskék a tumor felszínén



6. ábra

Keratosiis seborrhoeica. Hajtűszerű, másutt szerpentin szerű erezettség

végül vékony (10  $\mu\text{m}$  átmérőjű) terminális kapillárisokba mennek át. Színük élénk vörös. Mivel a felszínen futnak, ezért még a kifejezetten pigmentált basaliomáknál is jól láthatók.

A basalioma nodularis, sőt morpheaszerű formájánál is megtalálhatók, ugyanakkor a superficialis típusnál alig észlelhetők (4).

A basaliomáknál ritkán igen finom, azonos kaliberű kapillárisokból álló mintázat is megfigyelhető (5. ábra).

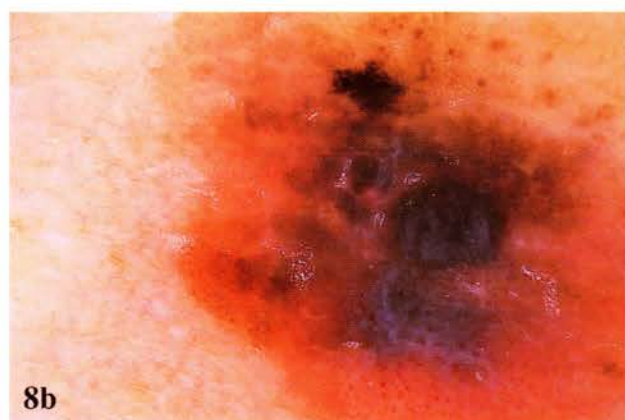
*Hajtűszerű, vagy szerpentin szerű érmintázat*

Az azonos kaliberű, szabályos, finom, hajtűre, vagy kanyargós szerpentinre emlékeztető érmintázat keratosis se-

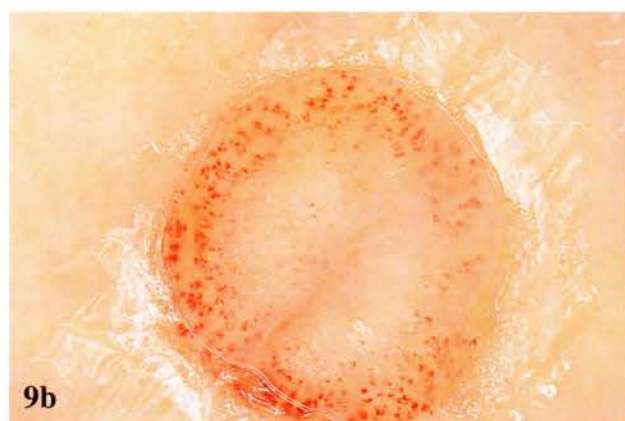




7. ábra  
Melanoma. Rendkívül bizarr erek



8. ábra  
Melanoma. Tűszúrásnyi erek elszórtan



9. ábra  
Világos sejtes akanthoma. Tűszúrásnyi erek a periférián, szimmetrikus elrendeződésben

borrhoicára jellemző (6. ábra). A változó kaliberű, bizarr morfológiájú hajtűszerű erek viszont melanoma mellett szólnak (7. ábra).

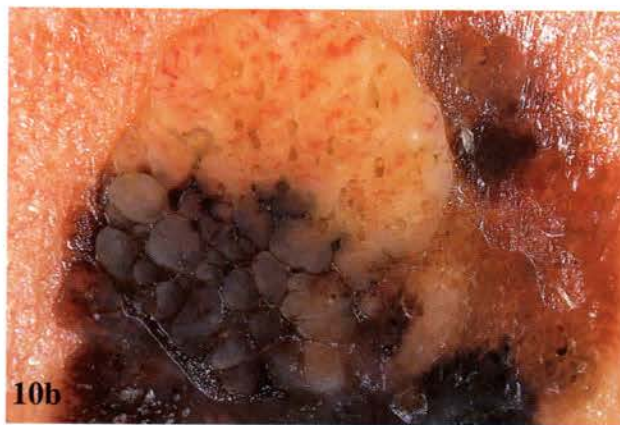
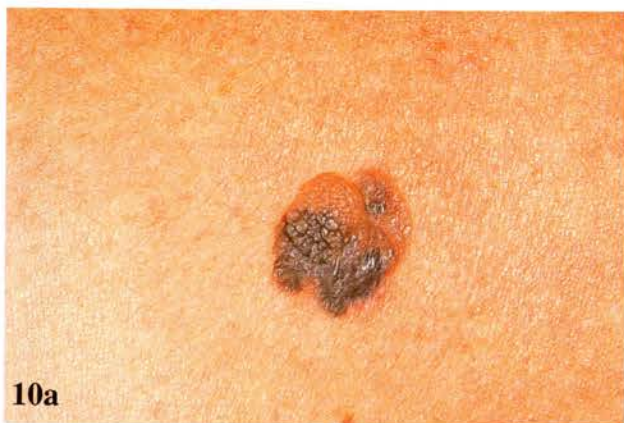
*Tűszúrásnyi erek*

Kicsi, 0,01-0,02 mm átmérőjű vörös pontok formájában

látható erecskék. Melanoma esetén szabálytalan elrendeződésben észlelhetők (8. ábra).

Világos sejtes akanthománál a tűszúrásnyi erek gyakran a perifériára lokalizálódnak (9. ábra). Hasonló erezettséget mutat a psoriasisos papula (1).





10. ábra

Melanoma. Az elváltozás alsó részén homogén, kékeszürke pigmentációt mutató rögök. A felső részen jól látható az intradermalis naevus maradványa, a vesszőszerű erekkel

#### *Opálosvörös, vagy kékesvörös globulusok*

Melanomára jellemző dermatoszkópos kép (10. ábra). Mélyen ülő, jól vascularizált tumorfészkek esetében fordul elő. Ismeretük hiánya angiogén tumor téves diagnózisát sugallhatja.

A különböző jó- és rosszindulatú léziók változatos vascularis jegyeket mutatnak.

A diagnózis felállításának alapja természetesen nem az érmintázat, hanem a jól definiált dermatoszkópos jellemzők alapján történő felismerés. A felszíni erek vizsgálata ugyanakkor értékes kiegészítő információt nyújt és a helyes diagnózisok arányát növeli.

#### **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet fejezem ki Szaák Tamásnak, klinikánk fotósának a felvételek gondos elkészítéséért.

#### **IRODALOM**

1. Blum A., Metzker G., Bauer J. és mtsai.: The Dermatoscopic Pattern of Clear – Cell Acantoma Resembles Psoriasis vulgaris. *Dermatology* (2001) 203, 50-52.
2. Johr R., Soyer H. P., Argenziano G. és mtsai: *Dermoscopy (The Essentials)* Mosby (2004).
3. Kreuzsch J. F.: Vascular Patterns in Skin Tumor. *Clinics in Dermatology* (2002) 20, 248-247.
4. Menzies S. W., Westerhoff K., Rabinovitz H. és mtsai: Surface Microscopy of Pigmented Basal Cell Carcinoma. *Arch. Dermatol.* (2000) 136, 1012-1016.
5. Soyer P., Argenziano G., Chimenti S. és mtsai: Dermoscopy of pigmented skin lesions. *Eur. J. Dermatol.* (2001) 11, 270-276.
6. Soyer P., Argenziano G., Chimenti S. és mtsai: Dermoscopy of pigmented skin lesions. II. *Eur. J. Dermatol.* (2001) 11, 483-498.
7. Stolz W., Braun-Falco O., Bilek P. és mtsai: *Color Atlas of Dermatoscopy 2nd Edition* Oxford, England: Blackwell Publishing 2001.



Országos Bőr-Nemikórtani Intézet  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)

## Kaposi sarcoma 1872–2004 Kaposi's sarcoma 1872–2004

NAGY KÁROLY DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző rövid, sajtószerű összefoglalását adja annak a fokozott érdeklődésnek, amely a Kaposi sarcoma iránt nyilvánult meg az utóbbi években: méghozzá virológiai szempontból. Ismerteti az Országos Intézetben működő munkacsoportjának az elmúlt 8 évben a humán herpeszvírus-8-al kapcsolatban elért eredményeit a klasszikus, az AIDS-hez társult és poszttranszplantációs Kaposi sarcoma sero-epidemiológiájától a vírus K1 génje molekuláris polymorphismusan alapuló altípus meghatározáson át a HHV-8 specifikus lítikus fehérjék és az ér endotheliális növekedési faktor receptor együttes expressziójáig. Molekuláris régészet alapján valószínűsíthető, hogy a HHV-8 az ember ősi pathogénje, és a vírus és a gazdaszervezet közötti kapcsolat egyre részletesebb megértése az immunmoduláció új stratégiáinak felismeréséhez vezethet.

#### Kulcsszavak:

Kaposi sarcoma - HHV-8 - K1 gén altípus - LANA, VEGF-R

### SUMMARY

Author provides an individual account of the lately increased interest for Kaposi's sarcoma: from a virological viewpoint. Enrolls results of his research team at the National Institute in the last eight years about the role of human herpesvirus 8 in classical-, AIDS associated- and post-transplant Kaposi's sarcomas from the seroepidemiology through subtype identification based on molecular polymorphism of K1 gene of the virus to coexpression of HHV-8 specific lytic proteins and vascular endothelial growth factor receptors. Molecular archeology makes it probable that HHV-8 is an ancient pathogen of mankind, and more detailed understanding of virus-host relationship helps discover new strategies of immunomodulation.

#### Key words:

Kaposi's sarcoma - HHV-8 - K1 gene subtypes - LANA - VEGF-R

Ha a Kaposi sarcoma (KS) kifejezést beírjuk valamelyik internetes keresőprogram címszavaként, 2004 júniusában 106 000 találatot kapunk 0.14 másodperc alatt. Mára az orvostudomány számos ága, így például a bőrgyógyászat, onkológia, sebészet, transzplantációs sebészet, sugárterápiás területek, infektológia, epidemiológia, immunológia, mikrobiológia, molekuláris biológia, részletekbe menően foglalkozik a Kaposi sarcomával, azzal a multiplex tumormal, amely etiopathogenezise máig sem tisztázott minden szempontból. Honnan ez az intenzitás, ez a nagyfokú érdeklődés az iránt a betegség iránt, amelyet Kaposi Mór 1872-ben közép- és kelet-európai vándorló ukrán fakereskedőkben írt le először, mint *angiosarcoma idiopathicum haemorrhagicum*? A választ a vírusok világában kell keresnünk.

A Kaposi sarcoma a leírását követően több mint egy évszázad során mint idős emberek végtagjaira lokalizálódó, nem túlságosan malignus, ritka betegség képében jelentkezett a mérsékelt égövi országokban. A helyzet azonban a XX. század nyolcvanas éveiben gyökeresen megváltozott: ekkorra vált világméretűvé az AIDS-járvány. A Kaposi sarcoma az AIDS-ben szenvedők leggyakoribb neop-

lasmájává vált, az AIDS talaján mintegy húszezerszer gyakrabban manifesztálódik a KS mint az átlag populációban. Ezentúl a KS már nem számított ritka betegségnek. A második tényező az volt, hogy az AIDS-hez társult KS tumor szövetekben egy zseniális új eljárással, az ún. DNS reprezentációs differencia analízissel (1,7) az onco-gén herpeszvírusokkal rokonságot mutató addig nem ismert, új humán gamma herpeszvírus, a Kaposi sarcomához társult humán herpeszvírus (KSHV), vagy más néven HHV-8 DNS szakaszait fedezték fel. A HHV-8 az első humán vírus a Rhadinovirus (gamma-2 herpeszvírus) genusban. Ez új irányt mutatott a KS virális pathogenezisének kutatásában.

A HHV-8 DNS-t ezt követően a KS minden formájában kimutatták – klasszikus, endémiás, iatrogén (poszttranszplantációs) és AIDS-hez társuló KS –, amelyek azonos hisztológiai jellegzetességekkel rendelkeztek. Emellett két ritka lymphoproliferatív elváltozás, a primer effuziós lymphoma és a multicentrikus Castleman betegség kialakulásáért is felelős.

1996-tól kutatási programunk elsődleges célja az új humán herpeszvírus a HHV-8 jelenlétének és elterjedtségé-



nek meghatározása volt HIV-fertőzöttekben (28), AIDS-hez társult KS-ben (21, 22), klasszikus KS esetekben, szervtranszplantációt követő immunszupprimált állapotokhoz társult (iatrogen) KS esetekben (30, 31), ill. a hazai átlagpopulációban (17, 18, 23), virológiai, molekuláris biológiai és szeroepidemiológiai módszerekkel. Vizsgálataink további célja volt annak megállapítása, hogy a HHV-8 milyen szerepet játszik a fenti állapotokban a KS kialakulásában (8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 20).

Magyarországon a homoszexuális egyének számítanak a legnagyobb AIDS rizikócsoporthoz (hazánkban az AIDS-betegek >72%-a tartozik ide). Míg azonban az amerikai és nyugat-európai AIDS-betegekben a Kaposi sarcoma előfordulása 20-25%-os, addig Magyarországon az AIDS epidemia kezdete, 1986 óta regisztrált AIDS-megbetegedésekből csak 7%-ban diagnosztizáltak Kaposi sarcomát (10, 15). Ugyanakkor a vesetranszplantációknál alkalmazott immunszuppresszív kezelés során előforduló tumorok 22%-a Kaposi sarcoma (a SOTE Transzplantációs Klinikán az elmúlt 5 évben 1009 vesetranszplantáció során 8 KS esetet észleltek a 36 tumorból), ami jóval magasabb az európai átlagnál (30, 31).

Az angiogenezis, a malignus érképződés a KS elsődleges szövettani sajátága. A KS minden formájára jellemző az orsósejt proliferáció, az angiogenezis (3, 6) a gyulladásos sejt infiltráció és az odema. A KS léziókban emelkedett az *ér endothel növekedési faktor receptor-3* (VEGFR-3) expresszió, amely az angiogenezis fokozódásához és autocrin módon orsósejt proliferációhoz vezet. A KS sejtek VEGFR-3 termelődését gyulladásos citokinek szinergista módon segítik elő. Egyes elképzelések szerint ezeket a citokineket a HHV-8 indukálja, és ez lenne többek között etiopathogenetikai szerepének egyik lehetséges magyarázata. Vizsgálataink során a VEGFR, ill. a *bázikus fibroblast növekedési faktor* (bFGF) (2), ill. a HHV-8 késői nukleáris antigénje (LANA) koexpresszióját is összehasonlítottuk (4, 5).

A HHV-8 a Kaposi sarcoma minden formájában kimutatható, a tumorsejtekben, a vér perifériás mononukleáris sejtjeiben, nyálban, ondóban, a prosztatában, mirigyben, női genitális váladékban. A HHV-8 fertőzés nyálal átírheto, de közvetlen szexuális úton való terjedése nem kellően bizonyított. A HHV-8 elleni ellenanyagok elterjedtsége az átlag lakosságban földrajzi területenként változik: 0-10% az USA-ban, 0,2% Japánban, 10-20% a mediterrán vidékeken, 50% körüli Afrika endémiás területein. Magyarországon a lakosság 2-3%-ában található HHV-8 ellenanyag (9, 11, 12, 27). A magas kockázati életvitelű (homoszexuális) csoportokban, HIV fertőzöttekben és AIDS-betegekben a HHV-8 ellenanyag prevalencia 25-30% (9, 11, 12, 24). A HHV-8 K1 génjének változatossága alapján a vírusnak legalább négy altípusa különböztethető meg, amelyek jellegzetes földrajzi területekhez társulnak: A altípus – Európa (Közép- és Kelet-Európa) és az Egyesült Államok, B altípus – a Szaharától délre eső afrikai területek, C altípus – mediterrán és közel-keleti területek, és D altípus – a csendes-óceáni térség. Magyarországon az A1, A'1 és a C3 altípusok a leggyakoribbak (5, 25).

A HHV-8 fertőzés diagnózisa molekuláris biológiai eljárások és szerológiai módszerek alkalmazásával állítható fel: a látens és/vagy lítikus HHV-8 specifikus fehérjék elleni ellenanyagok kimutatásával (ELISA, IF, IFA, Western Blot). A HHV-8 látens antigén (LANA/ORF-73) a Kaposi sarcoma tumor szövetekben immunhisztokémiai eljárásokkal detektálható (4, 5). HHV-8 DNS a vesejtekben vagy a KS tumor szövetből tisztított DNS-ekben PCR segítségével mutatható ki (13, 14, 15).

A Kaposi sarcoma jelenleg a leggyakoribb AIDS-hez társult tumor, annak ellenére, hogy incidenciája a fejlett országokban a hatékony antiretrovirális kezelés (HAART) következtében jelentősen csökkent. A HHV-8 a KS etiológiai tényezője. A vírus és a sejtek közötti kapcsolat részletes vizsgálata az immunbiológia és a karcinogenezis alapvető folyamatainak megértéséhez vezetett. A gazdaszervezet és a patogén HHV-8 folyamatos egymásra hatása koevolúciójuk során az immunrendszer formálódásához vezetett, másrészt a vírusok megtanulták manipulálni a gazdaszervezet immunellenőrző mechanizmusait saját szaporodásuk elősegítésére. A virális gén funkciók bepillantást engednek a sejtbiológiai és az immunológiai mechanizmusokba. A vírusnak túlélése érdekében el kell kerülnie a sejtapoptózist (29), s e folyamat sejtproliferációhoz és a sejttranszformáció megnövekedett kockázatához vezet.

A molekuláris epidemiológiai adatok azt jelzik, hogy a HHV-8 az ember ősi patogénje, amely igen lassan terjed a lakosságban. Egy másik nézet szerint a vírus humán patogénné csak relatíve újabban vált (a legutóbbi néhány ezer év alatt), és Afrikából, emberszabású majmokból származna, lassan terjedve a Földközi tenger környéki populációban. A HHV-8 eredetét és elterjedését feltárni kívánó vizsgálatoknak figyelembe kell venni a vírus gyors interkontinentális disszeminációját az AIDS-járvány előtt és alatt. Úgy tűnik a HHV-8 az USA AIDS epicentrumai-ból terjedt tovább a homoszexuális közösségekben Kanáda és Európába, ami azt jelzi, hogy korai megjelenése az AIDS-járvány kezdetén független irányt képvisel. A legújabb seroepidemiológiai tanulmányok, amelyek felmérték a különböző HHV-8 fehérjék elleni ellenanyagok és a vírus DNS előfordulását, arra utalnak, hogy a szexuális átvitel mellett egyéb átviteli utaknak is szerepe lehet. Egyiptomban 1-4 éves lázas gyerekek körében elvégzett felmérés szerint a HHV-8 a korai életkorban nyál útján is terjedhet. A HHV-8 lymphoproliferáció mellett serokonverziós betegséget is kiválthat.

Az újabb kutatások tovább tisztázták azokat a mechanizmusokat, amelyeket a HHV-8 alkalmaz annak érdekében, hogy kikerülje a gazdaszervezet immunrendszere általi felfedezést, s amelyek a vírus perzisztenciát fokozzák. Normálisan a p53 tumor szuppresszor gén vírus fertőzés, vagy tumor indukció általi aktivációja a sejtciklus irreverzibilis felfüggesztéséhez és apoptózishoz vezet. Kimutatták, hogy a HHV-8 K9 génje egy virális interferon reguláló faktort (vIRF) kódol, amely a p53-hoz kapcsolódik, és megakadályozza annak foszforilálódását és aktiválódását. Egy másik HHV-8 gén, az ORF45, gátolja a gazdasajt in-



terferon termelését, és az ún. interferon regulációs faktor termelődése valószínűleg szintén alulszabályozza a Fas-ligand termelődést a tumorsejteken, amely az aktiváció kiváltotta sejthalál gátlását eredményezi. A HHV-8 szerepét a tumorképződésben alátámasztja a megfigyelés, amely szerint a HHV-8 fertőzte ér endothel sejtekben a c-Kit proto-onkogén fokozott expressziója mutatható ki, amely alapvető jelentőségű az orsósejtek morfológiai transzformációjában. A HHV-8 K3 fehérje felgyorsítja a fő hisztokompatibilitás komplex (MHC) I endocytózist, megakadályozva a virális antigén peptidok prezentációját a CD8+ cytotoxikus T lymphocyták számára. Ezek a stratégiák összhangban vannak a vírus indukálta gazdasejt effektor változásokkal, és a csökkent Th1 típusú válaszokkal. A HHV-8 által látens módon fertőzött sejteket a normális immunválasszal rendelkező egyénekből származó NK sejtek hatékonyan feloldják (lizálják). Az NK sejtek által közvetített immunitás azonban jelentősen csökkent azokban az AIDS-betegekben, akikben Kaposi sarcoma fejlődött ki, összehasonlítva HIV negatív, lassú lefolyású klasszikus KS esetekkel, vagy az egészséges véradókkal. Ez az NK sejtek közvetítette immunitás a regressziót mutató AIDS-KS betegek HAART kezelésével helyreállítható, de a betegség progresszióját mutató betegekben nem, jelezve a veleszületett (innate) immunrendszer kulcsszerepét a látens vírusfertőzések és a tumorelkezelés szabályozásában.

A HHV-8 egyik korai lítikus génje, a rendkívül variábilis ORF-K1 – amint azt a gént expresszáló transzgenikus egérben kimutatták – aktiválja a sejt transzformációs rendszert. A KS incidencia csökkenése a HAART érában és az egyéni KS léziók visszafejlődése a HAART során a folyamat mögött álló lehetséges mechanizmusok további vizsgálatához vezetett. Proteáz gátlók (saquinavir, indinavir) rendszeres adagolása csupasz egerekben megátolják azoknak az angioproliferatív KS-szerű lézióknak a kifejlődését (ill. regressziójukhoz vezet), amelyeket primer humán KS sejtek, bFGF, vagy bFGF és VEGF együttesen váltanak ki. Hatásuk alapja az endotheliális és KS sejt invázió gátlása, és a mátrix metalloproteináz-2 proteolitikus aktivációjának gátlása. Mivel ezek a gyógyszerek gátolják az *in vivo* angiogén tumor sejtvonal növekedését és invázióját, ezek az adatok azt jelzik, hogy a proteináz gátlók hatékony anti-angiogén és anti-tumor molekulák, amelyek nem AIDS-hez társult KS-ek és más tumorok kezelésére is használhatók.

Az eddig izolált virális immun reguláló gének funkcióját egyre jobban értjük, különösen azokat, amelyeket a gazdasejttől bitorolt a vírus a ko-evolúció során. Az új immunellenőrzést kijátszó stratégiák felismerése és funkciójuk elemzése a vírusfertőzés vonatkozásában az immunrendszer, a vírus és gazda közötti kapcsolat jobb megértéséhez fog vezetni. Ez segíteni fog bennünket a vírus kiváltotta patológiás elváltozások kezelésében, biztonságos és még inkább immunogén vírus vektorok tervezését, vakcinák előállítását teszi lehetővé, vagy újszerű génszállítási rendszerek, és az immun moduláció új stratégiáinak felismeréséhez vezet.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti mindazon munkatársaimat, akik a Kaposi sarcoma virális etiopatogeneze területén végzett kutatásokban részt vettek, segítséget nyújtottak, s tanácsaikkal mozdítottak előre a kutatás haladását. Külön köszönet a következőknek: *Horváth Attila, Kárpáti Sarolta, Medveczky Péter, Medveczky Mária, Sinkovits József, Kemény Béla, Szende Béla, Kovalszky Ilona, Szabó Zsuzsa, Perner Ferenc, Tóth András, Barabás Éva, Ongrádi József, González Rhenzo, Maródi Csaba, Harnos Ferenc, Podányi Beáta, Somlai Beáta, Par-davi Ágnes.*

## IRODALOM

1. *Chang Y., Cesarman E., Pessin M. S., et al.*: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma *Science* (1994) 266, 1865-1869.
2. *Ensolli B., Gendelman R., Markham P. et al.*: Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 tat protein in induction of Kaposi's sarcoma *Nature* (1994) 371, 674-680.
3. *Gyulai R., Kemény L., Kiss M. et al.*: Herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma in a patient without HIV infection. *N. Engl. J. Med.* (1996) 334, 540-541.
4. *Harnos F., Kemény B., Marschalkó M., Kovalszky I., Egadi K., Horváth A., Nagy K.*: A VEGFR és a HHV-8 LANA eltérő expressziója Kaposi szarkómákban és pseudo-Kaposi szarkómában. *Börgy. Vener. Szemle* (2001) 77 (6), 267-271.
5. *Harnos F., Kemény B., Horváth A., Nagy K.*: Distribution of HHV-8 subtypes and VEGF-R expression in Kaposi's sarcomas in Central Europe 14<sup>th</sup> Internat. Congress of the Hungarian Soc. for Microbiology, Balatonfüred, Oct. 9-11., 2003.
6. *Kárpáti S., Désaknai S., Désaknai M., Bíró J., Nagy K., Horváth A.*: Human herpesvirus type 8-positive facial angiosarcoma developing at the site of botulinum toxin injection for blepharospasm. *Br. J. Dermatol.* (2000) 143, 660-662.
7. *Moore P. S., Chang Y.*: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection *N. Engl. J. Med.* (1995) 332, 1181-1185.
8. *Nagy K., Horváth A., Medveczky M. és mtsai*: Human herpesvirus-8 DNA in visceral Kaposi's sarcoma of AIDS and other immunocompromised patients in Hungary. *Cancer Control* (1997) 4, 60-64.
9. *Nagy K., Horváth A., Kemény B. és mtsai*: Humán herpeszvírus-8 DNS és - ellenanyag Kaposi sarcomások tumorszövetekben, lymphocytáiban és szérumban. *Börgyógy. Vener. Szemle* (1997) 73, 17-19.
10. *Nagy K., Horváth A., Szabó Zs., Szende B., Tóth A., Medveczky P.*: Detection of human herpesvirus 8 DNA in AIDS-associated and other forms of Kaposi's sarcomas. *Acta Microbiol. et Immunol.* (1997) 44, 35-36.
11. *Nagy K., Kemény B., Horváth A.*: Seroprevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in HIV infected and healthy population of Hungary. *Acta Microbiol. et Immunol.* (1997) 44, 380-381.
12. *Nagy K. és mtsai*: Kaposi sarcomához társult humán herpeszvírus ellenanyagok HIV-fertőzött és egészséges magyar populációban. *Magyar Vener. Arch.* (1998) 2, 17-20.
13. *Nagy K., Gonzales R., Kemény B., Medveczky M., Medveczky P., Horváth A.*: Sequence polymorphism and seroprevalence of HHV-8 in Central Europe. *J. AIDS and Human Retrovirol.* (1998) 17/4, 23.
14. *Nagy K., Gonzales R., Kemény B., Medveczky M., Medveczky P., Horváth A.*: Sequence polymorphism and seroprevalence of HHV-8 in Central Europe. 2nd National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, USA, April 6-8, 1998.
15. *Nagy K., Kemény B., Gonzales R., Horváth A.*: Pathogenesis and sequence polymorphism of Human herpesvirus 8 in AIDS-related and iatrogenic Kaposi's sarcomas in Central Europe. 17th International Cancer Congress. Rio de Janeiro, Brasil, 23-28 august, 1998.



16. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: Molecular analysis and seroprevalence of human herpesvirus 8 in AIDS associated and other forms of Kaposi's sarcoma. *J. Invest. Dermatol.* (1998) *110*, 484.
17. Nagy K., Kemény B., Gonzales R., Barabás É., Horváth A.: Kaposi sarcomához társult humán herpesvírus ellenanyagok HIV-fertőzött és egészséges magyar populációban. *Magyar Vener. Arch.* (1998) *2*, 17-20.
18. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: Seroprevalence and nucleic acid polymorphism of HHV-8 in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Magyar Vener. Arch.* (1998) *2*, 180.
19. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: A HIV koreceptor D32 deléció és a HHV-8 fertőzés hatása a HIV-betegség lefolyására. *Magyar Venerológiai Archivum* (1999) *3* (3), 179.
20. Nagy K., Ongrádi J., Kemény B., Podányi B., Horváth A.: HHV-7 and HHV-8 infection in pityriasis rosea. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* (1999) *46*, 88-89.
21. Nagy K.: Viral etiology of AIDS-related malignancies in *Oncology 2000.*, pp39-42 (Eds. Kopper L., Jeney A., Bodo M., Semmelweis Univ. Press).
22. Nagy K.: Molecular virology for the better understanding of the progression of AIDS. *Acta Microbiol. Immunol.* (2000) *47* (1), 79.
23. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: Seroprevalence and nucleic acid polymorphism of HHV-8 in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Acta Microbiol. Immunol.* (2000) *47* (1), 84-85.
24. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: HIV coreceptors and their role in the progression of AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Hung. Venerol. Arch.* (2000) *IV* (2-3), 107.
25. Nagy K., Kemény B., Harnos F., Horváth A.: Distribution of HHV-8 subtypes and VEGF-R expression in Kaposi' sarcomas in Central Europe. *Internatl. Invest. Dermatol.*, Miami Beach, Florida, USA, April 30-May 4 (2003).
26. Nagy K.: Molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma in Central Europe Multidisciplinary Cancer Conference, May 9., 2003. St. Joseph's Cancer Center, Tampa, Florida, USA.
27. Ongrádi J., Maródi, C. L., Nagy K., Csiszár A., Bánhegyi D., Horváth A.: HHV-6A primary infections a risk and recurrent infections during the course of AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovir.* (1999) *22*, 311-312.
28. Szende B., Horváth A., Nagy K., Bocsi J., Kovalszky I., Barabás É.: Reduction of apoptosis of in vitro cultured peripheral blood lymphocytes of HIV positive individuals by thymocartin. *Mon. Sci. Monit* (1997) *3* (4), 56-459.
29. Szende B. Tóth A., Perner F., Nagy K. et al.: Clinicopathologic aspects of 8 Kaposi's sarcomas among 1009 renal transplant patients. *Gen. Diagn. Pathol.* (1997) *143*, 209-213.
30. Tóth A., Alföldy F., Járny J., et al.: Malignant tumors after renal transplantation. *Acta Chirurg. Hung.* (1993) *33*, 211-216.

**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)



*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika*  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)

## Mycosis fungoides kezelése Treatment of mycosis fungoides

MARSCHALKÓ MÁRTA DR., VERES GÁBOR DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan T sejt lymphomák között a leggyakoribb entitás a mycosis fungoides. A betegség rendszerint évekig, évtizedekig tart, lassan progrediál. A kezelés célja a tünetmentes állapot elérése, az életminőség javítása, a progresszió lassítása, betegség mentes időszakok prolongálása. A betegség progresszióját a bőrtünetek terjedése, tumoros vagy erythrodermás forma megjelenése mellett nyirokcsomó és belső szervi érintettség jelzi. A kezelés stádiumfüggő, a kezdeti szakokban (IA-IIA) „skin directed” terápiát alkalmazunk, szisztémás kemoterápiát csak a gyorsan progrediáló, egyéb terápiára rezisztens, előrehaladott - III, IV. stádiumban. A biológiai válaszmódosító kezelések – interferon-alfa, retinoidok – helyi kemoterápiás kezelés (mustárnitrogén), fénykezelés – narrow band UVB, PUVA, radioterápia-total skin electron beam therapy – és a szisztémás kemoterápia indikációit, alkalmazását egyes stádiumokban, mellékhatásait részletezik a közleményben.

#### Kulcsszavak:

**Mycosis fungoides - biológiai válasz módosító kezelés - mustárnitrogén - interferon-alfa - retinoidok - fénykezelés - radioterápia - szisztémás kemoterápia**

### SUMMARY

*Mycosis fungoides is the most common form of cutaneous T cell lymphoma. The course of the disease is indolent. Goal of treatment is to achieve a complete or partial remission, to ameliorate symptoms, to retard the tendency for progression to advanced stages and improve quality of life. Progression of the disease reflects in spreading of skin symptoms, development of tumors and erythroderma and involvement of lymph nodes and visceral organs. Treatment modalities are based on staging of the disease: in early stages (IA-IIA) skin directed therapies are administered. Systemic chemotherapy is given only in therapy resistant, late stage disease (III-IV). Treatment options; biologic response modifiers-interferon-alfa, retinoids-phototherapy (narrow band UVB, PUVA), radiotherapy – total skin electron beam, local and systemic chemotherapy are discussed: their indication in different stages, mode of administration, side effects.*

#### Key words:

**Mycosis fungoides - biologic response modifiers - mechloretamin - interferon-alfa - retinoids - phototherapy - radiotherapy - chemotherapy**

A cutan lymphomák (CL) (helyesebben *primer cutan lymphomák*) olyan non Hodgkin, heterogen T és B lymphoma formák, ahol a malignus sejtek csak a bőrt infiltrálják, azaz klinikailag csak bőrtünetek észlelhetők, a bőrtüneteken kívül egyéb tünet (nyirokcsomó, perifériás vér, belső szervek) nem mutatható ki (1). A primer cutan lymphomák színes klinikai, hisztológiai, immunhisztológiai jellemzőkkel és lefolyással rendelkeznek. A gasztrointesztinalis lymphomák után a második leggyakoribb extranodalis non Hodgkin lymphoma csoport. Az évi incidencia kb. 0,5-1/100 000 lakos. Igen heterogén csoport, különböző lefolyású és klinikai megjelenésű formák tartoznak ide. Az indolens formákban a folyamat évekig, évtizedekig csak a bőrt érinti, az agresszív formáknál hamar nodalis és belső szervi manifesztációk lépnek fel. Megjegyzendő azonban, hogy az újabb, érzékeny vizsgáló módszerekkel a kezdeti stádiu-

mokban is kimutathatók a perifériás keringésben (mycosis fungoides -MF -IA stádiumában) a klonalis malignus sejtek (2).

A T sejt eredetű formák (cutaneous T cell lymphoma: CTCL) gyakoribbak – az összes eset mintegy 60-70%-át teszik ki (1).

Leggyakrabban 50-60 éves korban jelentkeznek, férfi/nő arány 1:2,2, feketékben 2x gyakoribb. A leggyakoribb kórkép a MF, évi incidenciája 0,45/100 000 (3).

#### Kezelési lehetőségek, eredmények

A CL-t jelenleg nem tudjuk meggyógyítani. A standard kezelési módok elterjedését nehezíti, hogy randomizált vizsgálatokat nehéz végezni a betegség ritkasága és a klinikai tünetek heterogenitása miatt. A fotoferezis kivételével egyik kezelési formáról sem mutatták ki, hogy javította volna a túlélést a késői formákban. Általában elmond-



ható, hogy a korai stádiumok (IA-IIA) jól reagálnak a kezelésre, bár gyógyulásról nem beszélhetünk. A késői formákban, ahol már tumorok, erythroderma, nyirokcsomó, vagy belső szervi érintettség van, rövid távú remissio érhető el, de gyakori a kezelési eredménytelenség.

A kezelési módok többsége hosszú távú remisszióhoz, palliatív eredményekhez vezet a korai stádiumokban, ezen kezelési eljárások nagy része hazánkban is hozzáférhető.

## MF kezelése

### Kezelési alapelvek

A prognózis és a kezelési mód a betegség stádiumától függ. A túlélés az IA stádiumban nem különbözik a korai szerinti egészséges kontroll csoporttól. Az 5 és 10 éves túlélés T2 betegség esetén 72%, ill. 55%, T3 esetén 40% és 26%, T4 esetén 41% és 24% (4, 5, 6, 7). A korai stádiumú betegek lokálisan kezelendők, a „skin-directed” terápia megfelelő hatású, és az agresszív kezelések nem javítják a túlélést (8).

A jó terápiás válasz után a relapsus gyakori, és nagyon ritka a teljes gyógyulás. Napjainkban sikeres kezelésnek azok a módok nevezhetők, amelyek hosszú távú túlélést biztosítanak. A kezelést a betegség stádiuma szerint kell megválasztani. MF stádium beosztását l. az 1. táblázaton.

1. táblázat  
MF TNM osztályozása

<b>Bőr (T)</b>	
T0	
T1	< testfelület 10% érintettség
T2	> 10% érintettség
T3	tumor
T4	erythroderma
<b>Nyirokcsomó (N)</b>	
N0	Nincs érintettség
N1	Megnagyobbodott nyirokcsomó, szövettan neg.
N2	Klinikailag negatív, szövettan pozitív
N3	Klinikailag és szövettanilag pozitív
<b>Visceralis érintettség (M)</b>	
M0	Nincs érintettség
M1	Szervi infiltrátumok
<b>MF stádium beosztása</b>	
<b>Stádiumok</b>	
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1-T2N1M0
IIB	T3N0-1M0
III	T4N0-1M0
IVA	T1-4N2-3M0
IVB	T1-4N0-3M1

Minden egyes T stádiumon belül azonban figyelmet kell fordítani a folyamat kiterjedtségére, nem mindegy pl. az IB stádiumban, hogy a testfelület 20, vagy 70%-t érintett, milyen a beszűrtség foka, IIB stádiumban hány és milyen nagy tumora van a betegnek (tumor burden). Ezen kívül fontos a beteg általános állapota, kora, a betegség viselkedése, progressziója. A korai stádiumú betegség (IA-IIA) lefolyása rendszerint jóindulatú, krónikus, lassú, így a kezelés konzervatív, lokális. Retrospektív vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IA stádiumban a betegség az esetek nagy részében (90%-a) nem progrediál, és a betegek túlélése megegyezik a megfelelő korú-nemű populációéval (4, 5, 6).

Az előrehaladottabb (IIB-IVB) stádiumokban szisztémás terápiára is szükség van, elsősorban biológiai válaszmodosító kezelések formájában. Szisztémás kemoterápiát a múltban kiterjedten alkalmaztak, de ez a kezelés az immunvédekezés további gyengítésével súlyos infekciókhoz, szepszishez vezethet, mely a betegségben a leggyakoribb halálok. Az újabb kezelések, mint az orális bexarotene és a rekombináns fusiós toxin – denileukin diftotox – szintén hatásosak a késői stádiumokban, és elsőként választandó kezelések a kemoterápia előtt.

### IA-IIA stádium kezelése

IA stádiumban a testfelület kevesebb, mint 10%-a érintett, azonban a korai szakaszokban is kimutathatók klonalis sejtek a keringésben, génátrendeződési vizsgálattal, az esetek 50%-ában (2). A kezelés célja ebben a stádiumban a progresszió megállítás, a betegség okozta kozmetológiai, pszichés zavarok, panaszok – elsősorban pruritus – csökkentése.

IA stádiumban helyi kortikoszteroid, vagy helyi retinoid kezelés többnyire elegendő. A refrakter esetekben, vagy ahol a bőrtünetek elérik a 10% körüli kiterjedtséget, helyi mustárnitrogén kezelés ajánlott. Hazánkban ez a kezelési mód nem terjedt el, annak ellenére, hogy elsőként magyar szerző alkalmazta, és az irodalmi adatok szerint igen hatásos kezelési mód (9). UVB, NUVB besugárzás a kevésbé beszűrt formákra, PUVA terápia az erősebben beszűrt plakkok esetén ajánlott. Nem reagáló, vagy plakkos formákra helyi vagy szisztémás retinoidok és interferon-alfa (IFN-alfa) kiegészítő kezelés hatásos.

IB stádiumban a reaktív adenopathia rendszerint reverzibilis: a standard kezelési módokra, vagy kiegészítő antibiotikus kezelésre visszafejlődik. Ha az adenopathia perzisztál, potenciálisan agresszív forma kialakulásának lehetősége áll fenn. Így ezek a betegek agresszív IB kezeléssel kezelendők, kombinációs terápia formájában, úgymint PUVA+IFN-alfa, teljes testfelületi electron kezelés (TSEB), orális bexarotene, vagy kombinált kezelési formák.

További kombinálási lehetőségek: TSEB és biológiai válaszmodosító kezelés: IFN-alfa és orális RAR retinoidok, (IFN-alfa és isotretinoin), TSEB és helyi mustárnitrogén, bexarotene kombinációban (8).

### Késői stádiumok kezelése:

IIB stádiumban (tumoros stádium) a legtöbb beteg ag-



resszívebb kezelést igényel. TSEB, lokális radioterápia, egyéb T stage terápiákkal. Oralis bexarotene, fúziós toxin terápia újabb lehetőség (denileukin diftotox) kevésbé immunosuppresszív, mint a kemoterápia, és effektív a tumor stádiumban.

*IVA, IVB stádiumokban* visceralis és nodalis érintettség kimutatható. Mint egyéb késői stádiumú tumoros betegségeknél, agresszív szisztémás terápia adandó, T sejt specifikus, bőr irányultságú terápiára, vagy anélkül. Néhány beteg ebben a stádiumban is reagál a bexarotenenre, vagy fúziós toxin terápiára, de mivel a folyamat nem gyógyítható, végül is ezek a betegek szisztémás kemoterápiára szorulnak, monokezelés, vagy kombinációs kezelés formájában. A konvencionális kezelésekre rendszerint rosszul reagálnak, olykor kísérleti kezeléseket kapnak, mint szisztémás citokinek, monoclonalis ellenanyagok, csontvelő transzplantáció, vagy összejt kezelés.

### Az egyes kezelési módok jellemzői

#### Fénykezelés

A számos, fényterápiára jól reagáló betegség között kiemelkedő a CTCL csoport. UVB, narrowband UVB, PUVA és hosszú hullámú UVA1 használatosak a kezelésre, a betegség stádiumai szerint.

Elsőként az UVB (290-320 nm) fototerápiát alkalmazták MF-kezelésre. Ramsay és mtsai korai stádiumú MF betegeken 71%-ban értek el teljes remissiót, mely 22 hónapig tartott, folyamatos kezelés mellett. Plakkos stádiumban nem kaptak ilyen jó eredményt, demonstrálva azt, hogy az UVB kezelés a minimálisan beszűrt, patch stádiumban használható, mivel az UVB sugárzás nem tud mélyre penetrálni (10). Későbbi vizsgálatok is hasonló eredményekről számoltak be (11).

PUVA kezelést 1976 óta alkalmaznak MF kezelésre (12, 13). Gyakran alkalmazott, first-line treatment, főleg IB stádiumban. Effektívebb, mint az UVB, mivel mélyebbre penetrál. Az 5- vagy 8-metoxypsoralen 320-400 nm tartományban aktiválódik, 0,6 mg/kg dózisban alkalmazzuk, 1,5 órával a fototerápia előtt. Amerikában hetente 2-3, Európában 4 alkalommal végzik a kezelést. IA-IIA stádiumban rövid, palliatív hatás várható (14, 15, 16, 17).

A PUVA monoterápia a korai stádiumok, valamint a késői stádiumban lévő bőrtünetek kezelésére kiválóan alkalmazható. Kombinációs kezelés formájában hatásossága növelhető és a mellékhatások csökkenthetők. Elterjedt kombinációs kezelések: PUVA+IFN-alfa, PUVA+retinoidok, PUVA+TSEB, PUVA+ECP (18, 19, 20, 21).

A PUVA kezelés mellékhatásai közismertek: bőrrák, melanoma indukció, a kumulatív összdózissal korrelációban, az azonnali, kellemetlen mellékhatások mellett (hányinger, fényérzékenyítés, bőregés, szemészeti mellékhatások).

*A keskeny hullámsávú UVB (NUVB-311 nm)* psoriasisban hatásosabbnak bizonyult, mint az UVB kezelés, csaknem megközelítheti a PUVA kezelési eredményeket (22). A 311 nm UVB mélyebben penetrál a bőrbe, mint a széles UVB (290-320 nm), kevésbé okoz erythemát, kevésbé ir-

ritál, a carcinogenesis tekintve biztonságosabb, mint a PUVA (23, 24). Kedvező tulajdonságai alapján korai stádiumú MF betegek kezdeti kezelésére javasolják. Ha a terápiás hatás nem megfelelő, PUVA kezelésre váltás javasolt (25).

#### Hosszú hullámú UVA (340-400 nm)-UVA1-kezelés

Az UVA1 kezelés hatására indukálódó T sejt apoptózis alapja a kezelés alkalmazásának MF-ben (26-27). Az eredmények ígéretesek, de mind a NUVB, mind az UVA1 hatás értékeléséhez kontrollált vizsgálatok szükségesek.

#### Helyi mustárnitrogén (mechlorethamine)

Alkiláló szer. 1959 óta használatos CTCL kezelésre és az első választandó kezeléshez tartozik a korai stádiumokban. I stádiumban 63-75%-ban lehet komplett remissiót elérni a lokális szerrel (28, 29, 30).

Refrakter IA-IIA stádiumokban az első választandó szer. Otthoni, ambuláns kezelésre jól használható, 10-20 mg/dl koncentrációban, vizes oldatban, vagy kenőcsben. 1-2 évig kell használni hosszú távú remissio elérésére. Fenntartó kezelésként a remissióban is tovább kell folytatni a kezelést. Alkalmos a betegség mentes periódus fenntartására, TSEB kezelés után is (31).

Hátránya: allergiás reakció (az esetek 36-60%-ban), nem melanoma bőrrák indukció. Helyi BCNU (bischloroethylnitrosourea) kevésbé használatos – myelosuppressziót, residuális teleangiectasiát okozó mellékhatása miatt.

#### INF-alfa

Az INF-alfa termelést vírusok, B sejt mitogének, idegen és tumor antigének indukálják, lymphoblastoid sejteken és leukocytaikon. Hatásai: makrofág, monocyta, T sejt, NK sejt aktiválás, ellenanyag termelés befolyásolás, direkt cytotoxicitás, sejt proliferációban szereplő enzimekkel interferencia, sejt felszíni antigén expresszió fokozás, IL4 és IL5 produkció gátlás.

MF kezelésére az 1980-as évektől használják (32, 33, 34, 35, 36, 37).

A kezdeti nagy dózisokat a mellékhatások miatt csökkentették, a kisebb dózisú kezelés is eredményes volt. A kis dózisú INF-alfa monoterápia az esetek mintegy felében eredményezett remissiót, mely 4-28 hónapig tartott. A jól reagáló betegek nagy része is visszaesett 2 éven belül, főleg az előrehaladottabb esetekben. Az IFN kezelésnek a bőrre limitált esetekben jobb a hatása, mint III-IV. stádiumban. Az IFN ellenes ellenanyagok kialakulása kezelési rezisztenciához vezet (32, 35).

A terápiás hatás fokozatosan, hetek-hónapok alatt alakul ki, a kezelési eredmények a korai stádiumokban jobbak, és azokban az esetekben is, ahol az IFN-alfa kezelés előtt egyéb terápiát nem alkalmaztak. A hatásosságot javítandó egészítették ki az INF-alfát PUVA-val (33, 38, 39) és retinoiddal (40, 41, 42). Mindkét kiegészítő kezeléssel javult a terápiás eredmény. 1998-ban hasonlították össze a két kombinációs kezelést (18), és megállapították, hogy a javulás az INF-alfa+PUVA csoportban 80%-os volt, szemben az INF-alfa+acitretin csoportban tapasztalt 59,5%-al.



A komplett remissio kialakulásához szükséges idő is rövidebb volt az IFN-alfa+PUVA csoportban.

Az IFN-alfa igen hatásos kezelési mód, és számtalan előnnyel rendelkezik a szisztémás kemoterápiával szemben: nincs hosszú távú kumulálódási veszély, második malignoma kialakulásának veszélye, súlyos csontvelő szuppresszív hatás és egyéb súlyos mellékhatás, ezért a hosszú távú adagolásnak nincs akadálya.

Bár a kezelési módozatokról nincs konszenzus, a csaknem 20 éves kezelési tapasztalat alapján 3 ME napi, vagy heti 3x dózis javasolt, sc, ha a fehérvérsejt szám 3000 felett van, és ezt minimum 3 hónapig kell adagolni. Ha hatás tapasztalható, még minimum 3 hónapig kell folytatni a kezelést, ha nincs hatás, növelni kell a dózist, napi adagolásra áttérve, vagy emelve a dózist 6-9 ME-re. Ha 6 hónapig nincs hatás, a dózist emelni kell vagy a már a maximális tolerálható dózis esetén kombinációs kezelést kell bevezetni. A kezelést a terápiás választ elérő dózison kell tartani minimum 3 hónapig, a tünetmentesség után, utána lassan csökkenthető az egyszeri dózis vagy a kezelési gyakoriság, a következő 6-12 hónapban, ha nincs relapsus (43).

Késői stádiumokban alkalmazott kombinációs kezelések: IFN-alfa és ECP, IFN-alfa és kemoterápia – deoxycoryformocin, vinblastin, CHOP-Bleomycin.

Az akut mellékhatások a kezelés elején jelentkeznek, a későbbiekben rendszerint mérséklődnek. Ezek: láz, hidegrázás, arthralgia, myalgia. A krónikus mellékhatások: rossz közérzet, rossz hangulat, gasztrointesztinalis panaszok, anorexia, fogyás, pszichosis, depresszió, perifériás neuropathia, hajhullás, hypothyreosis, vitiligo, perifériás neuropathia, krónikus köhögés, fémes ízérzés, leukopenia, májenzim emelkedés, thrombocytá szám csökkenés.

#### *Retinoidok*

A retinoidokat – mind mono, mind kombinációs kezelés formájában – évek óta használják CTCL kezelésére (44, 45, 46). A retinoid X receptor szelektív (RXR) bexarotent az FDA 1999-ben fogadta el CTCL bőrtüneteinek kezelésére (47, 48).

A retinoidok, mint biológiai válaszmódosító kezelések, a citosztatikus kezeléstől eltérő módon fejtik ki tumorelles hatásukat, nem immunszuppresszívek, a tumorelles immunológiai funkciókat erősítik, indukálják, malignus T sejt apoptosist okoznak. A retinoidok a génátírást befolyásolják, a retinoid preceptorokhoz kötődve. Két különböző intracellularis receptor családnhoz kötődő: retinoid receptorok – RAR, és retinoic x receptor – RXR-kötődő retinoidok ismertek. DNA-kötő, transz-aktiváló, transzkripció moduláló fehérjék, a szteroid hormon receptor szuperfamilia tagjai, számos gén expressziót befolyásolnak. Az RXR-hez szelektív kötődés révén az antitumor hatása fokozottabb, a mellékhatás profil kedvezőbb, mint a RAR retinoidok esetén.

#### *Szisztémás retinoid kezelés*

A RAR retinoidok – isotretinoin, etretinate, acitretin – antiproliferatív, immunmoduláló hatásúak, differenciálódást

segítik. A metabolizációjuk RAR receptor agonistákkal történik (49, 50, 51). Gyakran kombinálják IFN-alfával, vagy PUVA-val (18, 44, 52).

Mellékhatások: cheilitis, bőrszárazság, conjunctivitis, alopecia, arthralgia, fáradékonyág, fejfájás, osteophyta képződés; dóziszfüggők és reversibilisek.

#### *RXR retinoidok – „rexinoidok”*

Bexarotene volt az első szintetikus, szelektív RXR retinoid, melyet CTCL mind orális, mind helyi kezelésére regisztráltak: az FDA 1999-ben fogadta el korai stádiumú, egyéb terápiára rezisztens, ill. más terápiát nem toleráló korai esetek, ill. terápia rezisztens késői stádiumok kezelésére. (Hazánkban még nem hozzáférhető.) A javasolt optimális dózis: 300 mg/m<sup>2</sup>. Több hónap szükséges a hatásához, és túl gyors csökkentés esetén a betegség recidivál. 48%-ban kaptak jó eredményt, kombinált betegcsoporton – 4%-ban teljes remissziót, 23%-ban 75-100% javulást. A komplett remisszió után relapsus évekig nem jelentkezett.

Az orális bexarotene hatásos, biztonságos, egyszerű kezelési mód előrehaladott stádiumú IIB-IVB betegek kezelésére is. A késői stádiumokban nemcsak a bőrtünetek, hanem a nyirokcsomó és tumor redukcióját is eredményezte, sőt erythrodermás MF-ben és Sezary syndromában is hatásos volt (47, 53). Kombinációs kezelésről kevés az adat, PUVA-val, IFN-alfával a kombinálás ésszerűnek tűnik (54).

A mellékhatások dóziszfüggők, és rendszerint uralhatók a kezelés felfüggesztése nélkül. A leggyakoribb mellékhatás hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, centralis hypothyreoidismus, leukopenia; zsírcsökkentőkkel (fenofibrat, statinok) és thyroid hormonpótlással kezelhetők.

#### *Lokális retinoid kezelés*

Míg az orális retinoidok régóta használatosak CTCL kezelésre, lokálisan csak az utóbbi időben kezdték alkalmazni őket. Hatásmechanizmusuk: proliferáció csökkentés, differenciálódás fokozás, apoptosiz indukálás. Bexarotene gél (Targetin-Ligand) az első retinoid x receptor (RXR) retinoid, melyet az FDA elfogadott CTCL kezelési módként helyi alkalmazásra is. A gél 0,01-1% koncentrációban használatos, IA-IIA stádiumú betegekben (55).

#### *Radioterápia*

Az ionizáló sugárzás a legrégebben alkalmazott eredményes terápiák közé tartozik, a CTCL egyike a legsugárzékezyebb tumoroknak. Az egyes léziók kezelése alacsony dózissal történik, 60-100 kV, 1-1,5 mm felező vastagság, 0,75-1 Gy hetente, 6-8 Gy összdózisban (56).

#### *Teljes test elektronvolt kezelés*

(Total skin electron beam therapy – TSEB)

Az elektron kezelés előnye a röntgensugárzással szemben, hogy az elektronok penetrációs mélysége az elektron energia változtatásával kontrollálható.

TSEB kezelésben az ionizáló sugárzást az egész testfelületre alkalmazzák. 1902-ben alkalmaztak először ra-



dioterápiát, a teljes testfelületi kezelést 1952-ben vezették be. A kezelés alapja, hogy a MF sejtek sugárérzékenyek, a frakcionáltan alkalmazott alacsony sugárdózis és az intermedier kumulatív total dózis a legtöbb lymphomára megfelelő. A leghatásosabb terápia bőrre lokalizált tünetek esetén, beleértve a tumor stádiumot is. A kezelés rendszerint hosszú távú remissiót eredményez (57, 58, 59). A kezelést a hozzáférhetősége, az ára és a mellékhatások korlátozzák, hazánkban rutinszerű alkalmazása nem terjedt el. Rendszerint 6 mezős technikával adják, 4-9 MeV energiával, 32-40 Gy dózisban, rendszerint frakcionálva, 2-4x hetente. T1 esetekben 90% a komplett remissio, T2 esetekben 70%. Kiválóan tartják generalizált T2 esetekben, tünetmentesség esetén a remissio fenntartására. Több szériában is lehet alkalmazni a kezelést, 100-140 Gy összdózisig. Kombinációs kezeléseket jól alkalmazható: szisztémás kemoterápiával, ECP-vel, IFN-alfával, PUVA-val, retinoidokkal, retinoidokkal és helyi kemoterápiával. Korai esetekben PUVA a javasolt kombináció, T2 stádiumban, a komplett remissió elérése után adjuvans mechloretamine. Előrehaladottabb stádiumban, főleg erythrodermában (T4) ECP a javasolt kombináció (60, 61, 62, 63). Az EORTC cutan lymphoma munkacsoportja 2002-ben publikálta egy bőrgyógyászokból, onkoradiológusokból, fizikusokból álló konszenzus konferencia eredményeit, mely a kezelés klinikai indikációit, a kezelési alapelveket tartalmazza (64).

Mellékhatások: bőrgyulladás, szárazság, hámlás, hólyagképződés, erythema, fájdalom, alopecia, anidrosis, körmövesztés, viszketés, fekélyek.

Kombinációs kezelések: TSEB+ECP, TSEB+PUVA, hosszú távú remissiót eredményeztek, T3 T4 stádiumban a relapsus, valamint a halálozás lényegesen csökkent.

#### Szisztémás kemoterápia

A szisztémás kemoterápiát csak az egyéb kezelésekre refrakter esetekben, valamint előrehaladott, nodalis, visceralis manifesztációk esetén alkalmazzuk, hagyományos, biológiai válaszmódosító kezelésre, vagy egyéb terápiákra (cytokin, monoklonális ellenanyag) nem reagáló esetekben. Bár az újabb terápiák – bexarotene és denileukin difitox – eredményesen alkalmazhatók a késői stádiumokban, a szisztémás kemoterápia végül is nem kerülhető el.

A kombinációs készítmények (CHOP) hatásosabbak, mint a monoterápia, de egyik sémáról sem bizonyosodott be, hogy jobb hatású lenne, mint a többi.

Régebben használatos szerek: alkyláló szerek: chlorambucil, ciszplatin, etoposide, vincristin, vinblastine, bleomycin, doxorubicin. Methotrexat, majd methotrexat és fluorouracil alkalmazásával meglehetősen jó eredményeket kaptak (65). A purin analógokról igazolták, hogy hatásosak MF/Sezary syndroma kezelésében (2-deoxycofornocin, fludarabin foszfat, 2-cholorodeoxyadenosine).

Kombinációs kezelések: alkyláló szerek + doxorubicin, vinca alkaloidok, etoposide+vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisolon.

Új kemoterápiás szerek: gemcitabine, camptothecin, pegylated, doxorubicin, temozolomide (összefoglalás: 66, 67).

A kemoterápia csak rövid távú javulást eredményez, hosszú távú kontrollra nem alkalmas. Általánosságban a kemoterápiás szerekről elmondható, hogy csak rövid ideig tartó javulás várható tőlük – hosszú távú nem. Ezért a kezelést egyéb módon célszerű vezetni, és a kemoterápiás szereket előrehaladott (Sezary syndroma, MF tumoros stádium) más terápia kivitelezhetetlensége esetén alkalmazzuk.

Csontvelő transzplantációnak a viszonylag jóindulatú lefolyás miatt szűk az indikációs területe. A graft versus host reakció maga súlyosabb lehet, mint az alapbetegség.

Új kezelési lehetőségek ismertetése meghaladja ezen összefoglaló kereteit. Új terápiás utakat nyitnak cytokin terápia (IL2, IL12), monoklonális ellenanyag terápia, fúziós toxin terápia (anti-CD4, CD5, CD52, denileukin difitox), és a vaccinációs kezelési módok.

Összefoglaló táblázat MF kezelési lehetőségeiről – 2. táblázat.

2. táblázat  
Kezelési módok MF-ben

Bőrtünetek kezelése	Szisztémás kezelések
helyi potens szteroidok	kortikoszteroidok
mustárnitrogén	RAR retinoidok
bexarotene gél	bexarotene
fényterápia (UVB)	ECP
PUVA	IFN-alfa
radioterápia	denileukin difitox szisztémás kemoterápia
<p><i>Rövidítések:</i> MF: mycosis fungoides, CL: cutan lymphoma, CTCL: cutan T sejt lymphoma, NUVB: narrow band UVB, INF-alfa: interferon alfa, ECP: extracorporalis fotoferezis, RAR: retinoic acid receptor, RXR: retinoic x receptor, TSEB: total testfelületi elektron kezelés.</p>	

#### IRODALOM

1. Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W., et al.: EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* (1997) 90, 354-471.
2. Wood, G. S., Tung, R. M., Haeffner, A. C. et al.: Detection of clonal T-cell receptor g gene rearrangement in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). *J. Invest. Dermatol.* (1994) 103, 34-41.
3. Weinsock, M., Reynes, J. F.: The changing survival of patients with mycosis fungoides: a population-based assessment of trends in the United States. *Cancer Res.* (1999) 85, 208-212.
4. Kim, Y. H., Jensen, R. A., Watanabe, G. L., Varghese, A., Hoppe, R. T.: Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides: a long-term outcome analysis. *Arch. Dermatol.* (1996) 132, 1309-1313.
5. Kim, Y. h., Chow, S., Varghese, A., Hoppe, R. T.: Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalised patch or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* (1999) 135, 26-32.



6. Zackheim, H. S., Amin, S., Mohammed, K. S. et al.: Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1999) *40*, 418-425.
7. Demierre, M. F., Kim, Y. H., Zackheim, H. S.: Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* (2003) *17*, 1485-1507.
8. Duvic, M., Apisarnthanarax, N., Cohen, D. S. et al.: Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (2003) *49*, 35-49.
9. Sipos, K.: Painting treatment of nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatologica* (1965) *130*, 3.
10. Ramsay, D., Lish, K., Yalowitz, C., Soter, N.: Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* (1992) *128*, 931-933.
11. Resnik, K., Vonderheid, E.: Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1993) *29*, 73-77.
12. Gilchrist, B. A., Parrish, J., Tanenbaum, L. et al.: Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* (1976) *38*, 683-689.
13. Gilchrist, B. A.: Methoxsalen photochemotherapy for mycosis fungoides. *Cancer. Treat. Rep.* (1979) *63*, 663-667.
14. Roenigk, H.: Photochemotherapy for mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* (1997) *113*, 1047-1051.
15. Honigsmann, H., Brenner, W., Rauschmeier, W. et al.: Photochemotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1984) *10*, 238-245.
16. Abel, E., Sendagorta, E., Hoppe, R., Hu, C. H.: PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides: a ten-year follow-up study. *Arch. Dermatol.* (1987) *123*, 897-901.
17. Baron, D. E., Stevens, S. R.: Phototherapy for cutaneous lymphoma. *Dermatologic Ther.* (2003) *16*, 303-310.
18. Stadler, R., Otte, H. G., Luger, T. et al.: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon  $\alpha$ -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* (1998) *92*, 3578-3581.
19. Thomsen, K., Hammar, H., Molin, L., Volden, G.: Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage: a report from the Scandinavian mycosis fungoides group. *Acta Derm. Venereol.* (1989) *69*, 536-538.
20. Quiros, P., Jones, G., Kacinski, B. et al.: Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* (1997) *38*, 1027-1035.
21. Child, F. J., Mitchell, T. J., Whittaker, S. J. et al.: A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin. Exp. Dermatol.* (2004) *29*, 231-236.
22. Coven, T., Burack, L., Gilleaudeau, P., Keogh, M. et al.: Narrowband UVB produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared to broadband UV-B. *Arch. Dermatol.* (1997) *133*, 1514-1522.
23. Hofer, A., Cerroni, L., Kerl, H., Wolf, P.: Narrowband UVB phototherapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* (1999) *135*, 1377-1380.
24. Gathers, M., Scherschun, L., Malick, F. et al.: Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2002) *47*, 191-197.
25. Diederer, P. V. M. M., Weelde, H., Sanders, C. J. G. et al.: Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2003) *48*, 215-219.
26. Plettenberg, H., Stege, H., Megahed, M. et al.: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1999) *41*, 47-50.
27. Stander, H., Schwarz, T.: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma? *J. Am. Acad. Dermatol.* (2000) *43*, 881.
28. Ramsay, D. L., Halperin, P., Zeleniuch-Jacquotte, A.: Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1988) *19*, 684-691.
29. Zachariae, H., Thestrup-Pederson, K., Sogaard H.: Topical nitrogen mustard in early mycosis fungoides: a 12-year experience. *Acta Derm. Venereol.* (1985) *65*, 53-58.
30. Vonderheid, E. C., Tan, E. T., Kantor, A. F. et al.: Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1989) *20*, 416-428.
31. Price, N. M., Hoppe, R. T., Constantine, V. S. et al.: The treatment of mycosis fungoides: adjuvant topical mechlorethamine after electron beam therapy. *Cancer* (1977) *40*, 2851-2853.
32. Bunn, P. A., Ihde, D. C., Foon, K. A.: The role of recombinant interferon  $\alpha$ -2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer* (1986) *57*, 1689-1695.
33. Olsen, E. A., Rosen, S. T., Vollmer, R. T. et al.: Interferon  $\alpha$ -2a in treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1989) *20*, 395-407.
34. Papa, G., Tura, S., Mandelli, F. et al.: Is interferon  $\alpha$  in cutaneous T-cell lymphoma a treatment of choice? *Brit. J. Haematology*. (1991) *79*, Suppl. 1, 48-51.
35. Bunn, P. A., Hoffmann, S. J., Norris, et al.: Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (Mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Ann. Intern. Med.* (1994) *121*, 592-602.
36. Olsen, E. A., Bunn, P. A.: Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Haematol. Concol. Clin. North Am.* (1995) *9*, 1089-1107.
37. Jumbou, O., N'Guyen, J. M. N., Tessier, M. H. et al.: Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon- $\alpha$ . *Brit. J. Derm.* (1999) *140*, 427-431.
38. Kuzel, T. M., Gilyon, K., Springer, E. et al.: Interferon  $\alpha$ -2 combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the National Cancer Institut* (1990) *82*, 203-207.
39. Rupoli, S., Barulli, S., Guiducci, B. et al.: Low dose interferon- $\alpha$ 2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Haematologica*. (1999) *84*, 809-813.
40. Dreno, B., Roferon: A (interferon  $\alpha$  2a) combined with Tigason (etretinate) for treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Stem Cells* (1993) *11*, 269-275.
41. Dreno, B., Celerier, P., Litoux, P.: Roferon-A in combination with Tigason in cutaneous T-cell lymphomas. *Acta Haematol.* (1993) *89* Suppl. 1, 28-32.
42. Knobler, R., Trautinger, F., Radaszkiewicz, T. et al.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with a combination of low-dose interferon  $\alpha$ -2b and retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1991) *24*, 247-252.
43. Olsen, E. A.: Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* (2003) *16*, 311-321.
44. Thomsen, K., Hammar, H., Molin, L. et al.: Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm. Venereol.* (1989) *69*, 536-538.
45. Duvic, M., Lemak, N. A., Redman, J. R. et al.: Combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1996) *34*, 1022-1029.
46. Zhang, C., Duvic, M.: Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* (2003) *16*, 322-330.
47. Duvic, M., Martin, A. G., Kim, Y. et al.: Phase 2-3 clinical trial of oral targretin (bexarotene) capsules for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* (2000) *137*, 581-593.
48. Duvic, M., Hymes, K., Helad, P. et al.: Bexarotene is effective and safe for the treatment of refractory advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J. Clin. Oncology* (2000) *19*, 2456-2471.
49. Caludy, A. L.: Rouchouse, B., Bouckeron, S. et al.: Treatment of cutaneous lymphoma with etretinate. *Brit. J. Dermatol.* (1983) *109*, 49-56.
50. Kessler, J. F., Meysens, F. L., Levine, N. et al.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with 13-cis-retinoic acid. *Lancet* (1983) *1345*-1347.



51. Kessler, J. F., Meysens, F. L., Levine, N. et al.: Isotretinoin and cutaneous helper-T-cell lymphoma (mycosis fungoides) Arch. Dermatol. (1987) 123, 201-204.
52. Tsimberidou, A. M., Giles, F., Romaguera, J. et al.: Activity of interferon-alpha and isotretinoin in patients with advanced lymphoid malignancies. Cancer (2004) 100, 574-580.
53. Talpur, R. W. S., Apisarnthanarax, N., Breuer-Mcham, J., Duvic, M.: Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. (2002) 47, 672-684.
54. McGinnis, K. S., Junkins-Hopkins, J. M., Crawford, G. et al.: Low dose oral bexarotene with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: Clinical synergism and possible immunologic mechanisms. J. Am. Acad. Dermatol. (2004) 50, 375-379.
55. Breneman, D., Duvic, M., Kuzel, T. et al.: Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. Arch. Dermatol. (2002) 138, 325-332.
56. Levin, O. I., Behrman, H. T.: Roentgen ray therapy of mycosis fungoides. Arch. Dermatol. Syph. (1945) 21, 307-311.
57. Hoppe, R. T., Fuks, Z., Bagshaw, M. A.: Radiation therapy in management of cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Treatment Reports (1979) 63, 625-632.
58. Price, N. M.: Radiation dermatitis following electron beam therapy. An evaluation of patients ten years after total skin irradiation for mycosis fungoides. Arch. Dermatol. (1975) 114, 63-66.
59. Hoppe, R. T.: Mycosis fungoides: radiation therapy. Dermatologic Therapy (2003) 16, 347-354.
60. Jones, G. W.: Review: mycosis fungoides: issues and management in 1995. Cancer J. (Paris) (1994) 7, 214-219.
61. Jones, G. W., Wilson, L. D.: Mycosis fungoides and total skin electron beam radiation. Blood (1997) 89, 3062-3064.
62. Jones, G. W., Hoppe, R. T., Glatstein, E.: Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. Hematol. Clin. N. Am. (1995) 9, 1057-1076.
63. Jones G. W., Wilson, L. D., Fox-Goguen, L.: Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. Hematol. Clin. N. Am. (2003) 17, 1421-1434.
64. Jones, G. W., Kacinski, B. M., Wilson, L. D. et al.: Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. J. Am. Acad. Dermatol. (2002) 47, 364-370.
65. McDonald, C. J., Bertino, J. R.: Treatment of mycosis fungoides: effectiveness of infusion of methotrexate followed by oral citrovorum factor. Cancer Treatment Rep. (1978) 62, 1009-1014.
66. Kuzel, T. M.: Systemic chemotherapy for the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Dermatologic Therapy (2003) 16, 355-361.
67. Dearden, C. E., Foss, F. M.: Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and management. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. (2003) 17, 1351-1366.



*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)*

## Basalioma: egy alábecsült carcinoma Basal Cell Cancer: More Trouble Than You Think

WIKONKÁL NORBERT DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A basaliomát mind a bőrgyógyászok, mind az általános orvosi gondolkodás egy banális kórképnek tartja. Bár az esetek döntő többségére ez igaz, a basaliomák gyakoriságuk miatt mégis nem ritkán teremtnek nehéz helyzetet a beteg és az orvos számára is. Ebben az összefoglalásban áttekintjük a basaliomát mint kórképet, és sorra vesszük azokat a nehézségeket, amelyek ezt a látszólag jól kezelhető daganatot mégis komplex problémává teszik. Egyben a gyakorlat számára is áttekintést adunk a megoldásként szóba jövő lehetőségekről.*

#### Kulcsszavak:

**basalsejtes carcinoma - UV - karcinogenezis**

### SUMMARY

*Basal cell cancer of the skin (BCC) is an underestimated foe. Each day several thousands of cases are being diagnosed worldwide; BBC ranks first among all human malignancies with its frequency. Despite its fairly benign nature, it is a cancer with local tissue destruction and an occasional invasive growth potential. In this review the clinical and histopathological picture is covered with special emphasis on those special forms and possible pitfalls that may lead to complications during the therapy of this malignancy. Therapeutic possibilities and recommendations are also discussed for management of BCC's.*

#### Key words:

**basal cell cancer, review - UV - carcinogenesis**

A basalioma egy nem ritkán sok nehézséget okozó rosszindulatú bőrtumor. Ennek ellenére általában, amikor a bőrgyógyász ezt a daganatot diagnosztizálja, sietve megnyugtatja a páciens, hogy nincs mitől aggódnia. Ezt arra alapozva mondhatja, hogy bár a basalioma a több kritérium alapján egy malignus tumor, azonban a klinikai viselkedése – a malignus tumorok között csaknem egyedülállóan – nélkülözi az egyik fontos paramétert, a metasztázis képzés képességét. Ennek értelmében megfelelő ellátás esetén a beteg számára késői következménnyel nem kell számolni. Sajnálatos módon ez a megállapítás csupán az esetek többségére igaz és nem minden egyes esetre. A basaliomák másik egyedülálló sajátossága éppen gyakoriságuk, hiszen a basaliomák száma meghaladja az összes többi rosszindulatú daganatféleség együttes számát is, így a basalioma a leggyakoribb humán rosszindulatú daganat. Bármilyen csekély legyen is a kiújulás veszélye sebészi eltávolítás után, az alacsony százalék egy ilyen nagy gyakoriságú tumornál mégis sok beteget jelent évente. Ez talán a statisztikusok számára még önmagában nem tűnik aggasztónak, viszont a bőrgyógyászoknak és betegeknek mindenesetre az. Összességében a basaliomát egy trójai falónak tekinthetjük, ahol az ártalmatlan külső komoly veszélyeket rejt magában.

Nézzük tehát azokat a tulajdonságokat, amelyek a basaliomát látszólag ártalmatlanná teszik és mutassunk rá

azokra a tévedési lehetőségekre, amelyek ezt mégis cáfolják.

#### *Alacsony a mortalitása*

A basaliomák mortalitása valóban a malignus tumorok közül az egyik legalacsonyabb. Azonban az epidemiológiai adatok meglepően nagy számokat mutatnak, hiszen csak az Egyesült Államokban évente 1 300 000 bőrrákot diagnosztizálnak, amelynek 80%-a basalioma (1). Ez a szám az összes diagnosztizált tumor közel felét adja. Ekkora számok alacsony százaléka tehát mégiscsak sok beteget jelentenek. Alaposan analizálva a számokat tehát a basalioma tekinthető haláloknak évente legalább 1-2000 beteg esetében világszerte.

#### *Könnyű diagnosztizálni*

A klasszikus klinikai képpel jelentkező basaliomákat valóban könnyű diagnosztizálni. A diagnózis a klinikai képre épül, a napnak kitett lokalizáció, a jellegzetes gyöngyházzsínű szegély, a széli teleangiectáziák és az exophytikus növekvő jelleg. Ritka klinikai formák azonban ezen kívül is ismertek. Ezek gyakran egészen más bőrbetegségként vagy banalitásként vannak diagnosztizálva, és csak a folyamatos progresszió miatt ismételt vizsgálatnál történik a felismerés jelentősen előrehaladott állapotban. A korai formáknál fennálló diagnosztikai tévedés késlelteti



végleges ellátást. Ha itt ismét a basaliomák nagy számát figyelembe vesszük, akkor nyilvánvaló, hogy ezek a ritka formák a bőrgyógyászati praxis mindennapjaiban is előfordulnak és komolyan veendőek.

#### *Könnyű kezelni*

A basaliomák lokalizációjuktól, kiterjedésüktől függően gyakran kis sebészeti beavatkozással, akár ambuláner is megoldhatók. Ezt célszerű a felismerést követően lehetőleg minél korábban elvégezni, mivel legnagyobb veszélye a lokális szöveti destrukció. Bár növekedésük általában lassú, a korai ellátás a funkcionális és esztétikai szempontok miatt mielőbb kívánatos. Nem csupán amiatt, hogy a korai kimetszésnél szebb kozmetikai eredmény, hanem a műtéti szövődmények száma is kevesebb. A ritka formák diagnosztikus nehézségük mellett a kiújulásra is gyakrabban hajlamosak.

#### *Nem ad metastasist*

A basaliomák valóban extrém ritkán metasztatizálnak, azonban az irodalomban ismertek közlések metasztázisok megjelenésére (2, 3). Nagyobb anyagon végzett vizsgálatok a metasztázisok arányát 0,0028-0,1% közé teszik (4).

#### **A basalioma klinikuma**

Basalioma általában a klasszikus képpel jelentkezik szolid vagy noduláris, más néven simplex forma. A cisztikus basaliomák tekinthetők a noduláris basalioma progresszív alakjainak, vagy egy önállóan jelentkező formának. A nodulo-ulceratív típus, ami extrém formájában ulcus rodensként is ismert, egyértelműen a tumorprogresszió következő állomását jelenti. A ritkán előforduló típusok közül a morpheiform (sclerotizáló v. cicatrizáló) basalioma, a szuperficiális, a multifokális basalioma jelenti a legnagyobb kihívást az orvosnak. A klinikai megjelenés alapja a tumor mikroszkópos struktúrája. Pigmentet tartalmazhat többféle fent említett forma, azonban a pigmentált rész pontos dermatoszkópos értékelése útbaigazít a tumor nem melanociter eredetében (5).

A szövettani típusokat kategorizálni még nagyobb jelentőségű a klinikai progresszió megítélésére. A klinikailag látható kifejtett, szolid basalioma szövettani képe egyértelmű. A tumorsejtek a normál bazálsejtek jellegét öltik föl, fészkekbe rendeződnek, kevés kötőszövetes stróma figyelhető meg. A tumorsejteknek nagy, sötéten festődő bazofil magja van és általában a sejtfészkek perifériáján jellegzetes paliszád állásba rendeződnek. Kevés mitózis látható, ill. sejt-polimorfia sem jellemzi a tumorsejteket. Sloane alapján (6) az alábbi kategóriákat használjuk:

1. noduláris
2. noduláris, infiltratív szegéllyel
3. infiltratív
4. multifokális

Az infiltratív és a multifokális altípus sokkal nagyobb kiújulási veszélyt rejt magában, mint a noduláris. Az infiltratív típus mellett a perineurális invázióval járó forma alkotja leginkább az „agresszíven növekvő basalioma” klinikai entitásával, mivel mindkettő esetén a recidíva arány meglehetősen magas.

#### *Incidencia*

A basalioma incidenciája országonként nagy változatosságot mutat (1. táblázat). Általában a két legfontosabb faktor, ami meghatározza az incidenciát: az az ultraibolya (UV) sugárzás mennyisége és a lakosok bőrtípusa. Ennek megfelelően nem meglepő, hogy az észak-európai incidencia 10-30 között van 100 000 lakosból, ami éles kontrasztban áll az Ausztráliában észlelt 2000 fölötti 100 000 lakosra jutó esetszámmal. Az Egyesült Államok közepén helyezkedik el ezen a skálán: évi 30-150 közötti incidenciával (7).

#### *Az UV fény szerepe*

Az a felismerés, hogy a napfény a bőrtumorokért felelős, nem új: az első megfigyelés Tiersch-től származik 1875-ből. Ma már egyértelműen igazolt, hogy az UV sugárzás a basaliomák kialakulásának legfontosabb oka. Ennek kísérletes bizonyítéka, hogy a jellegzetes UV kézjegy mutációk nagy százalékban kimutathatóak daganatsejtekből (8).

#### *Pathomechanizmus*

A legfontosabb tumorsuppresszor gének közül a p53 esetén 40-60%-ban találtak mutációkat basalioma tumorsejtekben (9). Ez az arány spinocelluláris carcinómában 90% fölötti (10). A tumorkeletkezés számos lépése a keratinocitákban megjelenő p53 mutációktól a makroszkóposan észlelhető daganat kialakulásáig jól ismert mindkét non-melanoma bőrrák esetén (11, 12). A basalioma és a spinalioma kialakulása azonban nem pontosan ugyanazokon a lépéseken keresztül valósul meg. A két tumor közötti különbséget az a klinikai adat is jelzi, hogy a basalioma köztes alak, precancerosus elváltozás nélkül jelenik meg a bőrön, míg a spinalioma esetén csaknem mindig megtalálhatóak az előlakként szereplő solaris keratosisek. A klinikai különbségeknek bizonyára magyarázata, hogy a basaliomák kialakulásáért a p53 mellett más tumorsuppresszor gének szerepe is ismertté

Ország	Szélességi kör	Férfi/Nő	Közlés
Észak-Humberside, U.K.	57° Észak	38,8/37,7	1978 30 0 0
Stockholm, Svédország	59° Észak	48,8/44,4	1980 31 8 8
NH, VT, USA	45° Észak	159/87	1980 32 8 8
Dél-Wales, U.K.	48° Észak	137.7	1989 33 1 1
Geraldton, Ausztrália	18° Dél	1335/817	1987 34 0 0
Eindhoven, Hollandia	48° Észak	53/38	1988 35 7 7
USA átlag		485/253	1994 7 2 2

1. táblázat

A non-melanoma bőrrákok gyakorisága égvövi és országonkénti megoszlásban





1. ábra

A hajás fejbőr és az arc extrém nagyméretű basalioma, amely a jobb orbitát is involválja

vált. Genetikai analízis és kromoszóma térképezés igazolta Gorlin-Goltz szindrómás betegeknél, hogy a *Drosophila* patched gén humán homológia a 9q kromoszómán allélvesztéssel, vagy pontmutációval inaktiválódott, így a tumorok kialakulásáért felelős (13). A gén humán megfelelőjét, a PTCH gént is azonosították, amely a hedgehog szignáltranszdukciós útvonal egy ismert tumorszuppresszor génje. Ennek, és az útvonal más géneinek mutációját sporadikus basaliomák esetében is igazolták (14).

Más karcinogén anyagok szintén részt vesznek a basalioma kialakításában.

Arzén a szerves trivalens formájában gyakran használták, mint gyógyszer korábbi századokban. Ma az ivóvíz bizonyos területeken tartalmazhatja nagyobb mennyiségben. Krónikus arzén-expozíció multiplex szuperficiális basaliomákat okoz, általában évtizedekkel később. Röntgensugárzás, amely szintén korábban gyakran volt használatos betegségek kezelésében, ma már igazoltan szintén felelős basaliomák kialakításáért. Akut vagy krónikus radioderma jelentősen növeli a basalioma kialakulásának esélyeit. Manapság egyre növekvő mennyiségű bizonyíték van a PUVA-kezelés basalioma kialakulását növelő hatására (15-17), azonban ilyen irányban további vizsgálatok és adatgyűjtés szükségesek.

Azok a mechanizmusok, amelyek vesetranszplantált be-



2. ábra

Idős férfibeteg hátán észlelt nagyméretű basaliomák, különösen nagyméretű tumor a bal vállon

tegeknél kialakuló basalioma immunológiai történéseit dolgozzák fel, ma még nem teljesen ismertek. Elképzelhető, hogy a humán papilloma vírus és a p53 szerepe is jelentős (18).

Más krónikus bőrfolyamatok esetén is észlelhetők basaliomák, mint pl. az ismétlődő, nehezen gyógyuló sebek, lábszárfekély (19), ill. égési sérülések krónikus sebeiben kialakuló tumorok.

#### A basalioma kezelése

Minden malignus daganat kezelésénél elsődleges szempont a tumormentesség elérése. Ez a cél a basalioma esetében négy alapvető módon is elérhető: az eltávolítás teljességének kontrolljával végzett sebészi excíziók, ilyen kontroll nélküli eszközös szövetdestrukciós eljárások, radioterápia, ill. konzervatív kezelési eljárások. A sebészi ellátás jelentheti egyrészt a tumor *in toto* eltávolítását egyszerű sebészi excízióval, vagy a tumor kimetszését szoros szövettani verifikáció mellett (Mohs' surgery).

Minden más szóba jövő lehetőség a fentiekén kívül különböző módon elért szövetdestrukción alapul, közös jellemzőjük, hogy az eltávolítás ép szövetekig terjedő volta nincsen igazolva. Ezen okból tehát alapvetően tekinthető, hogy a sebészi megoldások előnyt élveznek az egyéb lehetséges megoldásokkal szemben.

#### 1. Sebészi megoldások:

A sebészi ellátás a basaliománál részben a tumor megfelelő, de általában min. 3-5 mm biztonsági szegéllyel történő kimetszéséből és sebzárásból áll. A két lépés természetesen többnyire egy ülésben történik, azonban bizonyos lokalizációk esetén a beavatkozás során a sebzés mikéntjének terve már az első metszés ejtésekor készen kell álljon. A sebzés kivitelezhetősége azonban nem vonhatja maga után a biztos tumormentesség elérését, az utóbbi mindenképpen előnyt élvez a sebzésra vonatkozó megfontolásokkal szemben.





3. ábra

Gorlin-Goltz syndroma miatt kezelt betegünk hátán észlelhetőek nagy számban főként superficialis basaliomák



4. ábra

Idős nőbeteg arcán igen nagy számban észlelt különböző klinikai formájú basaliomák

#### *Egyszerű excisio:*

A leggyakoribb és elterjedtebb megoldás az egyszerű bábérlevél alakú kimetszés. Mind a mai napig ez az első választás a legtöbb basalioma esetén. Mint minden sebészi beavatkozás, az egyszerű kimetszés is alapvető sebészi képességeket és gondos tervezést igényel. A metszés vonalának vezetése természetesen az adott anatómiai régiótól függő irányban, megfelelő biztonsági szegély ráhagyásával kell történnjen. A biztonsági zóna még a szövetzárás szempontjából kedvezőtlen, feszes régiókban is minimálisan 3 mm a környező ép szövetek irányában. Lazább struktúrájú testtájakon, ahol jelentős feszülés nélkül zárható a seb, ennél nagyobb, minimum fél cm-es biztonsági zóna fogalmazható meg kívánalomként. A biztonsági zóna szerepe kitüntetett, mivel ez látszólag felesleges bőr eltávolítása olyan testtájon, ahol amúgy is szűkösek a sebzés viszonyai, tehát nyomtatékosan le kell szögeznünk, hogy ennek kárára nem lehet a sebészi zárás miatt kompromisszumot kötni. Már a kimetszés vonalának tervezésénél érvényesíteni kell ezt az elvet, amennyiben a biztonsági zóna nem tartható, akkor a sebzés halasztása, ill. olyan sebészi technika választandó, amely mellett kompromisszumra nem kerül sor.

Az egyszerű sebészi excízió az esetek többségében megoldást nyújt. A napi gyakorlatban azonban mégis észlelünk nehézségeket, főként az alábbi két ok miatt: egyrészt a

basaliomát gyakran nagyméretű tumor formájában észleljük, másrészt az esetek jelentős részében a napfény expozíciónak leginkább kitett bőrfelületeken jelentkeznek, ahol az anatómiai viszonyok a sebzéshez többnyire kedvezőtlenek. A tumor mérete természetesen soha nem önmagában tekinthető nagyknak, hanem az adott anatómiai régió szöveti feszülését tekintve kell ezt megítélnünk. Az orron egy 5 mm-es elváltozás is nagyméretűnek tekinthető, míg a hát felső részén 5 cm elváltozás utáni hiatus is könnyedén zárható. A hajás fejbőr és az arc jelent ilyen szempontból különösen nagy problémát a szöveti feszülés miatt.

Ezen a ponton talán nem árt még egyszer hangsúlyozni, hogy semmilyen zárás kedvéért nem engedhető biztonsági zónának a csökkentése, megkockáztatva egy esetleges nem in toto kimetszést. Hiszen ebben az esetben az ismételt műtét elkerülhetetlen, plusz pszichés és fizikai terhet jelent a beteg számára, amely minden esetben elkerülhetetlen, hiszen a benntmaradt daganatsejtek recidívája teljes bizonyossággal várható. Ezen második műtét etikai szempontból is kérdést vet fel, azonban a pénzügyi következményei egyértelműek.

#### *Mohs' surgery*

A technika klasszikus változatban 1941-ben F. Mohs által leírt módszerrel ma már nem használatos. Jelenleg az eljárást inkább betűszó jellege alapján használjuk:



- M: mikroszkóposan,  
 O: orientált,  
 H: hisztopathológiával járó,  
 S: sebészi technika.

A korai technikánál cink-klorid pasztát alkalmaztak, a tumorra fixáló ágensként, amit a tumor eltávolítása követett. A topográfia pontos térképezése után mikroszkópos vizsgálat következett, és amennyiben a tumorszövet maradványai voltak sejthetők kimetszés síkjában, akkor további metszések történtek. Jelenleg a továbbfejlesztett változat az ún. friss szövetechnika (Fresh Tissue Technique) teljes egészében átvette a gyakorlatban a helyét. Ennek oka elsődlegesen, hogy itt nincsen fájdalmas fixálás, azonban a tumoreltávolítás biztonsága ugyanolyan magas szinten biztosítható.

A tumor eltávolítása manapság helyi érzéstelenítésben történik, a tumor vélhető határait követve, szigorúan ügyelve a tumorrészek pontos helyzetének utánkövethető módon történő dokumentálására. Az eltávolított tumorból gyakorlatilag a betegágy mellett fagyasztott metszetek készülnek a tumor alapjával tangenciális síkban. Ezek a metszetek hematoxylin-eosin festés után rögtön vizsgálhatóak és amennyiben tumor-reziduum észlelhető, a megfelelő származási hely azonosítását követően további sebészi kimetszések történnek.

Ez a technika tökéletes tumorentességet biztosíthat, szövetkímélő módon, elfogadható gyorsasággal és kiemelkedő költséghatékonysággal. Ezt követően sebzésre, rekonstrukcióra számos lehetőség kínálkozik az azonnali plasztikai zárástól a per secundam gyógyulásig.

Mely esetekben használunk Mohs' technikát első választásként:

- Recidiváló, vagy korábban szövettanilag is igazoltan non in toto kimetszett basaliomák.
- Első alkalommal ellátott tumorok, amennyiben a tumor klinikai típusa infiltratív, multifokális, sclerotizáló, vagy agresszív növekedést mutató basalioma.
- Első alkalommal történő ellátás bizonyos lokalizációkban, mint pl. az arc H-zónája, ill. az embrionális záródási vonalak mentén.
- Nagyméretű tumorok az arcon bármely lokalizáció esetén.

Ezek a vázolt esetek jelentik a legtöbb problémát a konvencionális excisiók esetén a megnövekedett recidíva hajlam és esztétikai szempontok miatt.

## II. Tumordestrukción technikák szövettani vertifikáció után

### Cyrotérápia

További egyszerűen alkalmazható alternatíva a sebészi el látáshoz képest, a folyékony nitrogénnel való tumorroncsolás. Tumorok kezeléséhez elengedhetetlen, speciális applikátor a Cryogun használata. Általában ezt a beavatkozást érzéstelenítés nélkül végezzük, ami jelentős előnyt jelent a gyógyszerallergiával bíró páciensek számára. Az elektrocoagulatiohoz hasonlóan azonban ez a módszer is

csak körültekintően használható. A gyakorlat számára leginkább kívánatos, hogy csupán felületes, kisméretű elváltozásokat kezeljünk, az elengedhetetlen szövettani vizsgálat nélkül.

Mindkét módszer azonban kozmetikai szempontból elmarad a kimetszéstől, amelyet szintén számításba kell venni. A per secundam sebgyógyulás heg formálásával jár, amely önmagában fakultatív precancerosis.

### Electrocoagulatio-excochleatio

Nagyfrekvenciás áram használata szövetdestrukcióra különböző folyamatok kezelésére egyre nagyobb népszerűségnek örvend az egyszerű elvégezhetősége miatt. Esetenként az eljárást a nagyobb tumorrészek excochleatióval is kombinálhatjuk. A beavatkozás helyi érzéstelenítésben csaknem minden rendelőben elvégezhető, emellett a sebgyógyulás menedzselése nem kíván sebészi jártasságot, illetve szövetrekonstrukciós technikák ismeretét. Ilyen eltávolításkor a sebzés szükségtelen, per secundam sebgyógyítást végzünk. Ezen ok miatt érthető a technika kisebb praxisokban is terjedő népszerűsége. Észre kell azonban vegyük ezen eljárás nyilvánvaló korlátait is. Pusztán kisméretű, főként szuperficiális elváltozások javasoltak ilyen módon kezelni. Természetesen punch-biopszia végzése elengedhetetlen minden elváltozásból, szövettani vizsgálat céljára. A módszer nyilvánvaló legnagyobb hátránya a sebgyógyulás esetleges zavarai mellett, hogy hisztopatológiailag nem áll rendelkezésünkre adat a tumoreltávolítás teljességére vonatkozóan. Megfelelő gyakorlattal azonban ez a módszer nem tekinthető jelentősen csökkent értékűnek sebészi megoldással szemben.

### Chemosurgery

A chemosurgery a Mohs'-féle technika egyszerűsített változata. A tumor helyi érzéstelenítésben történő excochleatióját végezzük Volkmann kanállal, majd a sebalapot 40%-os cink-klorid oldattal ecseteljük (20). A szövettani vizsgálat ily módon igazolja a klinikai diagnózist, másrészt a kémiai coagulatio egy, az eltávolítás síkja alá is terjedő nekrozist okoz a daganat alapján lévő tumorsejtek kiirtására. A technika kedvező kozmetikai eredményt ad csontos vagy porcos alap felett lévő basaliomáknál, tehát elsősorban az orron és a hajjas fejbőrön.

## III. Radiotherápia:

Ionizáló sugárzás használata különböző rosszindulatú folyamatokban jelentősen csökkent az utóbbi évtizedekben. Részben mivel egyéb terápiás lehetőségek nyíltak, részben mivel mostanra nyilvánvalóvá vált a hosszabb távú mellékhatásai az ionizáló sugárzással végzett kezelésnek. Mára eljutottunk odáig, hogy elegendő ismeret gyűlt fel a haszon/kockázat objektív mérlegelésével történő kezelés-választásnak.

A fenti bevezető mellett azonban leszögezendő, hogy a radiotherápia mind a mai napig elengedhetetlen része terápiás arsenálunknak. Az indikáció helyes megválasz-



tásával nagyon kedvező eredménnyel használható. Olyan esetekben, amikor a beteg általános állapota sebészi beavatkozást nem tesz lehetővé, ha a tumor szemén, szemhéjon, az orron, fülön vagy egyéb, műtétileg nehezen megoldható területen jelentkezik, ill. a sebészi beavatkozásnak egyéb kontraindikációja jelentkezik. Néha a betegek maguk is előnyben részesítik a radiotherapiát a kisebb megterhelés és az esetenként sebészi eredménynél kedvezőbb kozmetikai eredmény miatt. Az általában használatos módszer a lágy röntgensugár, amelyet mind a mai napig a tradicionális Dermopan vagy RT 100 készülékkel végezzük, amely állítható feszültség és szűrő alkalmazásával használható. A maximális szövetmélység még 30-60 kW esetén is meglehetősen felületese. A terápiás terv nagyon körültekintően kell megszülessen a szövődmények elkerülésére. Általában kis frakciók, 3-5 Gray alkalmanként, alkalmazhatóak maximális 50-60 Gray dózisig.

#### IV. Citosztatikus szerek és biológiai válaszmódosítók:

A basalioma kezelésében az lokális citosztatikumként az 5-fluorouracil használatos.

Alkalmazása nagy körültekintést igényel, hiszen a nem kellő terápiás válasz mellett komoly mellékhatások is jelentkezhetnek. Látszólagos egyszerűsége ellenére ez a megoldás csak utolsó esélyként alkalmazható, olyankor, amikor minden más egyéb terápiás lehetőség kimerült. A kenőcs felszívódásának képessége miatt a tumorellenes hatás ilyenkor is meglehetősen korlátozott; csupán superficialis basaliomák esetén várható eredmény. Intrafokális interferon alfa2a vagy alfa2b-vel szintén rendelkezésre állnak klinikai adatok. Szelektált esetekben alkalmazva az effektivitás akár 86%-os is volt (21, 22).

Új terápiás lehetőségként nyílt mód imiquimod lokális alkalmazására, szintén felületese daganatok esetén (23, 24).

#### Fotodinámiaiás terápia

Fotodinámiaiás terápia ma már szintén elérhető alternatíva a sebészi eltávolítás számára, bizonyos esetekben. Ennek az elve egy fotoszenzítáló ágens bejuttatása a szövetekbe, amely relatíve szelektíven szívódik fel és távolodik a tumorokban. Megfelelő hullámhosszú fénnel való besugárzásakor a festék elektronjai ezt elnyelve excitált állapotba kerülnek, majd az energiájukat a környező oxigénnek leadva, magas reaktivitású szabad oxigéngyökök keletkeznek. Ezek az oxigéngyökök bírnak azután citosztatikus hatással a membránokon, a kis ereken fejtve ki hatásukat. Jelenleg használatosak a hematoporfirin derivatívumok, photofrin2, vagy az 5 aminolevulin sav. A legoptimálisabb besugárzás lézertényforrásból, 630 manométeren történik ezen festékek esetén.

#### A basalioma kezelésének megfontolásai

Az első ellátásnál való megfelelő eltávolítási módszer kiválasztása döntő a folyamat lefolyására nézve. A terápiás

protokollok országról országra változnak (25, 26). Közös elvként azonban mindenképpen megjelenik a „Salus aegroti suprema lex esto” elvárás.

Ez természetesen csak pontos diagnózis és korrekt ellátás esetén érhető el. A basaliomáknál felmerülő problémák általában a fenti kép alapvető feltétel egyikének nem teljesüléséből adódnak. Ezen a ponton nem érdektelen minden nem in toto sebészi megoldás esetén az előzetes szövettani verifikáció jelentőségét ismételten hangsúlyozni a diagnosztikai tévedések kizárására.

A diagnosztikus tévedések nagyon sokfélék lehetnek. Talán a legnagyobb kockázatot mégis az jelenti, hogy egy melanoma malignumot basaliomaként diagnosztizálunk és látunk el, hiszen a két kimetszés biztonsági zóna szempontjából nagyban eltér. A gyakrabban látott tévedés szerencsére ennek a fordítottja, amikor egy pigmentált basaliomát melanomaként diagnosztizálunk. Ezzel együtt azonban tudnivaló, hogy elvéve ugyan, de észlelünk melanomát is meglepően kevés pigmenttel, ami a felismerést megnehezítheti.

Természetesen a pigmentált elváltozások dermatoszkópos értékelése elengedhetetlen, azonban olyan ritka esetekben, amikor a melanociter eredet még így sem dönthető el, a folyamatot a súlyosabb diagnózisnak, a melanomának megfelelően kell kezelni.

Az ellátással kapcsolatos hibák a basalioma klinikai formáiból erednek a leggyakrabban. A fentebb vázolt ritka, de sok problémát okozó alakok mellett az egyéb alakok esetén is jelentkezhet az eltávolítás után recidíva (27). A recidíva arányok ismerete szintén a gondos mérlegelés szempontja kell legyen az eltávolítás módjának megítélésében. A fentebb vázolt terápiás lehetőségek elég nagy szórást mutatnak a recidíva arány tekintetében, hiszen az értékek 1 és 10% közötti tartományban mozognak. Az 1%-os recidívaarányt gyakorlott operátor által végzett Mohs' surgery esetén lehet elérni, míg a sebészi excisio képviseli a spektrum másik végét a maga 10% fölötti recidíva arányával. A cryoterápia 7,5%, az electrocoagulatio 7,7%, míg a radioterápia 8,7%-os recidíva arányt mutat (28, 29). A sebészi eltávolítás kiújulási aránya természetesen függ a műtétet végző orvos jártasságától, egyben jelzi a korábban vázolt biztonsági zóna méretezésének fontosságát. Ezen adatok tükrében bizonyos tumoroknál akár felül is bírálhatnánk a sebészi excisio prioritását cryoterápia vagy az electrocoagulatióval szemben, mégis csupán felületese elváltozások esetén javasoljuk a fenti megoldásokat. Azokban az esetekben tehát, amikor a tumormentesség elérése a legfontosabb szempont, egyértelműen a Mohs'-féle technika a választás. Ez még az ún. klinikailag agresszíven viselkedő basalioma esetén is a legbiztosabb gyógyulást nyújtja.

Recidíváló, vagy igazoltan non in toto eltávolított basalioma, 2 cm fölötti mérettel bíró tumor, vagy az embrionális záródási vonalak mentén kialakult basalioma megoldására egyértelműen a Mohs'-technika ajánlott. Ezzel a módszerrel még a recidíváló basaliomák esetén is 95% fölötti gyógyulási arányt lehet elérni. Az elsődleges basalioma



mák sebészi szempontból indifferens lokalizációban egyforma hatékonysággal kezelhetőek electrocoagulatioval, cryoterápiával vagy egyszerű sebészi kimetszéssel. A nem sebészi eltávolítások elsődlegesen a sebészi eljárások kivitelezhetetlensége esetén merülnek fel. A kivitelezhetetlenség oka lehet a beteg életkora, általános állapota, egyéb társuló betegség, anesztetikumok iránti túlérzékenységek, vagy megfelelő kooperáció hiánya.

#### IRODALOM

1. *Armstrong B. K., Kricger A.*: The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of Photochemistry & Photobiology. B. - Biology* (2001) 63, 8-18.
2. *Dobozay A., Morvay M.*: Metastázáló basal sejtes carcinoma. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1990) 66, 153-57.
3. *Bánfalvi T., Gilde K., Orosz Z., Farkas E.*: Basalioma-metastasis? *Magyar onkológia* (1997) 41, 149-51.
4. *Anthony M. L.*: Surgical treatment of nonmelanoma skin cancer. *AORN Journal* (2000) 71, 552-4, 56-8, 60-4.
5. *Somlai B., Hársing J.*: A pigmentált basalioma dermatoszkópos jellemzői. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2001) 77, 261-64.
6. *Sloane J. P.*: The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br. J. Dermatol.* (1976) 96, 127-32.
7. *Miller D. L., Weinstock M. A.*: Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1994) 30, 774-8.
8. *Brash D. E., Ziegler A., Jonason A. S., Simon J. A., Kunala S., Leffell D. J.*: Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings* (1996) 1, 136-42.
9. *Rady P., Scinicariello F., Wagner R. F., Jr., Tyring S. K.*: p53 mutations in basal cell carcinomas. *Cancer Res.* (1992) 52, 3804-06.
10. *Brash D. E., Rudolph J. A., Simon J. A., Lin A., McKenna G. J., Baden H. P., Halperin A. J., Ponten J.*: A role for sunlight in skin cancer.
11. *Wikonkal N. M., Brash D. E.*: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J. Investig Dermatol Symp. Proc.* (1999) 4, 6-10.
12. *Zhang W., Remenyik E., Zelterman D., Brash D. E., Wikonkal N. M.*: Escaping the stem cell compartment: sustained UVB exposure allows p53-mutant keratinocytes to colonize adjacent epidermal proliferating units without incurring additional mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2001) 98, 13948-53.
13. *Gailani M. R., Bale S. J., Leffell D. J., DiGiovanna J. J., Peck G. L., Poliak S. Drum, M. A., Pastakia B., McBride O. W., Kase R. et al.*: Developmental defects in Golin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell.* (1992) 69, 111-7.
14. *Gailani M. R., Staghle-Backdahl M., Leffell D. J., Glynn M., Zaphiropoulos P. G., Pressmann C., Unden A. B., Dean M., Brash D. E., Bale A. E., Toftgard R.*: The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat. Genet.* (1996) 14, 78-81.
15. *Wolff K.*: Should PUVA be abandoned? *New England Journal of Medicine* (1997) 336, 1090-1.
16. *Nataraj A. J., Black H. S., Ananthaswamy H. N.*: Signature p53 mutation at DNA cross-linking sites in 8-methoxypsoralen and ultraviolet A (PUVA)-induced murine skin cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1996) 93, 7961-5.
17. *McKenna K. E., Paterson C. C., Handley J., McGinn S., Allen G.*: Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br. J. Dermatol.* (1996) 134, 639-42.
18. *McGregor J. M., Farthing A., Crook T., Yu C. C., Dublin E. A., Levison D. A., MacDONald D. M.*: Posttransplant skin cancer: a possible role for p53 gene mutation but not for oncogenic human papillomaviruses. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1994) 30, 701-06.
19. *Bodroγκőzy C., Podányi B.*: Lábszárfekély talaján kialakult Carcinoma basocellulare. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1992) 68, 221-25.
20. *Podányi B., Simola M., Nagy K., Backhausz C., Bodroγκőzy C.*: Kémiai sebészeti eljárás a basaliomák kezelésében 15 év tapasztalata alapján. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1998) 74, 197-200.
21. *Cornell R. C., Greenway H. T., Tucker S. B., Edwards L., Ashworth S., Vance J. C., Tanner D. J., Taylor E. L., Smiles K. A., Peets E. A.*: Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1990) 23, 694-700.
22. *Alpsoy E., Yilmaz E., Basaran E., Yazar S.*: Comparison of the effects of intralesional interferon alfa-2a, 2b and the combination of 2a and 2b in the treatment of basal cell carcinoma. *Journal of Dermatology.* (1996) 23, 394-6.
23. *Beutner K. R., Geisse J. K., Helman D., Fox T. L., Ginkel A., Owens M. L.*: Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *Journal of the American Academy of Dermatology* (1999) 41, 1002-7.
24. *Kagy M. K., Amonette R.*: The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatologic Surgery* (2000) 26, 577-8; discussion 78-9.
25. <http://cchs-dl.slis.ua.edu/clinical/oncology/skin/basalcellcarcinoma.html>.
26. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/skin/healthprofessional/>
27. *Gilde K., Somlai B.*: A basalioma recidíva lehetséges okai 80 esetünk elemzése alapján. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1992) 68, 207-14.
28. *Rowe D. E., Carroll R. J., Day Jr. C. L.*: Long-Term Recurrence Rates in Previously Untreated (Primary) Basal Cell Carcinoma: Implications for Patient Follow-Up. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* (1989) 15, 315-28.
29. *Reyman F.*: Basal Cell Carcinoma of the skin Recurrence Rate after Different Types of Treatment. *Dermatologica* (1980) 161, 217-26.
30. *Ko C. B., Walton S., Keczek K., Bla B.*: The emerging epidemic of cancer. *Br. J. Dermatol.* (1994) 130, 269-72.
31. *Wallberg P., Skog E.*: The incidence of basal cell carcinoma in an area of Stockholm County during the period 1971-1980. *Acta Derm. Venerol.* (1991) 71, 134-7.
32. *Serrano H., Scotto J., Shornick G., Fears T. R., Greenberg E. R.*: Incidence of nonmelanoma skin cancer in New Hampshire and Vermont. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1991) 24, 574-9.
33. *Roberts D. L.*: Incidence of non-melanoma skin cancer in West Glamorgan, South Wales. *Br. J. Dermatol.* (1990) 122, 399-403.
34. *Kricger A., English D. R., Randell P. L., Heenan P. J., Clay C. D., Delaney T. A., Armstrong B. K.*: Skin cancer in Geraldton, Western Australia: a survey of incidence and prevalence. *Med. J. Aust.* (1990) 152, 399-407.
35. *Coebergh J. W., Neumann H. A., Vrints L. W., van der Heijden L., Meijer W. J., Verhagen-Teulings M. T.*: Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. *Br. J. Dermatol.* (1991) 125, 353-9.



*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)*

## **A dermatitis herpetiformis patogenezise Pathogenesis of dermatitis herpetiformis**

SÁRDY MIKLÓS DR.

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*A szerző a jelen irodalmi áttekintő munkájában a dermatitis herpetiformis patogenezisét írja le és elemzi az elmúlt néhány évben egyre nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló kísérletes adatok tükrében. Ennek során vázolja a dermatitis herpetiformis hajlamossító tényezőit, kiváltó faktorait, és részletezi azokat a kóreltani lépéseket, melyek végül a bőrtünetek kialakulásához vezetnek.*

**Kulcsszavak:**  
**dermatitis herpetiformis - coeliakia -  
transzglutamináz**

*Rövidítések:* DH: dermatitis herpetiformis; EMA: endomysium antitest; GSzB: gluténszenzitív betegség; TG: transzglutamináz; TGk: keratinocita (1-es típusú) transzglutamináz; TGc: szöveti (celluláris, 2-es típusú) transzglutamináz; TGe: epidermalis (3-as típusú) transzglutamináz; TGx: 5-ös típusú transzglutamináz.

A dermatitis herpetiformis (DH) ritka (prevalenciája kb. 1:2500-10 000 között mozog), hevesen viszkető, polymorf klinikai képet, sokszor vesiculo-bullosus jelenségeket mutató bőrbetegség, melyet először Louis Adolphus Duhring (1845-1913) írt le 1884-ben (1). Duhring a DH-t tisztán dermatológiai eredetűnek vélte, és ma már tudjuk, hogy többféle kórképet nevezett így, mert annak idején a bullosus bőrbetegségeket még nem tudták biztonsággal elkülöníteni egymástól. Civatte és Costello munkáiból azonban hamarosan kiderült, hogy a bullaképződés szintje, ill. a szulfonamidokra adott javulás elkülönít egymástól bizonyos entitásokat, főleg a pemphigus csoportot és a DH-t (2, 3). Marks és mtsai 1966-ban felfedezték, hogy coeliakiára jellemző vékonybél-elváltozások találhatók DH-ban (4), így hamarosan igazolták, hogy a DH egy nagyobb betegségecsoport, a glutén-szenzitív betegség (GSzB) egyik formája (5-7). Ide tartozik még a coeliakia is, mely olyannyira gyakori krónikus vékonybél kórkép, hogy lappangó formáit is figyelembe véve népbetegségnek számít: prevalenciája 1:100-300 között mozog Európában (8), s nagy valószínűséggel hazánkban is, valamint Sárdy és mtsai, még nem publikált megfigyelés (9). A DH mai definíciója és így a többi immunbullosistól való elkülöníthetősége azonban csak akkor született meg, amikor Dick és mtsai (10), valamint van der Meer és mtsai (11) leírták az immunglobulinok jelenlétét a bélben, ill. a bőrben. Később Kárpáti és mtsai igazolták a jejunalis IgA specifikus voltát (12). Az

*In this work, the author reviews the pathogenesis of dermatitis herpetiformis analysing the experimental data which have significantly grown for the last few years. The predisposing and inducing factors are summarised as well as the pathophysiological steps leading to the development of skin symptoms detailed.*

### **SUMMARY**

**Key words:**  
**dermatitis herpetiformis - coeliac disease -  
transglutaminase**

immunglobulinok kicsapódásának ultrastrukturális helyét is meghatározták mind a bélben, mind a bőrben (13-16). Mivel azonban a DH-os betegek szérumában nincsenek immunhisztokémiai módszerekkel detektálható bőrstruktúra-ellenes antitestek (10), és az IgA nem is eluálható a bőrből olyan hagyományos biokémiai módszerekkel, melyekkel az immunkomplexek általában kivonhatók (17-19), csak mintegy két évvel ezelőtt – a coeliakia autoantigénjének (szöveti vagy celluláris transzglutamináz, TGc) azonosítása után (20, 21) – tudtuk a DH autoantigénjét, az epidermalis transzglutaminázt (TGe), identifikálni (22).

Az autoantigének identifikálása azonban jelentős lendületet adott a GSzB kutatásának, melybe immár a TG-kutatók is bekapcsolódtak. Ennek köszönhetően egy óriási lépéssel közelebb kerültünk a DH patogenezisének megfejtéséhez is, noha még számos homályos részlet vár felderítésre. A jelen munka a DH patogenezis kutatás pillanatnyi állását foglalja össze, előrevetítve a jövőbeli teendőket is.

### **A DH patogenezisének összetevői**

A DH kialakulásában eddigi tudásunk szerint legalább három fő tényező játszik döntő szerepet: genetikai fogékonyság, gluténfogyasztás és kóros immun-, ill. autoimmun folyamatok. A következőkben e három összetevőt fogom részletezni.



## 1. A DH genetikája

Hogy pontosan mely gének hajlamosítanak DH-ra, még nem teljesen ismert, az azonban már bizonyos, hogy egyes HLA- és non-HLA gének nélkül DH nem alakul ki. A GSzB különböző formáért (coeliakia és DH) felelős gének jelen ismereteink szerint nagy valószínűséggel azonosak, ezt támasztja alá egyrészt az a tény, hogy monozygota ikrekben coeliakia és DH párhuzamosan is kialakulhat (23-25), másrészt a két kórkép közötti genetikai különbséget feltáró kutatások sem zárultak eddig pozitív eredménnyel (26). Ezért a továbbiakban a két kórformát GSzB néven együttesen említem.

A GSzB-re való hajlam (de nem maga a betegség!) autoszomális recesszíven öröklődik (27). Hogy mely non-HLA gének játszanak ebben döntő szerepet, az még csak részlegesen ismert, az azonban már bizonyítást nyert, hogy a HLA gének közül több mint 90%-ban a HLA-DQA1\*0501, DQB1\*02 (ezek az allélok kódolják a II. osztályú, heterodimer, szerológiai módszerekkel HLA-DQ2-nek bizonyuló molekulát), a többi esetben pedig a HLA-DQA1\*03, DQB1\*0302 allélok felelősek (ez utóbbiak a DQ8 molekulát kódolják) (28).

A fentiek értelmében GSzB fennállása kizárható mindenki, aki HLA-DQ2 és -DQ8 negatív, azonban a hordozó egyének csak a hajlamot hordozzák, nem lesznek feltétlenül betegek. Hogy mitől függ, ki betegszik meg, s ki marad (glutén-fogyasztás ellenére is) egészséges, jelenleg még nem ismert. Az azonban bizonyos, hogy a DH-ban szenvedő betegek elsőfokú rokonai között kb. 10% a GSzB előfordulása, s ebből a rokonok 42%-ában DH-t, 58%-ában coeliakiát diagnosztizálnak (29).

## 2. A glutén, az ártalmas fehérje komplex

Az 1920-as évekig a coeliakiát nem tudták effektíven kezelni, míg fel nem merült, hogy keményítő-érzékenység lenne az oka, s ezt követően hús-tej-banán, ill. gyümölcszöldség diéta mellett gyógyíthatóvá vált. Nem sokkal később (1932) a holland gyermekgyógyász, *Dicke*, igazolta a glutén kóros szerepét (30).

A glutén (vagy magyarul siker) a gabonafélék szemtermésében jelenlévő fehérje komplex, mely a nedves liszt (csiriz) ragadós tulajdonságáért, a tészta rugalmasságáért és nyújthatóságáért felelős. Növényélettani szempontból tartalék tápanyagnak tekinthető, mely a csírázás során nitrogén forrásul szolgál a gabona embrió számára. Oldékonyság szerint alapvetően két csoportra osztható: prolaminokra és gluteninekre. A glutén szenzitivitásért felelős prolaminok leginkább 70%-os etanolban oldódnak, azonban a két frakció ilyen egyszerűen sajnos nem választható szét tökéletesen. Csak a búza, a rozs és az árpa prolaminjai (azaz a gliadinok, a szekalinok és a hordeinek) toxikusak a coeliakiás betegekre, és abban különböznek a többi gabonaféle prolaminjaitól, hogy igen magas a glutamin (>32 mol%), a prolin (>15 mol%) és a hidrofób aminosav tartalmuk (kb. 19 mol%, főleg fenilalanin (31)). A zab, a rizs, a kukorica és a köles prolaminjai ezzel szemben ártalmatlanok (amennyiben a termesztés és feldolgozás során nem kontaminálódnak egyéb gabonafélékkel). A toxi-

kus komplexekben található prolamin polipeptidek önmagukban is kóros reakcióhoz vezethetnek, toxicitásuk azonban jelentős mértékben fokozódik, ha bizonyos glutamin oldalláncokat valamely TG enzim deamidál (ld. 3.1.). Emellett nagyon fontosnak tűnik a fogyasztott glutén mennyisége mellett az első glutén-expozíció ideje is: minél fiatalabb korban kapnak a csecsemők glutént, annál gyakoribb a coeliakia incidenciája (32).

## 3. Immun- és autoimmun folyamatok

A duodenumba, ill. a vékonybélbe jutó glutént a gyomorsav, ill. a bélnedv enzimek modifikálják, de nem tudják hatástalanítani. A glutén magas glutamin-, prolin- és hidrofób aminosav tartalmú polipeptidei felszívódnak, és valószínűleg egyes glutamin oldalláncok deamidációját követően immunválaszt indukálnak. A TGc katalizálta deamidáció és auto-keresztkötés során kifejezetten immunogén, sőt autoimmunogén polipeptidek keletkeznek. Hogy megértjük, miért, ahhoz előbb ismerkedjünk meg a TG enzimcsaláddal!

### 3.1 A transzglutaminázok általában

A TG-k egy hatalmas, univerzális enzimcsalád, melynek tagjai valamennyi pro- és eukaryota sejtben jelen vannak, azaz a baktériumokban, gombákban, növényekben és állatokban is találunk legalább egy izoenzimet. Nagyon szereteázó az élettani szerepük, emlősökben jelenleg kilenc izoenzim ismert, melyek hatféle reakciót képesek katalizálni (33). Annak ellenére, hogy az izoenzimek szekvenciája – főleg a katalitikus centrum körül – erősen konzervált, funkcióik igen eltérőek, sőt az izoenzimek nem mindig tudják egymást helyettesíteni sem. Például a keratino-cyta TG (TGk) mutáció esetén kieső funkcióját nem képes más izoenzim átvenni, így jön létre a lamellaris ichthyosis (34, 35).

A TG-k nevüket Waelsch és mtsaitól kapták, akik a kereszt-kötési reakciót elsőként írták le az 1950-es évek végén (36). Azonban hamarosan kiderült, hogy az első kereszt-kötési reakciót Barkan és Gaspar (37), az első TG-t pedig két magyar biokémikus, *Laki Kálmán* és *Lóránd László*, észlelte. *Laki* és *Lóránd* 1948-ban publikálta azon megfigyelését, hogy a fibrin oldhatatlanságát egy  $Ca^{2+}$ -dependens enzim okozza (38), de csak 1966-ban derült ki, hogy az időközben XIII. véralvadási faktornak (*Laki-Lóránd faktor*) elnevezett fehérje is egy TG izoenzim, mely a fibrin kereszt-kötését katalizálja (39). A TG-k nomenklatúrája az évtizedek során igen bonyolulttá vált. Egyrészt új funkciók felfedezése során új nevet kapott akár egy már ismert enzim is (pl. a G-proteinként is működő TGc-t  $G_{\alpha h}$ -nak nevezték el), másrészt a különböző, egymáshoz hasonló szerkezetű izoenzimeket csak nehezen tudták elkülöníteni. Emiatt számos szinonima született, míg végül a konfúz helyzetet számozással oldották meg úgy, hogy TGM rövidítés jelzi a gént, TG a proteint, és minden emlős izoenzim egy számot kapott, kivéve a XIII. faktort és a TG aktivitást nem mutató erythrocyta band 4.2 fehérjét, melyek megtarthatták eredeti nevüket (1. táblázat). E nomenklatúra előnye még, hogy az újonnan felfedezett tago-



TG izoenzim	XIIIa faktor	TGk	TGc	TGe	TGp	TGx	TGy	TGz	EB4.2
A gén neve	F13A1	TGM1	TGM2	TGM3	TGM4	TGM5	TGM6	TGM7	EPB42
Kromoszomális lokalizáció	6p24-25	14q11.2	20q11-12	20q11	3p21-22	15q15.2	20q11	15q15.2	15q15.2
A gén mérete	~160kb	~14kb	~37kb	~43kb	~35kb	~35kb	~45kb	~26kb	~20kb
Aminosavak száma	731	816	686	692	683	719	706	709	690
az első metionin nélkül	~83	~106	~77	~77	~77	~81	~79	~80	~72
Molekulatömeg (kDa)	Zimogén formában fordul elő, 2 katalitikus a és 2 nem katalitikus b alegység képezi	Zimogén formában fordul elő, proteolitikus aktiválással trimerré alakul (67/33/10 kDa), citoszolikus és membrán-asszociált is lehet	Monomer formában fordul elő, extra- és intracellulárisan is detektálható	Zimogén formában fordul elő, proteolitikus aktiválással dimerré alakul (51/27 kDa), csak citoszolikus fehérje, az 51 kDa része aktív	Monomer formában fordul elő,	Monomer formában fordul elő, 3 alternatív hasítási variánsa ismert	?	?	Monomer formában fordul elő, beépül a membránba
Keresztítő aktivitás	Van	Van	Van	Van	Van	Van	?	Van?	Nincs
GPT hatása a keresztítő aktiválásra	Nincs hatás	Nincs hatás	Gátlás	Gátlás	Gátlás	Gátlás	?	?	-
Ca <sup>2+</sup> -aktiváció	Igen	Igen	Igen	Igen	Igen	Igen	?	Igen?	-
Proteolitikus aktiváció	Igen	Igen	Nem	Igen	Nem	Nem	?	?	-
Jelenlét a bőrben	Igen	Igen	Igen	Igen	Nem	Igen	Nem?	Igen	-
Jelenlét más sejtekben ill. szövetekben, szervekben	Vérplasma, thrombo- és monocyták, macrophagok, hepatocyták, chondrocyták, placenta	Epidermalis és szőrtüsző keratinocyták, el nem szarusodó laphám epithelje, endometrium, pancreas és emlő nagyobb kivezetőcsövei	Szinte mindenütt	Egér: agy, nyelőső, gyomor, lép, vékonybél, herék, vázizom; ember: vese, tüdő, agy, vázizom.	Gyakorlatilag csak a prostata, bár nyálmirigyekben is kimutatható igen kis mennyiségben	Szinte mindenütt	?	Szinte mindenütt	Erythro- és thrombocyták, foetalis máj és vese, felnőtt agy és vese?
Hiányának konzekvenciái emberben	Haemophilia, spontán abortus	Lamellaris ichthyosis	Időskori típusú diabetes fiatalokban (MODY)	Ismeretlen	Ismeretlen	Ismeretlen	Ismeretlen	Ismeretlen	Fokozott erythrocyta fragilitás (spherocytosis, haemolyticus anaemia)



kat könnyű egyértelműen besorolni. Tekintettel azonban arra, hogy a hagyományos nevek a funkcióra is utalnak, és a TG-kutatásban járatlan olvasónak a számok megkülönböztetése nehézségeket okozhat, e munkában a hagyományos neveket használom.

A TG-k katalizálta,  $Ca^{2+}$ -dependens poszttranszlacionális modifikáció a szubsztrát protein bizonyos glutamin oldalláncainak kovalens keresztkötését eredményezi vagy egy primer aminnal vagy egy (saját vagy másik) protein, ill. polipeptid lizinjének oldalláncával ( $NH_3$  felszabadulása közben). Az utóbbi esetben keletkezett kovalens kötést  $\gamma$ -glutamil- $\epsilon$ -lizin izopeptid kötésnek hívjuk, mely fiziológias környezetben a fehérjék irreverzibilis polimerizációjáért felelős, amely pl. az apoptosis, a véralvadás vagy a keratinizáció során elengedhetetlen. Ha azonban aminosoport nem áll rendelkezésre, a TG – szignifikánsan lassabban – vízmolekulával is képes reagálni, ebben az esetben deamidáció történik, és a (fiziológias környezetben) pozitív töltésű glutamin helyén negatív töltésű glutamát keletkezik. Nagy mennyiségű enzim és kevés szubsztrát jelenlétében pedig autokatalízis is létrejöhet, azaz egyes TG izoenzimiek (XIII. faktor, TGc, TGx) keresztköthetik magukat saját vagy más molekulákkal (33, 40).

A bőrben hat TG izoenzim található, öt (TGk TGc, TGe, TGx és TGz) főleg az epidermisben, ill. a bőrfüggelék hámjában, a XIII. véralvadási faktor pedig a dermalis dendritikus sejtekben. A TGk, a TGe és a TGx bizonyosan, a TGc és a TGz valószínűleg szerepet játszik az elszarusodás folyamatában (33, 40).

### 3.2 A TGc tulajdonságai

A TGc (szöveti, celluláris TG, TG2) egy multifunkcionális enzim, mely csaknem valamennyi emlőssejtben és mind extra-, mind pedig intracellulárisan megtalálható (33). Feltételezések szerint szerepet játszik az extracelluláris mátrix stabilizálásában az embrionális fejlődés és a sebgyógyulás során, G-proteinként a hormon receptor szignáltranszdukcióban, a receptor-mediált endocitózisban, a sejtdhézióban, a hámsejtek keratinizációja során a szaruboríték kialakításában és a programozott sejthalálban (41). Ezen funkciói azonban vagy nem specifikusak, vagy más izoenzimiek segítségével kompenzálhatóak, mivel egereknél a TGM2 gén kiütése esetén semmilyen komolyabb makro- vagy mikroszkópos elváltozás nem észlelhető (42, 43). A GSzB szempontjából fontos tény, hogy a TGc a vékonybél epitheliumában és a stromában is kimutatható, GSzB-ben ráadásul az egészségeseknél nagyobb koncentrációban és aktivitásban (44). A GSzB-n kívül azonban számos más betegség kialakulásában is felvetették szerepét (autoimmun hepatitis, SLE, myasthenia gravis, haemolyticus anaemia, bullosus pemphigoid, Goodpasture szindróma, rheumatoid arthritis, amyotrophiás lateralsclerosis, sclerosis multiplex, Crohn betegség, Alzheimer-kór, Huntington chorea, Parkinson-kór, paralysis progressiva supranuclearis, atrophia dentatorubralis-pallidolusialis, atrophia muscularis spinobulbaris, néhány spinocerebellaris ataxia forma, egyes rosszindulatú daganatok, HIV-fertőzés, cataracta, atherosclerosis és az inclu-

siós testecskékkel járó myositis) (45). Többnyire a TGc fokozott keresztkötő aktivitását teszik felelőssé e kórallopok kialakulásáért, a GSzB-ben játszott szerep azonban egészen más.

### 3.3 A TGe tulajdonságai

A TGe egy intracelluláris fehérje, mely a TGk-hoz hasonlóan a keratinocita szaruboríték stabilizálásában játszik szerepet, így a két enzimnek hasonló (részben azonos) szubsztrátjai vannak, pl. a szaruboríték tömegének háromnegyedét adó lorikrin, valamint az elafin, a filaggrin, a keratinok, az involucrin, a cisztatin  $\alpha$ , a „kis prolinban gazdag proteinek”, a dezmozoplakin és a trichohialin (46, 47). A TGe hiányának következményei még nem ismertek. Az epidermisben a TGe expressziója a keratinizációval párhuzamosan fokozódik, azaz nincs jelen a basalis keratinocytákban, de maximális a koncentrációja a stratum granulosumban (22, 40). A szőrtüszőkben is nagy mennyiségben található, innen ered korábbi neve: szőrtüsző TG. A dermisben fiziológiasan nem fordul elő (22, 40). Más szervekben is leírták jelenlétét (pl. vese-, agy- és izomszövet) (22, 48, 49), de részletes szövettani és funkcionális analízis mindmáig nem történt. Működését  $Ca^{2+}$ -ionokon kívül limitált proteolízis is szabályozza kifejezett térszerkezet-változást is okozva, melynek hatására aktivitása a proenzim formákhoz képest 2-3 nagyságrenddel is megnő (50). A  $Ca^{2+}$ -dependencia miatt csak differenciálódásnak indult keratinocytákban tud aktiválódni.

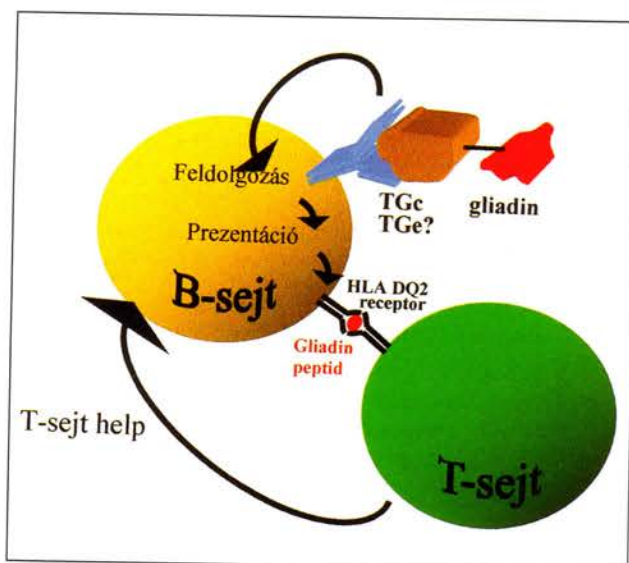
## 4. A DH patogenezeise mai ismereteink szerint

Megfelelő genetikai hajlam és gluténfogyasztás fennállása esetén tehát a glutén ártalmas peptidjei, pl. a búzában lévő gliadinok, felszívódnak a vékonybélben, és eközben a TGc, melynek jelenléte az enterocyták basalis és apicalis felszínén, sőt a lysosomákban is kimutatható, kapcsolatba tud lépni velük (Zimmer KP és mtsai, szóbeli közlés). Fiziológias körülmények között a vékonybél epithelsejtjei között lévő szoros kapcsolat miatt az 500 Da feletti molekulásúlyú polipeptidek, ill. fehérjék nem kerülhetnek a bélhámsejtek megkerülésével a lamina propria (és így a glutén sem). A di- és tripeptidekkel ellentétben a nem tökéletesen hidrolizált polipeptidek nem specifikus transcytosis útján is felszívódásra kerülhetnek, de ekkor a lysosomában bomlanak le több mint 90%-ban. Emiatt az elfogyasztott teljes fehérjemennyiségnek csak töredéke éri el a lamina propriát úgy, hogy immunogén epitópjait megőrizze (51). Viszont csecsemő- és kisgyermekkorban, valamint vélhetőleg egyes gastrointestinalis kórképek (pl. pancreas insufficiencia), metabolikus stress (pl. nagyobb műtéti beavatkozások) és enteritisek (pl. adenovírus, ld. 52 és 53), ill. már fennálló coeliakiás bélváltozások kapcsán a bél barrierfunkciója elégtelenné válhat, ami lehetővé teszi, hogy a fiziológias mértéknél nagyobb arányban jussanak immunogén gliadin polipeptidek a lamina propria (54). Emellett néhány gliadin polipeptid proteáz-rezisztensnek is bizonyult (54). A gliadin magas glutaminprolin- és hidrofób aminosav tartalmú polipeptidjei a TGc



kitűnő szubsztrátjai, és így a glutamin oldalláncok egy részének deamidációját, ill. ezáltal a polipeptidek negatív irányú töltésváltozását követően, mely talán az enterocyták lysosomáinak alacsony pH-jú közegében történik (Zimmer KP és mtsai, szóbeli közlés), immunválaszt indukálnak a genetikailag hajlamos egyéneknél. Azok a bélfalból kimutatható T-sejt klónok, melyek HLA-DQ2 vagy -DQ8 molekulákat hordoznak a felszínükön, s natív gliadin polipeptidekkel reagálnak, csak kis számban vannak jelen, és csak mérsékelten reakcióképesek, mert a natív gliadin csak enyhén immunogén (55). A deamidált gliadin polipeptideket azonban e klónok sokkal hatékonyabban felismerik, mivel a DQ2 és DQ8 molekulák antigénkötő helyei sok pozitív töltésű aminosav gyököt tartalmaznak, így erősen vonzzák a deamidált, azaz negatív töltésűvé vált glutamát gyököket (56, 57), sőt ma már azt is tudjuk, hogy a fenti történések *in vivo* is lejátszódnak (58).

Ez normális esetben még mindig csupán heves immunválaszt eredményezne, azonban a lysosomákban feltételezhetően TGc katalizálta auto-kereszt-kötés is létrejön, melynek során autoimmunogén neoantigének keletkeznek. Ezt a kórfolyamatot feltételezi Sollid és mtsainak hipotézise (1. ábra, 59, 28). A HLA-DQ2 és -DQ8 molekulákat hordozó antigén prezentáló sejtek hatékonyan aktiválják a gliadin-specifikus CD4+ Th-sejteket, melyek gyulladást keltenek, és aktiválják mind a humorális, mind a celluláris immunrendszert. A probléma azonban ott van,



1. ábra

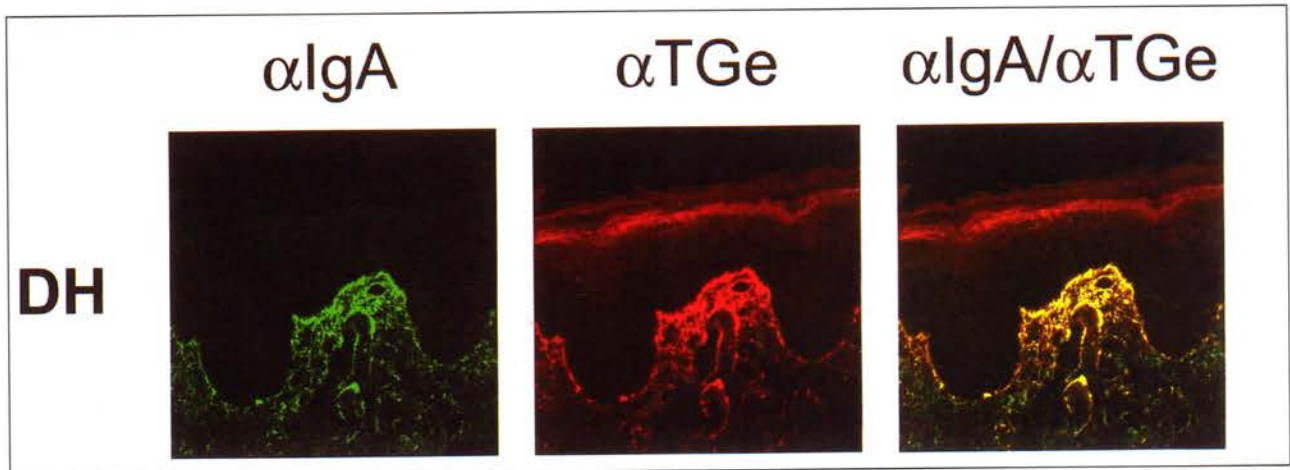
Gliadin-specifikus T-sejt aktiválja a TGc-specifikus B-sejtet (59, módosítva a BMJ Publishing Group engedélyével). TGc-specifikus B-sejtek egészséges egyéneknél nem termelnek antitestet, mert a TGc-specifikus Th-sejteket érése során eliminálja az immunrendszer. Azonban ha a kovalensen kötött TGc-gliadin komplexet TGc-specifikus B-sejt veszi fel, és a TGc mellett a gliadin deamidált epitópjait is prezentálja felszínén a HLA DQ2 (vagy DQ8) molekulák révén, akkor egy gliadin-specifikus Th-sejt is képes TGc-ellenes antitest termelést indukálni (28, 59).

hogy a szolubilis autoantigénnel szembeni tolerancia a CD4+ Th-sejtek szintjén szabályozott, azaz minden szolubilis autoantigénre léteznek specifikus B-sejtek, melyek csak azért inaktívak, mert az ezen autoantigénekre specifikus Th-sejteket az immunrendszer érése során eliminálta a thymusban. A helyzet azonban gyökeresen megváltozik, ha az auto-kereszt-kötési reakció során egy adott gliadin polipeptidhez kovalens kötéssel TGc kötődik. Ekkor ugyanis a TGc-specifikus B-sejtek felszínükön nem csupán TGc-epitópokat, hanem gliadin-epitópokat is prezentálni fognak, azaz természetellenes módon gliadin-specifikus T-sejtek tudnak TGc-specifikus B-sejteket aktiválni, aminek hamarosan TGc-ellenes autoantitest képzés lesz az eredménye. Emellett természetesen a gliadin és a gliadin-TGc neoepitóp komplex ellen irányuló antitest termelés is detektálható (60). Amennyiben azonban a gluténfogyasztás megszűnik, a TGc-ellenes autoimmun válasz is lassan lecseng. Vagyis más autoimmun betegségekkel szemben GSzB-ben hiába van jelen az autoantigén még mindig nagy mennyiségben, a trigger faktor hiányában az autoimmun reakció felfüggesztődik. Hasonló patogenezis figyelhető meg heparin-indukált thrombocytopeniában és thrombosisban is, amelyben a heparin adásának felfüggesztése után a thrombocytá-ellenes autoantitestek titer szintén lecsökken (61).

A B-sejt aktiváció végeredménye mind coeliakiában, mind DH-ban TGc-ellenes IgA antitestek termelése lesz (20, 21), melyek egyrészt kimutathatók a keringésből TGc ELISA-val és EMA-vizsgálattal, másrészt *in vivo* is kötődnek a beteg különböző kötőszövetéhez, pl. a tápcsatorna részeihez, nyirokcsomókhoz, májhoz, vázizom endomysiumhoz (62). Ma már az is bizonyos, hogy az endomysium-, a retikulín- és a jejunum-ellenes antitestek identikusak, és mindhárom a TGc ellen irányul (63, 64).

A fenti immun- és autoimmun folyamatok hatására gyulladás alakul ki a vékonybélben, s ez okozza a GSzB-ben szenvedők enteropathiáját, felszívódási zavarát s a vékonybél-biopsziás mintákban látható, jellegzetes eltéréseket (boholyatrophia, intraepithelialis lymphocytosis, crypta hyperplasia, kóros IgA depozitumok, az IgA-tartalmú és a  $\gamma/\delta$  receptor pozitív intraepithelialis T-sejtek magas száma). Ebben a celluláris immunválasz szerepe kétségtelen, azonban arra a kérdésre, hogy a keringő TGc-ellenes autoantitestek patogén avagy csak marker tényezőknek tekintendők-e, még mindig nem lehet egyértelmű választ adni. Egyrészt ezen autoantitestek a TGc-t aktiválni és gátolni is tudják (65, 66, Király R. és mtsai, szóbeli közlés), ami ellene szól annak a hipotézisnek, hogy a TGc-ellenes antitestek a gliadin deamidációját lennének hivatottak meggátolni. Másrészt a vékonybélben a TGc aktiválja a tumor növekedési faktor  $\beta$ -t (TGF- $\beta$ -t), melynek aktivitása elengedhetetlen a vékonybél epithelium differenciálódásához (65), s a TGc szerepet játszik a sejtadhézióban, ill. az extracelluláris mátrix stabilizációjában is, így feltételezhető, hogy a TGc-t gátló autoantitestek váltják ki indirekt módon a villus atrophitát. Végül a GSzB bizonyos ritka extraintestinalis tünetei (pl. ataxia, epilepsia, IgA nephropathia, myositis) is inkább magyarázhatóak egy





2. ábra

Az IgA (FITC festés, zöld) és a TGc (Cy3 festés, vörös) kolokalizációja DH-os beteg papillaris dermisében (konfokális mikroszkópos felvételek). DH-ban a TGc ugyanolyan festődési mintát mutat az epidermisben, mint egészségesek bőrében, azonban jellegzetes precipitátumok láthatók a dermalis papillákban a basalmembrán mentén és az érfalakban is. E precipitátumokban a TGc és az IgA kolokalizálódik, ahogy azt a jobb oldali kép sárga festődése mutatja. A TGc detektálásához használt affinitás-tisztított poliklonális antitest nem keresztreakál IgA-val, mert lineáris IgA dermatosisban nem látható sárga festődés. A TGc nincs jelen a dermalis csapadékban (ld. 22).

rendszerbetegség TGc-ellenes keringő autoantitestjeinek vagy immunkomplexeinek távoli hatásával, mint a kizárólag a vékonybélre lokalizálódó sejtes immunválasz, ill. a felszívódási zavar indirekt következményeivel. Ezzel szembenáll azonban az a két megfigyelés, hogy coeliakia súlyos mértékben hypogammaglobulinaemiás betegben is kialakulhat (67), és hogy TGc-ellenes IgG autoantitestek egérmodellben intakt jejunum mellett csupán könnymirigy-tüneteket váltanak ki (60), sőt a TGc teljes hiánya sem vált ki egerekben semmiféle vékonybél rendelleneséget (42, 43).

A vékonybél eltérések DH-ban morfológiailag, funkcionálisan és a klinikai képet tekintve is nagyon hasonlóak a coeliakiában látottakhoz, noha általában jóval enyhébbek, sőt teljesen hiányozhatnak is (68). A két kórforma közti különbséget legnagyobb valószínűséggel az eltérő antitest repertoár magyarázza. Mintegy két évvel ezelőtt kutatócsoportunknak sikerült kimutatnia, hogy coeliakiában és DH-ban nem csupán TGc-ellenes, hanem TGe-ellenes IgA ellenanyagok is detektálhatók (22). Coeliakiában valamennyi antitest, dermatitis herpetiformisban pedig az antitestek többsége priméren a TGc ellen irányul, de a magas arányú aminosav szekvencia homológia miatt keresztreakálnak TGe-vel (a két izoenzim aminosav sorrendje 38%-ban identikus, egyes epitópok területén azonban a 64% azonosságot is elérik). A keresztreakáló antitestek mennyisége körülbelül a teljes TG-ellenes antitest mennyiség 10-20%-át teszi ki. Ezzel szemben DH-ban egy olyan, coeliakiásokból hiányzó antitest populáció is jelen van a keringésben, mely priméren TGe ellen irányul, nem keresztreakál TGc-vel, és aviditása a TGe-hez a TGc-ellenes antitestekhez képest jóval magasabb (22). Azaz dermatitis herpetiformisban nem két, hanem három különböző antitest populáció fordul elő: egy csak TGc-el-

lenes, egy csak TGe-ellenes és egy közös epitópok ellen irányuló. Mindhárom antitest populáció glutén-dependensnek bizonyult.

A fentiek mellett ma már azt is tudjuk, hogy a DH-os betegek papillaris dermisében immunfluoreszcens technikával látható, diagnosztikus értékű, granuláris IgA csapadékban a TGc megtalálható (2. ábra), míg más izoenzimeket (TGk, TGc, TGx) nem lehetett detektálni, és a GSzB-ben szenvedők keringő IgA-ja sem reagált a TGc-n, ill. TGe-n kívül más TG izoenzimmel (TGk, TGx, XIII-as faktor) (22, 69).

A fenti adatok alapján a DH patogenezisét a következőképpen képzeljük el: a genetikai hajlammal bíró egyéneknél a TGc-glutén komplexek kezdetben hasonló immunválaszt váltanak ki, mint coeliakiában (59), azonban valamilyen oknál fogva (talán a trigger mechanizmus más?) nem jön létre manifeszt coeliakia. Mint minden coeliakiás betegnél, ezen antitestek egy része is keresztreakál TGe-vel, de alacsony aviditásúak. A lappangó, tünetmentes betegséget nem ismerik fel, és a beteg továbbra is glutént fogyaszt, majd évekkel később (a DH-os betegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor jóval magasabb a coeliakiásokénál) specifikus TGe-ellenes antitestek jelennek meg a beteg keringésében. Ezek már alacsony aviditásúak TGc-vel, viszont extrém magas aviditásúak TGe-vel szemben. Hogy ezen antitestek priméren TGe-ellenesek vagy a pl. diabetes mellitusban is megfigyelhető epitóp terjedés (70) következtében jönnek létre, ma még nem ismert, és az sem, hogy miért csak a lappangó coeliakiások kis hányadában figyelhető meg ez a reakció, ill. miért olyan ritka a DH manifeszt coeliakia fennállása esetén.

Ezt követően a magas aviditású TGe-ellenes IgA ellenanyagok a keringésbe kerülnek, és valószínűleg már IgA-TGc immunkomplexek formájában csapódnak ki a derma-



lis erek falában (71) és a papillaris dermis kötőszövetében, dominálón a basalmembrán mentén (11). Lehetséges, hogy a TGe aktív, és ezért az immunkomplexet kovalens keresztkötésekkel bizonyos dermalis struktúrákhoz rögzíti. Ez lenne a magyarázata annak, hogy miért marad az IgA stabilan a bőrben akár egy évtizeddel is a gluténmentes diéta bevezetése után (68, 72), és miért nem sikerült extrahálni sem olyan hagyományos biokémiai módszerekkel, melyekkel az immunkomplexek általában kivonhatók a bőrből (17, 18, 19).

Az az elmélet, miszerint DH-ban a vékonybél eredetű IgA a papillaris dermisben immunkomplexek formájában precipitálódik, majd komplementet aktivál és gyulladásos választ indukál, már évtizedekkel ezelőtt megszületett (11, 73), és számos tény alátámasztja. Egyrészt a DH-os betegek szérumban nincsenek immunhisztokémiai módszerekkel detektálható bőrstruktúra-ellenes antitestek (10), másrészt a TGe a bőrön kívül más szervben is előfordul (pl. a vesében), s így keringő immunkomplexek képződésének nincs elvi akadálya. Harmadrészt más keringő immunkomplexek okozta betegségekhez hasonlóan DH-ban is detektálhatók az immunkomplexek (sokszor C3 és néha IgM kíséretében) az érfalakban (71), ill. a vese glomerulusaiban (74). A vasculitis jelei a bőrben gyakran klinikailag is észlelhetők a kezek és lábak pseudopurpuráinak formájában (75 és 3. ábra), a vese érintettség pedig igen ritkán IgA nephropathia klinikai képében manifesztálódik (76), ami azt sugallja, hogy talán a DH-t egyfajta különleges szisztémás vasculitisnek kellene tekintsük. Negyedrészt a szövettani-ultrastrukturális jellemzők is hasonlóak a más keringő immunkomplexek okozta betegségekben megfigyeltekhez (13, 15, 16).

Érdekes, hogy a kicsapódott IgA ellenanyagok tünetes és tünetmentes bőrben is egyaránt megtalálhatók (77). A gyulladásos reakció eliminálja az immunkomplexeket, mert a bullaképződés helyén azok már nem detektálhatók (77). Hogy mi indukálja a gyulladást azon bizonyos jellegzetes predilekciós helyeken, mindmáig nem ismert, mint ahogy az sem, hogyan és miért provokál a jó bőr tüneteket. Az azonban bizonyos, hogy az IgA önmagában nem vált ki gyulladást (sőt egyes vélemények szerint IgA-depozitumok nélkül is létezik DH, ld. 78), és a bőrtünetek jelenléte vagy intenzitása nem áll arányban a kicsapódott IgA-immunkomplexek vagy a C3 komplement mennyiségével (72, 77).

Az IgA eredete sem teljesen egyértelmű. A humán IgA két különböző alosztályra bontható: IgA<sub>1</sub> és IgA<sub>2</sub>. Az IgA<sub>1</sub> a szérumban mintegy 75-90%-át adja, azonban a szekretoros IgA összetételében csak másodlagos jelentőségű, és a vékonybél nyirokszövege, a bél-asszociált lymphoid szövet is kisebb mennyiségben termeli, mint az IgA<sub>2</sub>-t (79). A DH-os betegekben a keringő immunkomplexek dominálón IgA<sub>2</sub>-t tartalmaznak, a papillaris dermisben ezzel szemben kizárólag poliklonális IgA<sub>1</sub> található (80), ami azt sugallná, hogy vagy csak az IgA<sub>1</sub> képes precipitálódni a dermalis papillákban, vagy pedig nem bél eredetűek az IgA<sub>1</sub>-immunkomplexek. A



3. ábra

A és B. DH jellegzetes könyéktáji tünetei (A) és palmaris pseudopurpurái (B). Az utóbbiak ritkán és csak átmenetileg láthatók, de meglehetősen specifikusak DH-ra, és feltehetően immunkomplex vasculitist jeleznek.

helyzetet tovább komplikálja, hogy az érfalakban viszont mind IgA<sub>1</sub>, mind IgA<sub>2</sub> detektálható (80), noha az IgA/TGe kolokalizáció szempontjából nincsen szemmel látható különbség az érfalak és a papillaris dermis depozitumait illetően (22). Ráadásul Szabó és mtsainak adatai szerint összefüggés található a duodenojejunalis, intraepithelialis, IgA-tartalmú, lymphoid sejtek száma, az IgA-tartalmú keringő immunkomplexek mennyisége és a papillaris dermis IgA depozitumainak denzitása között (81).

Bárhogyan jut is a bőrbe az IgA/TGe komplex, a jellegzetes predilekciós helyeken valamilyen egyéb kofafak-



tor(ok) hatására komplementet aktivál (82). Elsőként (CD4+ Th sejtekből álló) perivascularis lymphocytás infiltráció detektálható (77) a citokin-zenekar egyidejű aktiválódásával, mely dominálón – de nem kizárólag – a Th2-válaszra jellemző citokinekből áll (pl. tumor nekrozis faktor  $\alpha$ ; interleukin-4, -5, -13; granulocyt/macrophag colonia stimuláló faktor, endothelialis adhéziós molekulák) (83, 84). Aktív DH-ban a keringő neutrophil granulocyták már eleve aktiváltak, így a kemotaktikus hatásokra reagálva könnyen és nagy számban követik a lymphocytákat a papillaris dermisbe (85), emellett eosinophilek is jelentős számban detektálhatók (83, 84). A gyulladásos kaszkád természetesen nemcsak a citokin-zenekart, hanem az extracelluláris mátrix degradációjában részvevő enzimeket (mátrix metalloproteinázok, pl. MMP-1, -3 és 13, urokináz plazminogén aktivátor) is aktiválja, melyek károsítják a basalmembránt, oedema keletkezik subepidermalis vesicula-képződéssel, és létrejön a hevesen viszkető, polimorf dermatitis, ill. megjelenhetnek a palmoplantaris pseudopurpurák (3. ábra). A fenti események akár 24 órán belül lejátszódhatnak. A gluténmentes diéta az antitestek képződésének szintjén, a szulfon-származékok, pl. a dapson, pedig a neutrophil leukocyták lysosomális enzimjei, a mieloperoxidáz és a neutrophil chemotaxis gátlása útján avatkozik be a kóros folyamatokba (86, 87). A jövőben valószínűleg glutén-bontó enterális enzimekkel, ill. TGc-inhibitorokkal is megkísérlik majd a terápiás palettát szélesíteni.

### Összefoglalás

A DH patogenezisét illetően tehát az utóbbi évtizedekben jelentősen bővültek ismereteink, bár még mindig sok fontos nyitott kérdéssel kell szembenéznünk: miért csak a GSzB-ben szenvedők néhány százaléka kap DH-t? A TGe elsődleges vagy epitóp terjedés révén másodlagos autoantigén? Egyáltalán van-e szerepük az autoantitesteknek a bél-, ill. a bőrbetegség létrehozásában? Honnan származik a kicsapódott immunkomplex két molekulája, az IgA és a TGe? Miért és hogyan provokálja a jód a bőrtüneteket? Mi magyarázza a jellegzetes predilekciós helyeket? Miért enyhék, sőt többnyire szubklinikusak a társuló bél- és vesetünetek? Remélem, hogy hamarosan válaszolni tudunk majd e kérdésekre is.

Összefoglalva, a DH a GSzB ritka formája, melyben az enyhe béltünetekhez hevesen viszkető, polimorf bőrtünetek társulnak jellegzetes lokalizációban. Gluténfogyasztás hatására glutén-ellenes sejtes és humorális, valamint TGc és TGe ellenes humorális immunválasz indukálódik, mely a bél- és bőrtünetek kialakulásáért felelős. Más autoimmun betegségekkel ellentétben a DH indukáló és fenntartó faktora, a glutén, nem csupán ismert, hanem relatíve könnyen eliminálható is, így az autoimmun válasz spontán lecsengése megfelelő diétával elérhető. A bőrtünetekért részben a papillaris dermisben (a basalmembrán mentén és vasculitisekhez hasonlóan az erek falában) precipitálódott IgA/TGe immunkomplexek tehetők felelőssé.

### Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném hálás köszönetemet kifejezni Horváth Attila professzor úrnak és Kárpáti Sarolta professzor asszonynak, akik a dermatitis herpetiformis kutatásba való bekapcsolódásomat ösztönözték, lehetővé tették. Ph.D. tanulmányaimat támogatták, és bőrgyógyász-kutatói szemléletemet alapvetően meghatározták. Köszönettel tartozom Menyhárt Ferencné Ildikónak a szövettani minták metszéséért, Szaák Tamásnak a klinikai fotókért, Mats Paulsonnak és Neil Smythnek biokémiai képzésemért, és végül valamennyi, terjedelmi okokból fel nem sorolt kollégámnak és családtagomnak, akik áldozatos többletmunkát vállaltak azért, hogy kutatómunkát végezhessek.

### IRODALOM

1. *Duhring L. A.*: Dermatitis herpetiformis. *JAMA* (1884) 3, 225-9.
2. *Civatte A.*: Diagnostic histopathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Duhring-Brocq. (Histopathological diagnosis of the polymorphic painful dermatitis or Duhring-Brocq disease.) *Ann. Dermatol. Syphil.* (1943) 3, 1-30.
3. *Costello M.*: Dermatitis herpetiformis treated with sulphapyridine. *Arch. Dermatol. Syphil.* (1940) 41, 134.
4. *Marks J., Shuster S., Watson A. J.*: Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1966) II (7476), 1280-2.
5. *Fry L., Keir P., McMinn R. M., Cowan J. D., Hoffbrand A. V.*: Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1967) II (7519), 729-33.
6. *Fry L., McMinn R. M., Cowan J. D., Hoffbrand A. V.*: Effect of gluten-free diet on dermatological, intestinal, and haematological manifestations of dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1968) I (7542), 557-61.
7. *Shuster S., Watson A. J., Marks J.*: Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1968) I (7552), 1101-6.
8. *Fasano A., Catassi C.*: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* (2001) 120, 636-651.
9. *Körponay-Szabó I. R., Czinner A., Kovács J., Vámos A., Gorács Gy., Szabó T.*: Milyen gyakori a coeliakia előfordulása a magyar népességben? *Gyermekgyógyászat* (1997) 3, 236-41.
10. *Dick H. M., Fraser N. G., Murray D.*: Immunofluorescent antibody studies in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1969) 81, 692-6.
11. *Van der Meer J. B.*: Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br. J. Dermatol.* (1969) 81, 493-503.
12. *Kárpáti S., Kósnai I., Török É., Kovács J. B.*: Immunoglobulin A deposition in jejunal mucosa of children with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1988) 91, 336-9.
13. *Kárpáti S., Meurer M., Stolz W., Schrollhammer K., Krieg T., Braun-Falco O.*: Dermatitis herpetiformis bodies. Ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labeling. *Arch. Dermatol.* (1990) 126, 1469-74.
14. *Kárpáti S., Stolz W., Meurer M., Krieg T., Braun-Falco O.*: Extracellular binding sites of IgA anti-jejunal antibodies on normal small bowel detected by indirect immunoelectronmicroscopy. *J. Invest. Dermatol.* (1991) 96, 228-33.
15. *Yaoita H., Katz S. I.*: Immunoelectronmicroscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1976) 67, 502-6.
16. *Stingl G., Honigsman H., Holubar K., Wolff K.*: Ultrastructural localization of immunoglobulins in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1976) 67, 507-12.
17. *Eterman K. P., Nefkens M. J., van der Meer J. B.*: Failure to detect specific gluten antigens associated with the immune aggregates in the skin in dermatitis herpetiformis. *Arch. Dermatol. Res.* (1977) 260, 247-52.
18. *Egehrud T., Bäck O.*: Dermatitis herpetiformis. Biochemical properties of the granular deposits of IgA in papillary dermis. Characterization of SDS-soluble IgA like material and potentially antigen binding fragments released by pepsin. *J. Invest. Dermatol.* (1985) 84, 239-45.



19. Jones P., Kumar V., Beutner E. H., Chorzelski T. P.: A simple method for elution of IgA deposits from the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Arch. Dermatol. Res.* (1989) *281*, 406-10.
20. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M., Donner P., Volta U., Riecken E. O., Schuppan D.: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.* (1997) *3*, 797-801.
21. Dieterich W., Laag, E., Bruckner-Tudermann L., Reunala T., Kárpáti S., Zágoni T., Riecken E. O., Schuppan D.: Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1999) *113*, 133-6.
22. Sárdy M., Kárpáti S., Merkl B., Paulsson M., Smyth N.: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J. Exp. Med.* (2002) *195*, 747-57.
23. Kósnai I., Kárpáti S., Török É., Bucsky P., Gyódi É.: Dermatitis herpetiformis in monozygous twins: discordance for dermatitis herpetiformis and concordance for gluten sensitive enteropathy. *Eur. J. Pediatr.* (1985) *144*, 404-5.
24. Jepsen L. V., Ullman S.: Dermatitis herpetiformis and gluten sensitive enteropathy in monozygotic twins. *Acta Derm. Venereol.* (1980) *60*, 353-5.
25. Hervonen K., Karell K., Holopainen P., Collin P., Partanen J., Reunala T.: Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *115*, 990-3.
26. Karell K., Korponay-Szabó I., Szalai Zs., Holopainen P., Mustalahti K., Collin P., Mäki M., Partanen J.: Genetic dissection between celiac disease and dermatitis herpetiformis in sib pairs. *Ann. Hum. Genet.* (2002) *66*, 387-92.
27. Greenberg D. A., Hodge S. E., Rotter J. I.: Evidence for recessive and against dominant inheritance at the HLA-"linked" locus in coeliac disease. *Am. J. Hum. Genet.* (1982) *34*, 263-77.
28. Sollid L. M.: Molecular basis of celiac disease. *Annu. Rev. Immunol.* (2000) *18*, 53-81.
29. Reunala T.: Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1996) *134*, 394-8.
30. Dicke W. K.: Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereals on patients with coeliac disease. Utrecht Egyetem, 1950.
31. Field, J. M., Shewry P. R., Mifflin B. J.: The purification and characterization of homologous high molecular weight storage proteins from grains of wheat, rye and barley. *Theor Appl. Genet.* (1982) *62*, 329-36.
32. Weile B., Cavell B., Nivenius K., Krasnikoff P. R.: Striking difference in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J. Pediatr. Gastroenterol.* (1995) *21*, 64-8.
33. Lóránd L., Graham R. M.: Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* (2003) *4*, 140-56.
34. Huber M., Rettler I., Bernasconi K., Frenk E., Lavrijsen S. P. M., Ponc M., Bon A., Lautenschlager S., Schorderet D. F., Hohl D.: Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* (1995) *267*, 525-8.
35. Becker K., Csikós M., Sárdy M., Szalai Zs., Horváth A., Kárpáti S.: Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. *Exp. Dermatol.* (2003) *12*, 324-9.
36. Sarkar N. K., Clarke D. D., Waelsch H.: An enzymically catalyzed incorporation of amines into proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* (1957) *25*, 451-2.
37. Barkan G., Gaspar A.: Zur Frage der Reversibilität der Fibringerinnung II. *Biochem. Z.* (1923) *139*, 291-301.
38. Laki K., Lóránd L.: On the solubility of fibrin clots. *Science* (1948) *108*, 280.
39. Bruner-Lóránd J., Urayama T., Lóránd L.: Transglutaminase as a blood clotting enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1966) *23*, 828-34.
40. Candi E., Oddi S., Paradisi A., Terrinoni A., Ranalli M., Teofoli P., Citro G., Scarpato S., Puddu P., Melino G.: Expression of transglutaminase 5 in normal and pathologic human epidermis. *J. Invest. Dermatol.* (2002) *119*, 670-7.
41. Aeschlimann D., Thomázy V.: Protein crosslinking in assembly and remodelling of extracellular matrices: the role of transglutaminases. *Connect. Tissue Res.* (2000) *41*, 1-27.
42. De Laurenzi V., Melino G.: Gene disruption of tissue transglutaminase. *Mol. Cell. Biol.* (2001) *21*, 148-55.
43. Nanda N., Iismaa S. E., Owens W. A., Husain A., Mackay F., Graham R. M.: Targeted inactivation of Gh/tissue transglutaminase II. *J. Biol. Chem.* (2001) *276*, 20673-8.
44. Bruce S. E., Bjarnason I., Peters T. J.: Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. *Clin. Sci.* (1985) *68*, 573-9.
45. Kim S. Y., Jeitner T. M., Steinert P. M.: Transglutaminases in disease. *Neurochem. Int.* (2002) *40*, 85-103.
46. Steinert P. M., Marekov L. N.: The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isopeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *J. Biol. Chem.* (1995) *270*, 17702-11.
47. Csősz E., Keresztessy Zs., Fésűs L.: Transglutaminase substrates: from test tube experiments to living cells and tissues. *Minerva Biotec.* (2002) *14*, 149-53.
48. Kim S. Y., Grant P., Lee J. H., Pant H. C., Steinert P. M.: Differential expression of multiple transglutaminases in human brain. Increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2 in Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* (1999) *274*, 30715-21.
49. Choi Y. C., Park G. T., Kim T. S., Sunwoo I. N., Steinert P. M., Kim S. Y.: Sporadic inclusion body myositis correlates with increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2. *J. Biol. Chem.* (2000) *275*, 8703-10.
50. Ahvazi B., Kim H. C., Kee S. H., Nemes Z., Steinert P. M.: Three-dimensional structure of the human transglutaminase 3 enzyme: binding of calcium ions changes structure for activation. *EMBO J.* (2002) *21*, 2055-67.
51. Heyman M.: Symposium on 'dietary influences on mucosal immunity'. How dietary antigens access the mucosal immune system. *Proc. Nutr. Soc.* (2001) *60*, 49-26.
52. Kagnoff M. F., Austin R. K., Hubert J. J., Bernardin J. E., Kasarda D. D.: Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J. Exp. Med.* (1984) *160*, 1544-57.
53. Arató A., Kósnai I., Szőnyi L., Tóth M.: Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr. Scand.* (1991) *80*, 1101-2.
54. Matysiak-Budnik T., Candalh C., Dugave C., Namane A., Cellier C., Cerf-Bensussan N., Heyman M.: Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* (2003) *125*, 696-707.
55. Lundin K. E., Sollid L. M., Anthonen D., Norén O., Molberg Ø., Thorsby E., Sjöström H.: Heterogeneous reactivity patterns of HLA-DQ-restricted, small intestinal T-cell clones from patients with celiac disease. *Gastroenterology* (1997), *112*, 752-9.
56. Molberg Ø., McAdam S. N., Korner R. et al.: Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat. Med.* (1998) *4*, 713-7.
57. Van der Wal Y., Kooy Y., van Veelen P., Peña S., Mearin L., Papadopoulos G., Koning F.: Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J. Immunol.* (1998) *161*, 1585-8.
58. Molberg Ø., McAdam S., Lundin K. E., Kristiansen C., Arentz-Hansen H., Kett K., Sollid L. M.: T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur. J. Immunol.* (2001) *31*, 1317-23.
59. Sollid L. M., Molberg Ø., McAdam S., Lundin K. E.: Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase – guilt by association? *Gut* (1997) *41*, 851-2.
60. Freitag T., Schulze-Koops H., Niedobitek G., Melino G., Schuppan D.: The role of the immune response against tissue transglutaminase in the pathogenesis of coeliac disease. *Autoimmun. Rev.* (2004) *3*, 13-20.



61. *Arepally G., Cines D. B.*: Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmun. Rev.* (2002) *1*, 125-32.
62. *Korponay-Szabó I. R., Halttunen T., Szalai Zs., Laurila K., Kírály R., Kovács J. B., Fésüs L., Mäki M.*: In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* (2004) *53*, 641-8.
63. *Korponay-Szabó I. R., Sulkanen S., Halttunen T., Maurano F., Rossi M., Mazzarella G., Laurila K., Troncone R., Mäki M.*: Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* (2000) *31*, 520-7.
64. *Korponay-Szabó I. R., Laurila K., Szondy Zs., Halttunen T., Szalai Zs., Dahlbom I., Rantala I., Kovács J. B., Fésüs L., Mäki M.*: Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. *Gut* (2003) *52*, 199-204.
65. *Halttunen T., Mäki M.*: Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology* (1999) *116*, 566-72.
66. *Esposito C., Paparo F., Caputo I., Rossi M., Maglio M., Sblattero D., Not T., Porta R., Auricchio S., Marzari R., Troncone R.*: Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. *Gut* (2002) *51*, 177-81.
67. *Webster A. D. B., Slavin G., Shiner M., Platts-Mills T. A. E., Asherson G. L.*: Coeliac disease with severe hypogammaglobulinemia. *Gut.* (1981) *22*, 153-7.
68. *Fry L.*: Dermatitis herpetiformis. *Baillière Clin. Gastr.* (1995) *9*, 371-94.
69. *Sárdy M., Kárpáti S., Merkl B., Paulsson M., Smyth N.*: Autoantibody populations directed against different transglutaminase isoenzymes in dermatitis herpetiformis and celiac disease. In: Conrad K., Fritzler M., Meurer M., Sack U., Shoenfeld Y. (szerkesztők): From proteomics to molecular epidemiology: relevance of autoantibodies. Pabst Science Publishers, Lengerich (2002) 3. kötet, 418-430.
70. *Vanderlugt C. J., Miller S. D.*: Epitope spreading. *Curr. Opin. Immunol.* (1996) *8*, 831-6.
71. *Preisz K., Sárdy M., Horváth A., Kárpáti S.*: Immunoglobulin, complement, and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2004) (megjelenés alatt).
72. *Fry L., Haffenden G., Wojnarowska F., Thompson B. R., Seah P. P.*: IgA and C3 complement in the uninvolved skin in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Br. J. Dermatol.* (1978) *99*, 31-7.
73. *Seah P. P., Fry L., Mazaheri M. R., Mowbray J. F., Hoffbrand A. V., Holborow E. J.*: Alternate-pathway complement fixation by IgA in the skin in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1973) *II*: 175-177.
74. *Reunala T., Helin H., Pasternack A., Linder E., Kalimo K.*: Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1983) *9*, 219-23.
75. *Kárpáti S., Török É., Kósnai I.*: Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis. *Duhring. Cutis* (1986) *37*, 184-7.
76. *Helin H., Mustonen J., Reunala T., Pasternack A.*: IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (1983) *107*, 324-7.
77. *Reitamo S., Reunala T., Kontinen Y. T., Saksela O., Salo O. P.*: Inflammatory cells, IgA, C3, fibrin and fibronectin in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1981) *105*, 167-177.
78. *Beutner E. H., Baugham R. D., Austin B. M., Plunkett R. W., Binder W. L.*: A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2000) *43*, 329-32.
79. *Delacroix D. L., Dive C., Rambaud J. C., Vaerman J. D.*: IgA subclasses in various secretions and in serum. *Immunology* (1982) *47*, 383-5.
80. *Hall R. P., Lawley T. J.*: Characterization of circulating and cutaneous IgA immune complexes in patients with dermatitis herpetiformis. *J. Immunol.* (1985) *135*, 1760-1765.
81. *Szabó É., Husz S., Várkonyi T., Kiss Z. F.*: Dermatitis herpetiformis: relation between circulation immune complexes, small-intestinal mucosal status, and immunohistopathological findings. *Arch. Dermatol. Res.* (1987) *279*, 315-320.
82. *Roos A., Bouwman L. H., van Gijlswijk-Janssen D. J., Faber-Krol M. C., Stahl G. L., Daha M. R.*: Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J. Immunol.* (2001) *167*, 2861-8.
83. *Caproni M., Feliciani C., Fuligni A., Salvatore E., Atani L., Bianchi B., Pour S. M., Proietto G., Toto P., Coscione G., Amerio P., Fabbri P.*: Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1998) *138*, 242-7.
84. *Amerio P., Verdolini R., Giangiacomi M., Proietto G., Feliciani C., Offidani A., Bossi G.*: Expression of eotaxin, interleukin 13 and tumour necrosis factor-alpha in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (2000) *143*, 974-8.
85. *Smith A. D., Streilein R. D., Hall R. P. 3rd.*: Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (2002) *147*, 1109-17.
86. *Bozeman P., Learn D., Thomas E.*: Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem. Pharmacol.* (1992) *44*, 553-563.
87. *Debol S., Herron M., Nelson R.*: Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J. Leukoc. Biol.* (1997) *62*, 827-836.



*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest (igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár), Freiburgi Egyetem Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Leena Bruckner-Tuderman dr. egyetemi tanár)\*, MTA-SE Bőrgyógyászati Genetikai és Immunológiai Kutatócsoport (vezető: Kárpáti Sarolta dr. egyetemi tanár), Országos Epidermolysis Bullosa Centrum (DEBRA Hungary) (vezető: Kárpáti Sarolta dr. egyetemi tanár)*

## Hereditær epidermolysis bullosa molekuláris genetikai vizsgálata Molecular genetic analysis of hereditær epidermolysis bullosa

CSIKÓS MÁRTA DR., BECKER KRISZTINA DR., RÁCZ EMŐKE DR.,  
BÓNA ANNAMÁRIA, BENKŐ RÉKA, CZIPPÁN ÁGNES, KATONA MÁRIA DR.,  
LEENA BRUCKNER-TUDERMAN DR.\*, KÁRPÁTI SAROLTA DR., HORVÁTH ATTILA DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény témája a hereditær epidermolysis bullosa csoport klinikai és molekuláris genetikai vizsgálata. Ezekben az örökletes bőrgyógyászati kórképekben a bőrön és a nyálkahártyákon mechanikai stresszt követően vagy látványosan spontán hólyagok képződnek. Egyes formáihoz elszarusodási zavar társul.

Jelen közleményben a cytokeratin 5 és 14 (KRT5/14), laminin 5 béta lánc (LAMB3), valamint a VII. típusú kollagén (COL7A1) gének mutációinak heteroduplex analízisen alapuló vizsgálatát foglaljuk össze. Fenotípusukat tekintve az epidermolysis bullosa simplex (EBS), epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ) és epidermolysis bullosa dystrophica (EBD) domináns és recesszív kórformáival foglalkoztunk.

Jelentős és a mutáció detekciós stratégiát befolyásoló megfigyelés a közép-európai EBD beteg populációban mintegy 12,8%-os gyakorisággal előforduló rekurváló 425A→G, K142R COL7A1 splice site mutáció.

**Kulcsszavak:**  
epidermolysis bullosa - mutáció analízis -  
cytokeratin 5/14 - laminin 5 -  
VII. típusú kollagén

### SUMMARY

Clinical and molecular genetical studies in different form of epidermolysis bullosa are presented. These inheritable skin diseases are characterized by blister formation of the skin and mucous membranes induced by mechanical stress. In some cases abnormal keratinisation is also present.

This paper presents several novel mutations in the KRT5/14, LAMB3 and COL7A1 genes based on the strategy of heteroduplex analysis introduced as a novel method in our laboratory. In terms of phenotypes, clinical and ultrastructural features of epidermolysis bullosa simplex (EBS), junctional epidermolysis bullosa (JEB) as well as dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa (EBD) are discussed.

The 425A→G, K142R splice site mutation in the COL7A1 gene was present in 12,8% of the Central European EBD population. This observation may change the of COL7A1 mutation strategy screening in this geographical area.

**Key words:**  
epidermolysis bullosa - mutation analysis -  
cytokeratin 5/14 - laminin 5 - type  
VII. collagen

### A dermo-epidermális junkció feladatai és szerkezete

Az epidermális bazálmembránzóna feladata a bazális hámsejteken keresztül az epidermisnek a dermis extracelluláris mátrixához való rögzítése, lehorgonyozása, ezáltal a bőr integritásának, mechanikai ellenállóképességének biztosítása.

A dermo-epidermális junkciós zóna (DEJZ) szupramolekuláris komplexumában számos multiquiter bazálmembrán molekula mellett, sajátosan, csak a humán bőrre jellemző komponens is megtalálható. A bőr DEJZ-ját a bazális hámsejtek dermális oldalán lévő hemidesmosómák és a

bennük rögzülő cytoskeletális intermedier keratin filamentumok, a bazálmembrán lamina lucidáját átívelő anchor filamentumok, a lamina lucida és densa összetevői, valamint a bazálmembrán alatti anchor fibrillumok együttese alkotja (1). Hasonló struktúra építi fel a szájnyálkahártya, a szem, a gasztrointesztinális és a respiratórikus traktus, valamint a placenta bazálmembránjait (2, 3).

A bazálmembránban ultrastrukturálisan elektronáteresztő lamina lucida (komponens: laminin 2, 5, 6, 10) és elektron-denz lamina densa (komponens: IV. típusú kollagén, nidogén, BM-40/SPARC, perlecan) különül el. A hemidesmosómák (komponensei pl. BP230 antigén, plecti-



nek) a bazális keratinocyták dermális plazmamembránján mint kis méretű elektronenz képletek tűnnek fel, és befogadják a bazális keratin filamentumokat (keratin 5 és keratin 14). A hemidesmosómák bazális felszínéről induló fonalszerű anchoring filamentumok ( $\alpha 6\beta 4$  integrin, XVII. típusú kollagén (BP180 antigén),  $\alpha 3\beta 1$  integrin, XIII. típusú kollagén, syndecan 1, 4) szelik át a lamina lucidát, kapcsolatot teremtve a hemidesmosómák és a lamina densa között. A bazálmembrán dermális felszínén egymással kereszt-kötésben lévő, a lamina densából kiinduló anchor fibrillumok (VII. típusú kollagén, GDA-J/F3 antigén) töltik ki a lamina densa és a papilláris kötőszövet közötti teret. Az anchor komplexum a hemidesmosómákat, anchor filamentumokat és az anchor fibrillumokat foglalja magába. Az anchor komplexum ultrastrukturális egysége a humán bőrre egyedülálló módon specifikus aggregátum. A különálló molekulák termelését, majd makromolekulákká történő hierarchikus összeépülését az epitheliális és mesenchimális sejtek ill. a szintézist reguláló egyéb sejtekből és az extracelluláris matrixból származó paracrin szignálok irányítják (1-3).

Számos genetikai és szerzett, autoimmun bőrbetegség célpontjai a dermo-epidermális adhéziós molekulák. Ilyen a hereditár epidermolysis bullosa csoport és a különféle a DEJZ komponensei ellen irányuló autoantitestekkel jellemezhető akvirált hólyagos bőrbetegségek (pl. epidermolysis bullosa acquisita, bullosus pemphigoid).

#### Epidermolysis bullosa csoport

A hereditár epidermolysis bullosa (EB) betegségcsoportra a hám fokozott sérülékenysége jellemző: a bőrön és a nyálkahártyákon traumára vagy látszólag spontán fellépő hólyagképződés zajlik, mely a dermo-epidermális határzónában történik.

Klasszikus klinikai felosztása a hólyagképződés szintjét is figyelembevevő módon történt: epidermolysis bullosa simplex (bazális keratinocyták), epidermolysis bullosa junctionalis (lamina lucida), epidermolysis bullosa dystrophica (sublamina densa, anchor-rostok).

Az elmúlt évtizedben a genodermatosisok kutatása világszerte felgyorsult. A bevezetett új technikák segítségével a klinikailag, hisztológiailag és prognosztikailag is jelentősen különböző epidermolysis bullosa alcsoportok háttérben sikerült az érintett molekulák és betegség gének azonosítása (1. táblázat). A génmutációk kimutatása és az etiológia pontosabb ismerete a korábbi klasszikus klinikai felosztás mellett újabb alcsoportok létrejöttét eredményezte (pl. hemidesmosomalis variánsok). Emellett nemzetközi konszenzus konferenciák nem tartották indokoltnak a következő klinikai kategóriák további haszná-

EB típus	EB altípus	Érintett protein/gén rendszer
EBS („epidermolyticus”)	EBS-WC	Keratin5/14 ( <i>KRT5/14</i> )
	EBS-K	Keratin5/14 ( <i>KRT5/14</i> )
	EBS-DM	Keratin5/14 ( <i>KRT5/14</i> )
	EBS-MD	Plectin 1 ( <i>PLEC1</i> )
EBJ („junctionalis”)	EBJ-H	Laminin5 ( <i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> )
	EBJ-nH	Laminin5 ( <i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> ) XVII. típusú kollagén ( <i>COL17A1</i> )
	EBJ-PA	$\alpha 6\beta 4$ integrin ( <i>ITGA6, ITGB4</i> )
EBD („dermolyticus”)	EBDD	VII. típusú kollagén ( <i>COL7A1</i> )
	RDEB-HS	VII. típusú kollagén ( <i>COL7A1</i> )
	RDEB-nHS	VII. típusú kollagén ( <i>COL7A1</i> )

#### 1. táblázat

A hereditár EB revideált, a klinikai fenotípuson és a genotípuson alapuló klasszifikációja (gyakori variánsok)

EBS epidermolysis bullosa simplex, WC Weber-Cockayne, K Köbner, DM Dowling-Meara, MD musculáris dystrophia, EBJ epidermolysis bullosa junctionalis, H Herlitz, nH nem Herlitz, PA pylorus atresia, EBDD domináns epidermolysis bullosa dystrophica, RDEB recesszív epidermolysis bullosa dystrophica, HS Hallopeau-Siemens, nHS nem Hallopeau Siemens

latát (4): EB lethalis, EB atrophicans, GABEB (generalizált atrophias benignus epidermolysis bullosa), cicatrizáló JEB, DDEB albopapuloidea (Pasini variáns), DDEB hyperplasticus (Cockayne-Touraine variáns), Bart szindróma, EBS Ogná variáns, EBS Kallin szindróma, EBS Mendes da Costa variáns, valamint a gravis, mitis, progressziva jelzőket.

#### Epidermolysis bullosa simplex

Az EB csoport leggyakoribb és egyben klinikailag legenyhébb formája az epidermolysis bullosa simplex (EBS). Döntő többségében autoszomális domináns, igen ritkán autoszomális recesszív öröklődésmentű betegség. EBS esetén a dermo-epidermális szeparáció a bazálmembrán felett, a bazális sejtrétegben van. Esetenként a keratinocytákban degeneratív elváltozások, összezsapzódott keratin rögök, ún. keratin clumps jelenség figyelhető meg. Rövid idővel a születés után, a mechanikai traumának kitett területeken többnyire serosus hólyagok keletkeznek, melyek hamar megnyílnak, gyorsan hámosodó erosiókat hagyva maguk után. Hegképződés nincs, de miliumképződés előfordulhat. A szájnyálkahártya, a haj, a körmök és a fogazat érintettsége – alcsoporttól függően – ritkább. A meleg évszakokban, a hyperhidrosis miatt gyakran romlik a betegek állapota („nyári hólyagosodás”), de az élet előrehaladtával a hólyagképződés aktivitása általában csökken (5, 6).

Az EBS egyik speciális formája, az EB herpetiformis (Dowlin-Meara) (OMIM 131760) esetében hólyagok a születés után képződnek a törzsön, tenyéren, talpon. A törzs gruppirozott, herpetiform hólyagjai pigmentációt hátrahagyva gyógyulnak. A hólyagképződés a korral mérséklődik, azonban tenyéri és talpi hyperkeratosis alakulhat ki (5).

Ultrastrukturálisan a bazális hámsejtekben durva keratin-tonofilamentum aggregáció, clumps-képződés detektálható. A keratin 5 és keratin 14 molekulák mutációi a nagyfokú evolúciós állandóságot mutató szekvenciákat érintik (pl. helix iniciációs motívum) (8). Ezen szakaszok





1. ábra  
Epidermolysis bullosa simplex



2. ábra  
Epidermolysis bullosa dystrophica domináns forma

kóros eltérései akadályozzák a keratin fehérjék magasabbrendű, filamentáris struktúrákba történő szerveződését és a keratin filamentumok összecsapzódásához vezetnek.

Az enyhébb fenotípusú lokalizált, döntően tenyéri-talpi tünetekkel jellemezhető (Weber-Cockayne) (OMIM 131800) (1. ábra) és generalizált (Köbner) EBS (OMIM 131900) formákban hólyagok általában a mechanikai traumának leginkább kitett helyeken keletkeznek (láb, kéz, sarok, térd, könyök) és súlyosabb következmény nélkül gyógyulnak. Mutációkat ugyancsak a KRT5/14 génekben, enyhébb fenotípusban a tonofilamentum aggregációt okozó kritikus régiókn kívül találtak (9, 10). A keratin-clumping nem jellemzője az ultrastrukturális képnek. Az irodalom említ néhány az EBS fenotípusba illeszthető és hisztológiailag bazális epidermolysist mutató, lethális kimenetelű esetet is.

#### Hemidesmosomális (pseudojunkcionális) variánsok

A bazális keratinocyták hemidesmosomáiban elhelyezkedő kohéziós fehérjék (plectin 1, XVII. kollagén intracelluláris része, BP230 antigén) betegségei didaktikailag hemidesmosomális variánsok néven korábban külön alcsoportban voltak összefoglalhatóak. Ultrastrukturálisan a diagnózis EBS, mivel a hemidesmosomák dezorganizációja és következményes bazális epidermolysis figyelhető meg.

A plectin 1 (*PLEC1*) gén mutációi állnak az epidermolysis bullosa simplex muscularis dystrophiával (EBS-MD) társult fenotípusának hátterében. Korábban a gén lokuszát az epidermolysis bullosa simplex az ujjbegy suffúzióival és körömdystrophiával jellemzett ún. Ogná variánsával is összefüggésbe hozták. Bár a betegek klinikai fenotípusa leginkább az epidermolysis bullosa junctionalis nem Herlitz (EBJ-nH) altípusának megfelelő, az ultrastrukturális diagnózist követő klinikai besorolás az EBS egy ritka altípusaként tartja számon (11).

Az anchor filamentumok közé tartozó XVII. kollagén fehérjét intracelluláris, transzmembrán és egy extracelluláris kollagénszerű részleteket tartalmazó domének hármasa építi fel. Az intracelluláris részlet missense mutációi EBS közeli fenotípust okozhatnak, ezzel szemben a lamina lucidát átívelő extracelluláris rész mutációi az EBJ-nH, lokalizált tünetekkel járó egyes formáikért felelősek (12-14).

A BP230 antigén génjének knock out állatmodelljei EBS fenotípust mutattak, ám a humán gén mutációit még nem azonosították EBS betegekben.

#### Epidermolysis bullosa junctionalis

Gyakorta a születéskor is észlelhető, autoszomális recesszív öröklődésű, ritka betegségek (OMIM 226700). A hólyagképződés során a bazálmembrán rétegei távolodnak el egymástól. A generalizált tünetekkel jellemezhető fatális kimenetelű, a laminin 5 molekula defektusára, ill. hiányára visszavezethető epidermolysis bullosa junctionalis Herlitz variáns (EBJ-H) esetén a fej, az arc, a száj körül, valamint a nyomásnak kitett területeken nagy, haemorrhagiás bennékű bullák, vérző, pörkkel fedett erosiók jelentkeznek. Akrálián sok hólyag keletkezik, és a felső gasztrointesztinális és genitourinális traktus is érintett lehet.

A lokalizált tünetekkel, lassú sebgyógyulással, heges alopeciával társult non-Herlitz (EBJ-nH) kórformái esetén (korábbi GABEB) többnyire a XVII. kollagén génjének (*COL17A1* gén) és ritkábban a laminin 5 heterotrimer valamelyik láncát kódoló gén mutációit találjuk (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* gén) (15, 17).

Pylorus atresiával társult (EBJ-Pa) formák hátterében az  $\alpha 6\beta 4$  integrin mutációi állnak (*ITGA6/ITGB4* gének) (16).

#### Epidermolysis bullosa dystrophica

Az epidermolysis bullosa dystrophica (EBD) a mechanobullosus genodermatosisok gyakori előfordulású csoportja, mely enyhe fenotípussal járó autoszomális domináns (EBDD) és súlyosabb tünetekkel jellemezhető autoszomális recesszív módon (RDEB) egyaránt öröklődik. A hólyagképződés dermolyticus, ezért a bőrtünetek hegképződéssel gyógyulnak. Valamennyi kórforma hátterében az anchor fibrillumok legfontosabb építőkövének a VII. típusú kollagén génjének (*COL7A1* gén) mutációi állnak (18).

Domináns formáiban (OMIM 131750) a trauma hatására keletkező hólyagok a predilekciós területeken, a mechanikai sérülésnek leginkább kitett régiókban, a könyök, kézfej, térd, lábfej területén keletkeznek (2. ábra). A heggekben nagy számú milium található. Az általános állapotot nem befolyásolja, és a gyermekkori aktív hólyagoso-





3. ábra

Epidermolysis bullosa dystrophica recesszív  
Hallopeau-Siemens forma

dás az életkor előrehaladtával mérséklődik. A betegek genotípusában gyakran glicin szubsztitúciós mutációkat találunk (19).

Ritkábban találkozunk a recesszív formájával, a drámai fenotípusú Hallopeau-Siemens variánssal (RDEB-HS) (OMIM 226600), melyet pseudosyndactylia és mutiláció jellemez (3. ábra). Az anchorrostok mennyisége erősen redukált vagy teljesen hiányzik a bőrből. A bőrtüneteket számos cutan és extracutan komplikáció kísérheti: spinocelluláris carcinoma, secunder reaktív amyloidosis (nephrosis syndroma), oesophagus strictura. Egyéb recesszív, nem-Hallopeau-Siemens (RDEB-nHS) formáiban az ujjak csonkolódása és összenövése nem jön létre, és egyéb szövdmények is ritkábban fordulnak elő, ám a betegek életminőségét ez a variáns is nagymértékben rontja. A betegek enyhébb tüneteit az anchorrostok mérsékelt redukciója magyarázza (20-25).

### Molekuláris genetikai vizsgálatok jelentősége

A hazai csecsemő- és gyermekbőrgyógyászati epidemiológiai adatokat figyelembe véve, közel százra tehető Magyarországon azon családok száma, melynek tagjai valamely örökletes epidermolysis bullosa variánsban szenvednek. Joggal merült fel az igény az utóbbi években ezen mendeli módon öröklődő monogénes betegségek háttérben azonosított betegség gének hazai molekuláris vizsgálatára. Az eredmények bizonyos esetekben a klinikailag sejthető diagnózis egzakt felállításához is hozzásegítenek, ezért a prognózis megítélésében a klinikus segítségére lehetnek, módot adhatnak a DNS alapú prenatális diagnózis révén a prevencióra, és alapul szolgálhatnak a napjainkban egyre elérhetőbb közelségbe jutó szomatikus génterápiához is.

A genodermatosisok által érintett családok, ill. betegek DNS és szövetmintáinak, vizsgálati eredményeinek összegyűjtése, regiszterbe rendezése a részletes genetikai vizsgálatok alapfeltétele. A rendelkezésre álló nagy számú adat epidemiológiai következtetések levonására alkalmas, és a világ más régióinak eredményeivel való összehason-

lításra ad lehetőséget. A genodermatosisokban szenvedő betegek klasszifikációjához a részletes klinikai vizsgálaton és a fenotípus pontos rögzítésén kívül a pedigre analízise, részletes családi anamnézis, valamint bőrbioptizás mintavétel a fénymikroszkópos hisztológiai, az immunfluoreszcens antigén mapping és az elektronmikroszkópos elemzések céljából szükséges. A vizsgálatok együttes értékelése teszi lehetővé a pontos klinikai besorolást. Az öröklődésmenet és a bőrpatólógiai elemzések jelzik, hogy melyik fehérje hiányzik vagy károsodott. Mindezen eredmények együttes értékelése alapján kerülhet sor csupán a károsodott molekula génjének részletes vizsgálatára.

### Anyag és módszer

#### Klinikai adatok, a kutatás etikai vonatkozásai

A közleményben szereplő betegek elsősorban a Semmelweis Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinikájának, a Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati osztályának, valamint az intézetünkben működő Epidermolysis Bullosa Centrumnak a gondozása alatt állnak. Munkacsoportunk rendelkezik a Tudományos Kutásietikai Bizottság engedélyeivel, melyek mintavételekhez, ezek feldolgozásához, az eredmények közléséhez, genetikai tanácsadáshoz és prenatális diagnózis felállításához szükségesek.

#### Kontrollok

Munkánk során minden ismétlődő és új mutáció esetében 50 egészséges, bőrtünetekkel nem rendelkező, negatív családi anamnéziséű személytől származó 100 normál allélt vizsgáltunk, mint kontrollt. Kizártuk annak lehetőségét, hogy az általunk talált genetikai defektus az adott gén fenotípusbeli változást nem okozó neutrális polimorfizmusa lenne. Ismétlődő mutáció esetén meghatároztunk annak a normál populációban kimutatható előfordulási gyakoriságát.

#### Családfa és öröklődésmenet vizsgálat

A genodermatosisok vizsgálatának első lépése a részletes családi anamnézisen alapuló pedigre analízis. Az általunk vizsgált betegség gén csoport az autoszómákon öröklődik. Autoszómális domináns öröklődésmentű formák esetében az érintett családtagokat reprezentáló családfán a betegség szegregációja vertikális. Recesszív kórformákban az indexszemély szülei klinikailag egészségesek, és a családfán az esetek halmozódása horizontális elrendezésű.

A pedigre analízise önmagában nem elegendő az öröklődésment tisztázásához (a mutációgenesis de novo, ill. az átörökítésnek a szülők gonadális mozaicizmusán alapuló formái).

#### Klasszifikáció

Az EB betegek klinikai klasszifikálása az alábbi ajánlás figyelembevételével történt: Fine J. D., Eady R. A. J., Bauer E. A. et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2000) 42, 1051-1066.

#### Hisztopatológia és immunfluoreszcens antigén mapping

Szövetteni mintavétel lokális anaestéziát követő atraumatikus, az ép-kóros részlet határáról történő sebészi kimetszéssel, ritkábban punch-biopsziás mintavételi eszközzel történt.

Az antigén mapping, a bazálmembrán proteinek expressziójának immunhisztokémiai módszerekkel történő meghatározása és a hólyag-alaphoz, ill. hólyagfedélhez viszonyított festődésük vizsgálatára szolgáló módszer. Egyszerű, gyors vizsgálat a hólyagképződés szintjének megállapítására. Friss hólyag esetében, az ép és kóros bőrterület határáról vett bőrbioptizás mintát számos bazálmembrán komponens ellen irányuló antitesttel egyesével, kontroll bőrminta jelenlétében festjük, és a hólyagfedélhez vagy a hólyagalaphoz való viszonyuk, mintázatuk alapján következtetünk a lysis szintjére.

A 6 µm vastagságú cryostatallal metszett bőrbioptizás mintákat indirekt immunfluoreszcens vizsgálatnak vetjük alá. A következő mo-



noklonális antitesteket használtuk: 161-6 és fúziós protein NC2-7 (anti-kollagén VII), mAb-1D1 (anti-BPAG2), BM-2 (anti-laminin 5 $\alpha$ 3), 6F12 (anti-laminin 5 $\beta$ 3), GB3 (anti-laminin 5 $\beta$ 3 és  $\gamma$ 2) és GoH3 (anti-integrin  $\alpha$ 6), anti-cytokeratin 14. Továbbá egyéb autoimmun betegségben szenvedő betegek poliklonális IgG frakcióba tartozó antitesteket tartalmazó savókat (epidermolysis bullosa acquisita – anti VII. típusú kollagén, Good-Pasture szindróma – anti IV. típusú kollagén, bullosus pemphigoid – anti BP180). Második antitestként FITC-el konjugált kecske anti-egér (Jackson, USA) és nyúl anti-humán (DAKO, Danemark) IgG-t használtunk.

#### Ultrastrukturális elemzés

A bőriopsziás minták elektronmikroszkópos vizsgálatához 4% paraformaldehid és 1% glutaraldehid tartalmú fixálást alkalmaztunk, majd Poly/Bed 812 Embedding Media (Polysciences, Inc.) – gyantába ágyasztuk. A minták analízise Philips CT 10 mikroszkóppal történt.

#### DNS-izolálás

Genomiális DNS szeparálása EDTA-val alvadásgátolt perifériás vérből történt. A perifériás vér lymphocytáiból részben módosított Miller módszere szerint „salting out” technikával (26), részben standard kit technológiával (SIGMA Gen™ Mammalian Genomic DNA Miniprep Kit) nyertünk DNS-t, melyet génbankunkban –80 °C-on tároltunk.

#### PCR amplifikáció

Az adott gének DNS-szekvenciájának és exon-intron szerkezetének ismeretében a PCR amplifikációhoz olyan oligonukleotid primereket használtunk, amelyek az exonokat övező intronikus szekvenciákkal komplementerek voltak. Így a PCR reakciók termékei mind az egyes exonokat, mind az mRNS érése során az exonok helyes kivágódását biztosító junctioni (donor és acceptor splice site) szekvenciákat tartalmazták. PCR termékeink nagysága általában 190-600 bp közé esett. Az általunk használt primerek nagyjából az irodalomból ismertté vált ún. konszenzus primerek voltak, kisebb részt saját tervezésű oligonukleotidok. A standard amplifikációs feltételek mellett az 54-64 °C annelációs hőmérsékletet alkalmaztunk a Perkin-Elmer 9600, valamint TouchGene (Techno Cambridge Ltd. UK) thermo cyclerekkel. A standard amplifikációs reakció összértéke 50  $\mu$ l volt. Az 5  $\mu$ l térfogatú aliquotokat 2% agaróz gélelektroforézis során ethidium bromide-dal tettük láthatóvá.

#### Heteroduplex analízis, konformációszenzitív gélelektroforézis

A vad típusú szekvenciától eltérő exonok kimutatására és kiválogatására szűrő módszerként a mismatch hibridizáció elvén alapuló heteroduplex analízist végeztünk (27). Ha a vizsgálandó, mutációt hordozó PCR terméket egy vad típusú standard aplifikátummal keverjük össze, majd az elegyüket denaturáljuk, egyszálú DNS láncok halmazát kapjuk. Ha a következő lépésben a mintákat lehűtjük, az egyszálú DNS láncok ismét összekapcsolódnak, renaturálódnak. Ez után azonban már nem csak a kiinduláskor jelenlévő mutáns és vad típusú exon amplifikátumok homoduplexei vannak jelen, hanem kétféle, egymásnak komplementer vad és mutáns szekvencia összekapcsolódásából létrejött heteroduplexe is. A heteroduplexe megjelenése utal a vad típusú szekvenciától eltérő nukleotid sorrendre vagy számra. A heteroduplexe kimutatása (shift) nagy felbontású, denaturálószert tartalmazó 8%-os polyacrilamid gélen történő elválasztáson alapul.

#### Automata szekvencia analízis

A heteroduplex analízis során shift pozitívnak bizonyult PCR mintákat direkt automata szekvencia-analízisnek vetettük alá (ABI Prism 310 automated sequencing system – Applied Biosystem). Eredményeink értékelése során a nukleotidok és codonok számozását minden esetben az adott gén kódoló szekvenciájának kezdetétől indítottuk (1. metionin

aminosav, ill. A az ATG=1), a GenBank adott Homo sapiens mRNA szekvenciaadatainak megfelelően (keratin 14 – hivatkozási szám: NM 000526; laminin 5 beta lánc – hivatkozási szám: L25541; kollagén VII. – hivatkozási szám: L02870.)

#### Mutációverifikálás restriktions endonukleázok segítségével

A vizsgált betegek családtagjainak szűrővizsgálatára, a mutáns allelek szegregációjának nyomonkövetésére 5-17  $\mu$ l PCR terméket emésztettünk restriktions endonukleázok segítségével. Az emésztés termékeit 2-4% agaróz gélelektroforézissel vagy 6-12%-os polyacrylamid gélelektroforézissel, ethidium bromide vagy SYBR Green I festéssel tettük láthatóvá.

## Eredmények

### Epidemiológiai megfigyelések

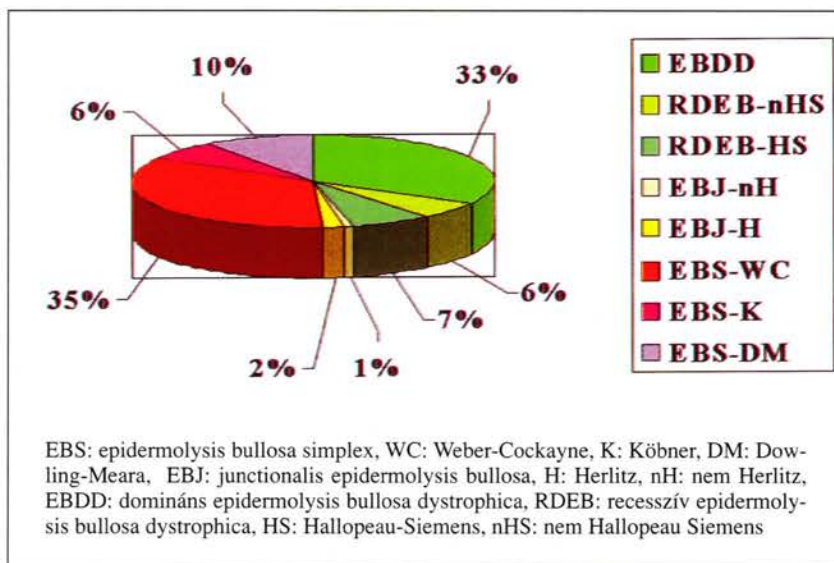
A herediter epidermolysis bullosa valamennyi kontinensen és rasszban előfordul. Incidenciája Európában és Észak-Amerikában 1:50 000–100 000 körüli, mely az EB összgyakoriságát tükrözi, természetesen altípusonként és egyes populációként ettől eltérés észlelhető (2).

Az 1995-ben alapított Országos Epidermolysis Bullosa Centrum, mely DEBRA (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) Hungary néven a DEBRA Europe-ba integrálódott, 59 epidermolysis bullosa betegség által érintett családot és 112 beteget gondoz, így megállapítható, hogy hazánkban a nemzetközi tapasztalatokkal közel azonos arányban fordul elő e ritka bőrbetegség (28).

A betegek közel 51% simplex típusú eltéréssel rendelkezik, junctionalis EB által érintett beteget ritkán diagnosztizálunk (3%). A domináns EBD gyakorisága 33%, recesszív, nem-Hallopeau-Siemens típusú EBD betegek 6%-os, valamint a súlyos, mutilációval járó Hallopeau-Siemens szindrómás betegek 7%-os arányban fordulnak elő az EB altípusai között (4. ábra).

### Epidermolysis bullosa simplex

Három, az EBS klinikai és ultrastrukturális kritériumait teljesítő beteg esetében, új, domináns öröklődésű missense mutációt azonosítottunk a keratin 14 gén



4. ábra

Az epidermolysis bullosa altípusainak megoszlása hazánkban



(*KRT14*) 1. exonában (N123K, R125G és V133L). Az általunk elsőként feltárt új pont mutációk közül kettő, melyek DM-EBS fenotípust eredményeznek, az N123K és R125G a helix iniciációs motívumban található, míg a V133L WC-EBS fenotípust okozva ezen kritikus régió kívül detektáltunk (28).

A *KRT14* 125. codona hordozza a DM-EBS fenotípussal járó mutációk több mint 50%-át (30-31). Többségük arginin→cystein cserét eredményező hotspot, de két egyéb rekurráló mutáció is ismert ebben a pozícióban: arginin→histidin és arginin→serin szubsztitúció. Egy EBS-DM diagnózisú betegünk esetében a 125. codonban azonosított új arginin→glicin szubsztitúciót elsőként ismertettük.

Az EBS családfák genetikai analízise azt mutatja, hogy gyakran állnak de novo mutációk e bőrbetegség hátterében. Vizsgálataink során több alkalommal észleltük a klasszikus autoszomális domináns öröklődésmenet mellett egyes esetekben azt, hogy csupán az index személy érintett az adott családban, ami de novo mutációra, ill. a szülők gonadális mozaicizmusára is utalhat.

Elsőként vizsgáltuk és közöltünk adatokat közép-kelet-európai EBS betegek *KRT14* mutációiról. Eredményeink újabb információul szolgálnak az EBS genotípus-fenotípus korrelációjának megértéséhez.

#### *Epidermolysis bullosa junctionalis*

Sikeres DNS-alapú prenatális diagnózist végeztünk EBJ-Herlitz lethalis variánsban. A mater első terhességéből született fiúgyermek EBJ-Herlitz lethalis genodermatosis következtében újszülöttkorában hunyt el. A gyermek nem vérrokon, klinikailag tünetmentes szülőktől származó, a család egyedüli érintett tagja volt. A családban egyéb bőrbetegség nem fordult elő.

Az immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálat a hólyagképződés junctionális jellegére utalt: a hólyagalapon intenzív VII. típusú kollagén festődés mellett a hólyagalapról és a hólyagfedélről teljességben eltűnt a laminin 5 láncaira a festődés, és a hólyagfedélen igen gyengén jelzett BPAG180 és  $\alpha\beta 4$  integrin festődést találtunk.

Vérvétel DNS-vizsgálat céljából a probandustól és a klinikailag tünetmentes szülőktől történt. A beteg gyermeknél még életében kimutatott mutáció a heterotrimer kohéziós molekula a laminin 5 béta láncának a *LAMB3* génnek (GenBank No. L25541) recesszíven megnyilvánuló R635X, hot spot mutációja volt. Az R635X mutációt a probandus és a tünetmentes mater heterozigóta módon hordozta. A pater az adott mutációra nézve negatív volt. Az elhalálozott gyermek az adott kórképre jellemző recesszív öröklődésmenetet figyelembevéve, kevert, ún. compound heterozigóta módon két, egymástól eltérő mutáció hordozója lehetett, melyek közül az anyai allél mutációja vált ismertté, az apai allél eltérése a gén teljes terjedelmének szisztematikus vizsgálata során (PCR amplifikáció, heteroduplex analízis, szekvenálás, RFLP) nem volt azonosítható.

A szülők kérésére a következő tervezett terhességben a

DNS alapú prenatális diagnosztika alapja az R635X mutáció kimutatása mellett nagyszámú intragenikus polimorfizmus és extragenikus microsatellita markerek szegregációjának vizsgálata volt. A mater második terhességéből származó chorionboholynak a magzattal identikus DNS-ének vizsgálata során a *LAMB3* gén R635X mutációja nem volt kimutatható. Az átörökítés mechanizmusában ritka, maternalis germline mozaicizmus volt megfigyelhető. Az egészséges fiúgyermek a zavartalan terhességéből szabályos terminusra jött világra.

#### *Epidermolysis bullosa dystrophica*

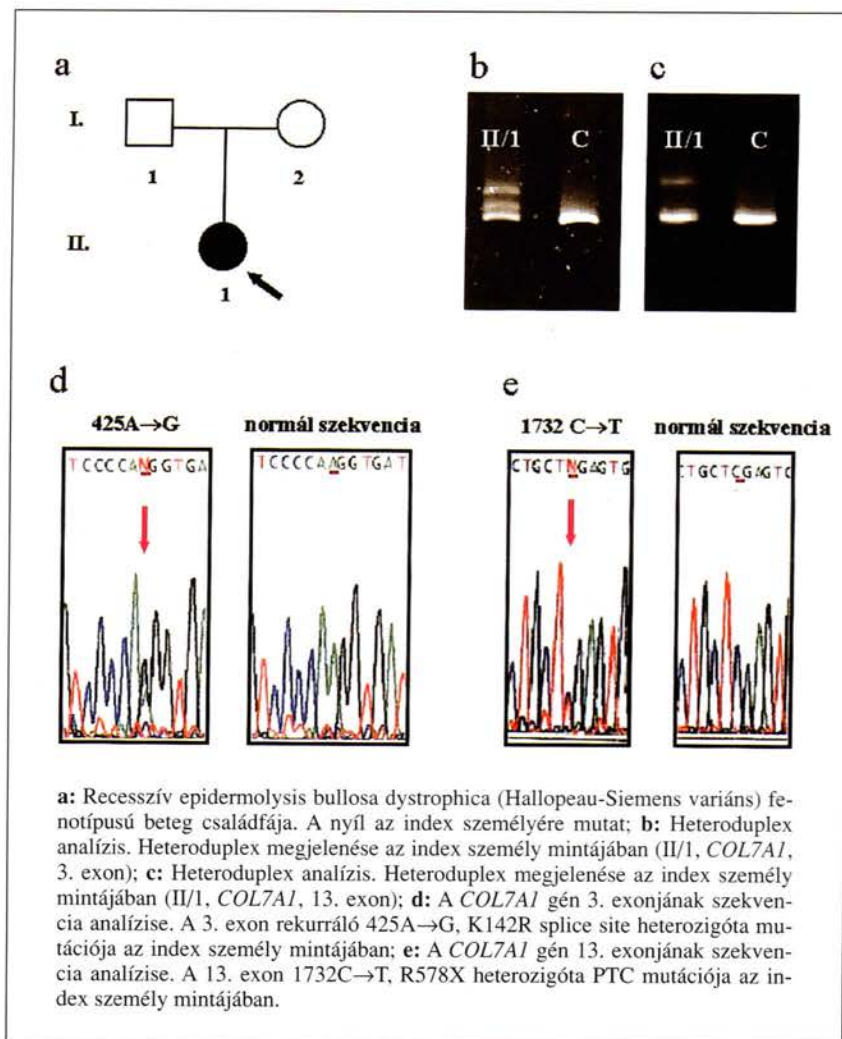
A *COL7A1* gén mutációi az EBD altípusban mutathatóak ki. Enyhe fenotípussal járó domináns öröklődésmenetű formákat általában glicin szubsztitúciós mutációk okoznak. A hibás allél termékei domináns negatív effektus révén megzavarják az ép allél termékének funkcióját is. A kollagén VII. molekulák, bár kóros morfológiával, de kifejeződnek a keratinocytákban. Ezzel összhangban, az EBD domináns betegek bőrének immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálata során a protein lineáris megoszlásban detektálható, a bazálmembrán alatt. Súlyos fenotípussal járnak a recesszív öröklődésmenetű formák, kiemelten a synechyát és mutilációt okozó Hallopeau-Siemens szindróma. Az antigén mapping vizsgálattal általában nem találunk VII. kollagént a felső dermisben. A protein hiányát a betegek genotípusában a mindkét szülői allélen elhelyezkedő, korai terminációt eredményező PTC mutációk, vagy frame shift révén PTC-t generáló egyéb splice-site mutációk magyarázzák (18).

A *COL7A1* gén mutációi halmozottan észlelhetők a 73. exonban. E kitüntetett régiót néhány rekurráló glinin szubsztitúciós mutáció érinti, melyek elsősorban a 2008., 2034., és 2043. aminosavat érintik. Ezen dominánsan öröklődő glicin szubsztitúciós mutációk azonosíthatók a leggyakrabban a domináns EBD hátterében (19).

A recesszív DEB betegek genotípusában csupán kis számú rekurráló mutáció vált ismertté napjainkig, melyek bizonyos földrajzi megoszlást mutatnak: Olaszországban (497insA, 8441-14de121), Nagy-Britanniában (R2814X, R578X, 7786de1G), Mexikóban (2470insG) és Japánban (5818de1C, E2857X, 6573+1G→C) (20-25).

Tanulmányunkban 43, különféle EBD fenotípusú, a DEBRA Hungary és DEBRA Germany által gondozott és nyilvántartott beteget vizsgáltunk új vagy rekurráló mutációk igazolása céljából (32-33). A közép-európai régióban az érintett allélon PTC-t generáló 425A→G, K142R splice site mutáció előfordulását kiemelkedően magas gyakoriságúnak találtuk (33). A korábban már ismert 425A→G mutációt a *COL7A1* gén 3. exonának -2 donor splice site-ján 10 EBD által érintett családban (23%), összességében 11 allélon azonosítottuk (kilenc proband heterozigóta és egy homozigóta módon hordozta a mutációt) (5. ábra). A 425A→G mutáció allél előfordulási gyakorisága 12,8% volt az általunk vizsgált betegcsoportban, és ez azt sugallta, hogy a közép-európai EBD betegek csoportjának domináló gyakoriságú mutációját





5. ábra

A *COL7A1* gén mutációanalízisének eredményei

azonosítottuk. A 425A→G, K142R mutációnak 50 egészséges kontroll személy 100 allélének vizsgálata során azt 1%-os gyakoriságúnak találtuk, mivel egy egészséges kontroll személy tünetmentes heterozigóta carriernek bizonyult.

### Megbeszélés

Hazánkban egyedülálló és egyben hiánypótló módon egy centrumban elérhetővé vált számos genodermatózis molekuláris genetikai vizsgálata. Mindez a betegek bizalmának növekedéséhez, a klinikai vizsgálatok pontosabbá válásához, új diagnosztikai lehetőségek eléréséhez (genotípus-fenotípus korreláció ismeretében pontosabb prognózis adható), új prevencióeszközökhöz (DNS alapú prenatális vagy preimplantációs diagnosztika), és a későbbiekben új szomatikus génterápiás beavatkozások megteremtéséhez vezethet.

Munkánk célja az epidermolysis bullosa csoport klinikai és genetikai hátterének vizsgálata, mutációanalízis, DNS alapú prenatális diagnosztika bevezetése volt. Hazánkban elsőként végeztünk molekuláris genetikai vizs-

vezethet.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályának a betegek szakszerű gondozásáért, Menyhárt Ferencnek az immunfluoreszcens és DNS szeparálásához nyújtott asszisztenciájáért, Tamási Annának az immunhisztokémiai vizsgálatok magas színvonalú elvégzéséért, Dián Klárának a rutin hisztológiai minták feldolgozásáért és dr. Plavec Tibornának a bőrminták elektronmikroszkópos feldolgozásához nyújtott technikai segítségéért.

A munka az Epidermolysis Bullosa Alapítvány, a T-05-391/03 ETT, a 1/044/2001 NKFP Széchenyi Terv Pályázat, a T043004 OTKA és 19799/99 OMFB pályázatok támogatásával valósult meg.

### IRODALOM

1. Bruckner-Tuderman L.: Blistering skin diseases: models for studies on epidermal-dermal adhesion. *Biochem. Cell. Biol.* (1996) 74, 729-736.
2. Bruckner-Tuderman L.: Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. *J. Dermatol. Science.* (199) 20, 122-133.
3. Bruckner-Tuderman L., Höpfner B., Hammami-Hausli N.: Biology of anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* (1999) 18, 43-54.
4. Fine J. D. és mtsai: Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Con-

gátatokat a hereditær epidermolysis bullosa csoport két altípusában: az epidermolysis bullosa simplex legsúlyosabb formájában, a Dowling-Meara variánsban és a lokalizált tünetekkel rendelkező Weber-Cockayne variánsban a keratin 5 és 14 génjeinek, a *KRT5*, és *KRT14*-nek a korábbiakban nem publikált genetikai eltéréseit azonosítottuk.

Megvalósítottuk az első Magyarországon kivitelezett, sikeres, DNS-alapú prenatális genetikai vizsgálatot egy az EBJ lethalis (Herlitz) variáns következtében első gyermekét elveszített család esetében.

Tanulmányunk új genanalitikai adatokat közölt a közép-európai EBD betegekről. Az epidermolysis bullosa dystrophica betegség génje, a VII. kollagén gén (*COL7A1*), egyike a leghosszabb humán géneknek. Napjainkig több mint 200 mutációja vált ismertté, melyek legtöbbje individuális, család-specifikus. Rekurráló mutációira kevés adat van. Munkánk során sikerült egy a közép-európai régióban nagy gyakorisággal előforduló mutációt azonosítanunk. A 425A→G, K142R mutáció kiemelkedően magas előfordulási gyakoriságával ezen etnikai populáció jellegzetes, rekurráló mutációját képviseli. Tekintettel a vizsgált gén nagyságára, megfigyelésünk Közép-Európában a későbbiekben a *COL7A1* gén mutáció szűrésének stratégiai változáshoz



- sensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2000) *42*, 1051-1066.
5. Csikós M. és mtsai: A keratinok szekezetete és funkciói (Structure and function of keratins.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1999) *75*, 53-57.
  6. Csikós és mtsai: Keratin mutációk okozta örökletes bőrbetegségek. (Keratin mutations associated genodermatoses.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2001) *77*, 149-155.
  7. Szalai Zs., Csikós M., Kárpáti S.: Epidermolysis Bullosa Herpetiformis Dowling-Meara típusa – két eset ismertetése és az irodalom áttekintése. (Epidermolysis Bullosa Herpetiformis Dowling-Meara type- two cases and review of literature.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2000) *76*, 247-250.
  8. Chen H. és mtsai: Keratin 14 gene mutations in patients with epidermolysis bullosa simplex. *J. Invest. Dermatol.* (1995) *105*, 629-632.
  9. Bonifas J. M., Rothman A. K., Epstein E. H.: Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities. *Science*. (1991) *254*, 1202-1204.
  10. Coulombe P. A. és mtsai: Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients: genetic and functional analyses. *Cell*. (1991) *66*, 1301-1311.
  11. Smith F. J. D. és mtsai: Plectin deficiency results in muscular dystrophy with epidermolysis bullosa. *Nature Genet.* (1996) *13*, 450-457.
  12. Schumann H. és mtsai: Three novel homozygous point mutations and a new polymorphism in the COL17A1 gene: relation to biological and clinical phenotypes of junctional epidermolysis bullosa. *Am. J. Hum. Genet.* (1997) *60*, 1344-1353.
  13. Schacke H. és mtsai: Two forms of collagen XVII in keratinocytes. A full-length transmembrane protein and a soluble ectodomain. *J. Biol. Chem.* (1998) *273*, 25937-25943.
  14. Franzke C. W. és mtsai: Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. *EMBO J.* (2002) *21*, 5026-5035.
  15. Nakano A. és mtsai: Herlitz junctional epidermolysis bullosa: novel and recurrent mutations in the LAMB3 gene and the population carrier frequency. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *115*, 493-498.
  16. Ruzzi L. és mtsai: A homozygous mutation in the integrin alpha-6 gene in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J. Clin. Invest.* (1997) *99*, 2826-2831.
  17. McGrath J. A. és mtsai: Mutations in the 180-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2) a hemidesmosomal transmembrane collagen (COL17A1) in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Nature Genet.* (1995) *11*, 83-86.
  18. Christiano A. M. és mtsai: A strategy for identification of sequence variants in COL7A1, and a novel 6 bp deletion mutation in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum. Mutat.* (1997) *10*, 408-414.
  19. Mecklenbeck S. és mtsai: Clustering of COL7A1 Mutations in Exon 73: Implications for Mutations Analysis in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J. Invest. Dermatol.* (1999) *112*, 398-400.
  20. Christiano A. M. és mtsai: A common insertion mutation in COL7A1 in two Italian families with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* (1996) *106*, 679-684.
  21. Ashton G. H. S. és mtsai: Recurrent molecular abnormalities in type VII collagen in southern Italian patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin. Exp. Dermatol.* (1999) *24*, 232-235.
  22. Gardella R. és mtsai: Three homozygous PTC mutations in the collagen VII gene of patients affected by recessive dystrophic epidermolysis bullosa: analysis of transcript levels in dermal fibroblast. *Human Mutation.* (1999) *13*, 439-452.
  23. Mellerio J. E. és mtsai: Recurrent mutations in the type VII collagen gene (COL7A1) in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* (1997) *109*, 246-249.
  24. Salas-Alains J. C., Amaya-Guerra M., McGrath J.: The molecular basis of dystrophic epidermolysis bullosa in Mexico. *International Journal of Dermatology.* (2000) *39*, 439-442.
  25. Tamai K., Murai T., Mayama M. és mtsai: Recurrent COL7A1 mutations in Japanese patients with dystrophic epidermolysis bullosa: positional effects of premature termination codon mutations on clinical severity. *J. Invest. Dermatol.* (1999) *112*, 991-993.
  26. Miller S. A., Dykes D. D., Polesky H. F.: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl. Acid. Res.* (1988) *16*, 1215.
  27. Ganguly A., Rock J. M., Prockopp D. J.: Conformation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments: evidence for solvent induced bands in DNA heteroduplexes. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* (1993) *90*, 10325-10329.
  28. Kárpáti S. és mtsai: Az Országos Epidermolysis Bullosa Centrum megalakulása és öt éves működése. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2000) *76*, 283-285.
  29. Csikós M. és mtsai: Novel Keratin 14 Gene Mutations in Hungarian Patients with Epidermolysis Bullosa Simplex. *Exp. Dermatol.* (2004) *13*, 185-191.
  30. Coulombe P. A. és mtsai: A function for keratins and a common thread among different types of epidermolysis bullosa simplex diseases. *J. Cell. Biol.* (1991) *115*, 1661-1674.
  31. Sasaki Y. és mtsai: A recurrent keratin 14 mutation in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. *Br. J. Dermatol.* (1999) *14*, 747-748.
  32. Csikós M. és mtsai: Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by cutaneous squamous cell carcinoma and pulmonary and renal amyloidosis. *Clin. Exp. Dermatol.* (2003) *28*, 163-166.
  33. Csikós M. és mtsai: High Frequency of the 425A→G Splice Site Mutation and Novel Mutations of COL7A1 Gene in Central-Europe: Significance for Future Mutation-Detection Strategies in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Br. J. Dermatol.* (2004) (közlés alatt).



*Szegedi Tudomány Egyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet*  
*(igazgató: Soós Gyöngyvér dr. egyetemi docens)<sup>1</sup>, Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Baló-Banga J. Mátyás dr., egyetemi magántanár)<sup>2</sup>, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszertudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika*  
*(igazgató: Kemény Lajos dr. egyetemi tanár)<sup>3</sup>, Miskolc Város Önkormányzat Semmelweis Kórház-Rendelőintézet Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsanna dr.)<sup>4</sup>, Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézete, Bőrgyógyászati Szakrendelés*  
*(igazgató főorvos: Galgóczy Gábor dr.)<sup>5</sup>, Fővárosi Szent István Kórház Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Daróczy Judit dr. egyetemi tanár)<sup>6</sup>, Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét (vezető főorvos: Török László dr. egyetemi magántanár)<sup>7</sup>, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar, Bőr-Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika*  
*(igazgató: Farkas Beatrix dr. egyetemi tanár)<sup>8</sup> és az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)<sup>9</sup>*

## Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata

### Topical corticosteroid allergy in Hungary (A multicentre study)

SOÓS GYÖNGYVÉR DR.<sup>1</sup>, BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR.<sup>2</sup>, BATA ZSUZSA DR.<sup>3</sup>,  
 HUSZ SÁNDOR DR.<sup>3</sup>, KÁROLYI ZSUZSANNA DR.<sup>4</sup>, KIS KORNÉLIA<sup>1</sup>,  
 KOHÁNKA VALÉRIA DR.<sup>5</sup>, NAGY GABRIELLA DR.<sup>4</sup>, NEBENFÜHRER LÁSZLÓ DR.<sup>6</sup>,  
 SOMOGYI TIHAMÉR DR.<sup>7</sup>, SOÓS ÉVA DR.<sup>8</sup>, TÖRÖK LÁSZLÓ DR.<sup>7</sup>, NÉMETH ILONA<sup>9</sup>,  
 TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.<sup>9</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A corticosteroid kontakt szenzibilizáció gyakoriságának megállapítására a szerzők multicentrikus vizsgálatot végeztek. 12 steroid hatóanyagot vaselin alapanyagban, illetőleg ezek leggyakrabban alkalmazott forgalmi készítményeit tesztelték epicutan próbákkal célzottan válogatott (korábban tartósan corticosteroid helyi készítményeket használó) betegeken.

Vizsgálati eredményeiket statisztikailag elemezték. A corticosteroid kontakt szenzibilizációt a vizsgált beteganyagban 2,5% gyakoriságúnak találták.

**Kulcsszavak:**  
 corticosteroid - kontakt szenzibilizáció - epicutan teszt

#### SUMMARY

The authors carried out multicentre study to assess the prevalence of topical corticosteroid contact sensitization in Hungary. During examinations 12 active agents were tested in petrolatum as well as 3 of them in the form of most frequently used marketed preparations in patients who were previously treated with topical corticosteroids permanently. The results were analysed statistically.

Corticosteroid contact sensitization was observed in 2,5% of the patients.

**Key word:**  
 topical corticosteroids - contact sensitization - patch test methodology

A corticosteroid kontakt szenzibilizáció a közel 50 évvel ezelőtti hydrocortison készítményekre vonatkozó közlések (6, 7, 25), majd azt követő szórványos kazuisztikák követően a 70-es, méginkább az utóbbi tíz évben elvégzett epidemiológiai tanulmányok szerint (2, 12, 13, 14, 22, 40) egyértelműen igazolt iatrogén hatás, amely ism-

telten bizonyítja, hogy a tartós, vagy intermittáló kémiai expozíció, még a gyulladásgátló tulajdonság ellenére is *kiválthat* túlérzékenységi reakciót (6, 7, 11, 19, 30). Az epidemiológiai vizsgálatok célja a szenzibilizációt meghatározó allergén markerek összeállítása mellett a tesztelésre alkalmas anyagok koncentrációjának és vivőanyagaik



standardizálása is volt (11, 22, 31, 39, 42, 52). A hatás-szerkezet összefüggések kutatásának szükségességét támasztották alá a szerkezeti rokonságot mutató corticosteroid készítményekkel észlelt keresztaktivitások klinikai tapasztalatai (10, 11, 14, 20, 29, 30, 46, 51).

Az Országos Bőr-Nemikórani Intézet Allergológiai Osztálya által szervezett multicentrikus vizsgálat célja, az országban rendszeresen használt, illetőleg a nemzetközi irodalom szerint allergia-indikátornak tekintett helyi corticosteroidok szenzibilizációs jellemzőinek feltérképezése volt. Ebben az első, többcentrumú felmérésben a corticosteroid kontakt érzékenység prevalenciájának becslésén túl szerettünk volna választ kapni még a következő kérdésekre: igazolható-e az egyes corticosteroidok közötti fennálló esetleges keresztreaktivitás, mennyiben felelős a készítmények által kiváltott nemkívánatos hatásokért a készítmények segédanyagainak túlérzékenyítő hatása, valamint a társult környezeti allergénnel szembeni túlérzékenység és a fennálló alap-bőrbetegség?

### Anyag és módszer:

Vizsgálati tervünknek megfelelően olyan betegeket vontunk be a felmérésbe, akik korábban lokális steroid kezelésben részesültek és aktuális bőrtüneteik pontos diagnózisa érdekében epicutan tesztlésre kerültek, azaz a vizsgálatok célzottan, válogatott beteganyagon történtek. A vizsgálatok 2001. szeptember 1. és 2003. december 31. közötti időszakban folytak az ország 8 bőrgyógyászati-allergológiai szakrendelésén (Országos Bőr-Nemikórani Intézet (OBNI), Magyar Honvédség Központi Kórháza Bőrosztály, SZTE-ÁOK Bőr és Allergológiai Klinika, Miskolci Semmelweis Kórház Bőrosztály, Fodor József OKK Bőrgyógyászat, Fővárosi Szent István Kórház Bőrosztály, PTE-ÁOK Bőr-Nemikórani és Onkodermatológiai Klinika, Bács Megyei Kórház Bőrosztály).

A felmérés során 12 steroid hatóanyagot teszteltünk vaselin alapanyagban – hidrocortisonum 0,5%, hidrocortison-21-acetat 0,5%, hydrocortison-17-butirat 0,1%, hydrocortison-21-butirat 0,5%, budesonid 0,1%, iso-budesonid 0,1%,  $\Delta$ -budesonid 0,1%,  $\Delta$ -iso-budesonid 0,1% (Richter Gedeon Rt. által rendelkezésünkre bocsátott alapanyagokból előállított tesztkészítmények), momethason fuorat 0,1% (Schering Plough Central East AG által biztosított alapanyagokból előállított tesztkészítmény), amcinonid 0,1% (Brial Allergen GmbH), tixocortol-21-pivalat 0,1% (Chemotechnique Diagnostics); ezeken kívül a forgalmi budesonid – Apulein® krém, kenőcs, oldat –, hydrocortison-17-butirat – Laticort® krém, kenőcs, oldat – és momethason fuorat – Elocom® krém, kenőcs, oldat – készítményeket is, a rutin „Magyar epicutan standard” sorozat mellett.

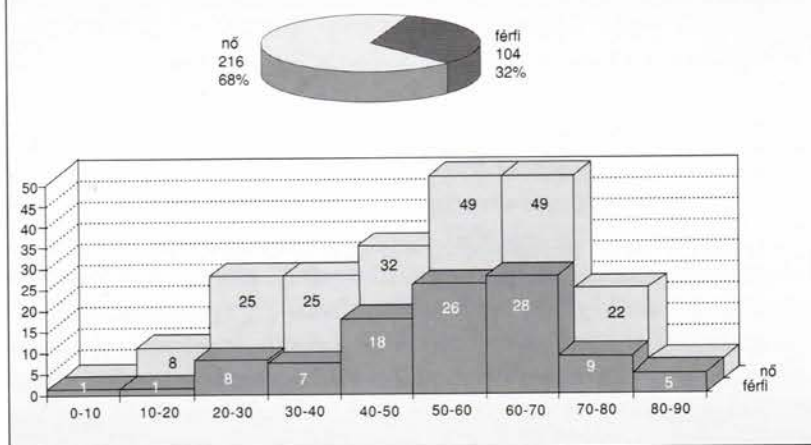
Az epicutan tesztek a nemzetközi standardok szerint értékeltük (3, 26, 38, 42); 20-40 percen a korai, 24, 48, 72 és 96. órában a késői reakciókat.

Valamennyi tesztelt betegünk adatait egyéni, vizsgálati adatlapon rögzítettük, innen MS Excell adatbázisba vittük és SPSS program segítségével dolgoztuk fel.

### Eredmények

A vizsgált időszakban hét vizsgáló helyen összesen 320 beteg felelt meg a vizsgálati tervben lefektetett beválasz-

## Nem és kor szerinti megoszlás



1. ábra

A vizsgált betegek demográfiai adatai

tási feltételeknek (OBNI: 62 eset, MHKK Bőrosztály: 8 eset, SZTE-ÁOK Bőr és Allergológiai Klinika: 14 eset, Miskolci Semmelweis Kórház Bőrosztály: 46 eset, Fővárosi Szent István Kórház Bőrosztály: 42 eset, PTE-ÁOK Bőr-Nemikórani és Onkodermatológiai Klinika: 83 eset, Bács Megyei Kórház Bőrosztály: 65 eset), a férfi-nő arány cc. 1:2-nek (103:217) felelt meg. Betegeink többsége 50-70 éves korcsoportban helyezkedett el, a férfiak átlagos életkora 54,03 (+/-15,55), a nők 49,70 (+/-16,76) év volt (1. ábra).

Közöttük a legnagyobb számban (146 eset) alapdiagnóziként kontakt (stasis) ekzema szerepelt, őket a lábszárfekélyes betegek követték (79 eset), seborrhoeas/perioralis dermatitis volt a diagnózis 55 betegnél, 28 atopiás dermatitis eset került tesztelésre, 21 psoriasisos betegünk volt, ano-genitalis gyulladás miatt pedig 15 beteget teszteltünk (egyes betegeknél kettős diagnózis volt jelen). Azonban az egyes diagnózisok és a kialakuló corticoid érzékenység között nem volt szignifikans az összefüggés ( $p > 0,05$ ). A szenzibilizálódás szempontjából nem közömbös az exponált terület lokalizációja, ezért összesítettük az alapbetegség anatómiai helyét is: a tesztelték 40%-nál az arc illetőleg a nyak, 30%-nál a lábszár volt érintett, a fennmaradó 30% a többi testfelszín között oszlott meg. Az anatómiai régió és a szenzibilizáció közötti összefüggés ugyancsak nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ( $p > 0,05$ ).

A steroid sorral korai típusú érzékenységet nem észleltünk. Jelen értékelésünkben – a teszteredmények dokumentációinak részletes követése és elemzése után, az irritatív reakciók kizárására való törekvésünk eredményeként – a folyamatos + értékek és a csökkenő tendenciát mutató bőrreakciók kiemelésével, szenzibilizációként a 96 órában is ++ és +++ erősségű reakciókat vettük számításba. E szerint 8 személy minősíthető lokális corticosteroid érzékenynek: közülük hat beteg 1-1 hatóanyagra, egy személy 2



Diagnózis	Steroid érzékenység	Egyéb érzékenység
Kontakt ekzema	TC	–
Kontakt ekzema	TC, HCB	–
Kontakt ekzema (stasis ekzema)	TC	nikkel
Kontakt ekzema	BU	propylenglycol, perubalzsam, kátrány
Kontakt ekzema	HC	kátrány, fragrance mix
Ulcus cruris	BU	phenylbutazon, chlorquinaldol, paraben
Ulcus cruris	BU	phenylbutazon, higany-amido-chlorid thiomersal
Anogenitalis ekzema	HCB, HC, Iso-BU, Δiso-BU	perubalzsam

1. táblázat

Steroid érzékeny betegek és társult érzékenységek

TC = tixocortol pivalat; HCB = hydrocortison-17-butilat; BU = budesonid

anyagra, míg a nyolcadik 4 steroiddal szemben bizonyult allergiásnak (1. táblázat). Fontos megjegyezni, hogy két ekzémás beteg kizárólag steroiddal szemben mutatott érzékenységet, ők tehát az „igazi” terápiás szenzibilizáltak.

## Megbeszélés

A corticosteroidok kontakt szenzibilizációt, más terápiás kontakt allergénekhez hasonlóan, krónikus bőrbetegségekben – mint pl. stasis dermatitis, psoriasis vulgaris, kontakt dermatitis – váltanak ki, steroid allergia ilyen betegknél várható és tapasztalható (28, 41, 52). E betegknél az ismert keresztreakciókkal magyarázható más corticosteroid szenzibilizáció mellett a számos környezeti és terápiás kontakt allergénre bizonyítható szenzibilizáció, mely a barrier funkció károsodásnak következményeként értékelhető (28).

A corticosteroid érzékenység klinikai tüneteinek felismerését nehezíti, hogy a steroid allergia és kezelt bőrbetegség tüneteire megegyeznek, vagy hasonlóak, bár a betegek irritatív bőrreakciókat is jeleznek. Jellemző, hogy az eredeti bőrtünetek gyógyulása késik. A klinikai kép alapján felállítható corticosteroid kontakt allergia diagnózisát tovább nehezíti, hogy a fenti tüneteket a beteg által használt corticosteroid externák vivőanyaga (propylenlycol), segédanyagai, konzerválószer (paraben, sorbinsav) szintén provokálhatja (16, 17, 22, 36, 37).

Hasonlóan nehéz a klinikai tünetek alapján megítélni az inhalatív és az orr nyálkahártyájára alkalmazott corticosteroid kiváltotta szenzibilizációt (4). A klinikai tünetek ezekben terápia rezisztenciát, orr és száj körüli erythemat nyálkahártya oedemat, esetleg perioralis dermatitist mutatnak (4). További zavaró tényező, hogy a ható- és adalékanyagok által kiváltott irritatív reakciók is hasonló

tüneteket eredményezhetnek a nyálkahártyákon is.

A corticosteroid allergének epicutan tesztelése számos metodikai buktatót rejt. A tesztanyag koncentrációja akkor optimális, ha a gyulladáscsökkentő hatás nem fedi el a szenzibilizálót; a gyulladásgátlás miatt azonban a típusos seropapulosus reakciók gyakran csak tesztszéleken jelentkeznek (1). A korai reakciók eseteiben a vasoconstríciót követő vasodilatáció eredményeként előforduló erythema – gyakorlatlan szemmel – pozitív reakciónak is értékelhető. A késői értékelésben pedig a szokványos 72-96 órán túl is gyakran alakulhat ki típusos ekzémás reakció a teszt 5-7. napján. A tesztanyagok koncentrációján túl a vivőanyag is befolyásolhatja a szenzibilizáció válaszreakcióját (31).

A kifogástalan tesztértékelésnek három alappillére van: az előzetes expozíció felderítése, az optimális tesztelő dózis kiválasztása és a tesztelő készítmény minősége (21).

A pozitív reakciók esetén az előzetes expozíció bizonyításakor a keresztaktivitások lehetőségével is számolni kell.

A teszteléskor használt corticosteroid dózisára vonatkozóan, olyan standard készítmény alkalmazása kívánatos, amelynek vivőanyaga megfelelő penetrációt biztosít, de általában elhúzódó felszívódásra kell számítani, ezért a tesztek helyes értékelésének ideje 4-7 nap.

A tesztelő készítmény minőségén alapvetően a hatóanyag tisztaságát, egyéb steroid szennyezésektől való mentességét értjük, de fontos az is, hogy tesztkészítmények semmiféle adalékanyagot ne tartalmazzanak.

Felmérésünk során tesztelő sorozatunkban részben forgalmi készítményeket, részben a standard kizárólag vaselin alapanyagú, a terápiás koncentrációnak megfelelő erősségű tesztkészítményeket használtunk, a leolvasási időt a rutinhoz képest megnyújtottuk.

A corticosteroid szenzibilizáció szerkezet-hatás összefüggésére vonatkozó kutatások alapján Coopman S. és mtsai: 1989-ben A, B, C, D csoportokba sorolták a terápiában alkalmazott hatóanyagokat (10). Később Dooms-Goosens és mtsai. (13, 14), valamint Shener és mtsai. (39) tovább finomították az osztályozást, a D csoporton belül D1 és D2 alcsoportot különítettek el.

Az A csoport, a hydrocortison típusú cortocosteroidokat tartalmazza, helyettesítés nélkül a steroid D gyűrűn, vagy a C20 és 21-es pozíciókban. Az A csoport tartalmaz C17 és C21-es acetát észtereket és a C21 thioester, a tixocortol pivalat is ide sorolható.

A B csoport, acetamid steroidok közé tartoznak azok a vegyületek, amelyek a C16, vagy c17-en cis-ketal, vagy -diol addíciókkal rendelkeznek.

A C csoport, a betametason típus, amely a C16-on metil substituált.

A D csoport, corticosteroidjai egy hosszú láncú észtert tartalmaznak a C17-en vagy a C21-en. E csoport tagjai



tartalmazhatnak metil substitúciót a C16-on. Mostanáig e csoportba sorolták a fluocortolon és a diflucortolon észtereit, de mivel ezek könnyen elvesztik a C21 oldalláncaikat ma inkább a C csoporthoz számítják őket (10, 39). A D csoport corticosteroidjait a további vizsgálatok D1 és D2 csoportokra osztották a C16-on lévő metil substitúció jelenléte vagy hiánya, illetőleg a B gyűrű halogenizációja alapján.

A D1 csoport tagjai metil csoportot tartalmaznak a C16-on és halogén helyettesítést a B gyűrűn. E csoportba tartoznak: betametason valerat és dipropionat, clobetason butirát, mometason fuorat és a fluticason propionat. E csoportba tartozók alacsony allergén potenciálúak és kevésbé hajlamosak keresztreaktivásra.

A D2 csoport steroidjai bizonytalan észtereket tartalmaznak, amelyekből hiányzik a C16 metil és a B gyűrű halogén substitúciója. A csoport steroidjai lipofilek és gyorsan metabolizálódnak a bőrben. Szignifikáns keresztreaktivitást mutatnak egymással, és az A és a B csoportba sorolt hatóanyagokkal (pl. budesonid) is (31).

A budesonid keresztreaktivitása saját csoportjában levő steroidokkal és a D2 csoport steroid észtereivel egyaránt ismert. *Lepoittevin* (29) vizsgálatai alapján a budesonid két izomer 1:1 arányú keveréke. Az „R” izomer a B csoport steroidjaira jellemző szimmetriát mutatja, míg az „S” izomer a D csoporthoz hasonlóan aszimmetrikus. Utóbb végzett vizsgálatok szerint a két izomer egymástól eltérő keresztreakciókra képes: az „R”, a B csoport corticosteroidjaival, míg az „S” a D csoport észtereivel keresztreakál (19, 20, 33).

A szenzibilizációs potenciálra, keresztreaktivitásokra további magyarázatot adhatnak a corticosteroidok metabolizmus vizsgálatai. Mai ismeretek szerint nagyon valószínű, hogy nem maguk a hatóanyagok, hanem azok metabolitjai az allergének. A corticosteroidokról ismert, hogy többféle mechanizmus útján bomlanak le. A C17 észterek, pl. C21-re konvertálódhatnak (52). Jellemző metabolikus termékek a steroid-glioxálok, amelyek a C17 oldalláncon képződhetnek (5). A steroid glioxálok kovalens módon kötődhetnek az arginin guanincsoportjához, de más aminosavakhoz is (a prolin és a hydroxiprolin kivételével), az argininnel való kötődés irreverzibilis (50). A magasabb arginin kötő képességgel rendelkező corticosteroidok szenzibilizációs képessége is erősebb (magas allergén potenciálú hatóanyagok).

Magas allergén potenciálú hatóanyag pl. budesonid, tixocortol pivalat, prednicarbat, alacsony arginin kötődésű, alacsony potenciálú pl. hydrocortison acetat, batamethason dipropionat, momethason fuorat.

Eddigi eredményeink megerősítik az irodalmi adatokat annyiba, hogy az érzékenyek minősített betegeink elsősorban a marker hatóanyagokkal szemben mutattak érzékenységet, viszont keresztreaktivitás vonatkozásában nem szolgáltattak újabb bizonyítékokat.

A vivőanyag fontosságát jelzi, az Elocom oldattal szemben tapasztalt három kereszt érzékenységgű reakció egyértelműen propylenglycol érzékenységgel felelt meg. A be-

teg a standardban szereplő propylenglycolra is érzékeny volt, viszont az egyéb momethason-készítményekkel negatív volt a teszthez.

A corticosteroid szenzibilizáció gyakoriságát vizsgáló tanulmányok az érzékenység előfordulását 0,2-10,7 százalékosnak találták (5, 8, 18, 22, 32, 43, 44, 46, 48, 49, 52). *Dooms-Goossens* A. 1991-ben már a 7. leggyakoribb allergénként regisztrálta a tesztesre alkalmazott indikátor steroidokat (14). A különböző felmérések rendkívül eltérő adatait az epicutan tesztes korábban említett metodikai problémái is magyarázhatják, valamint az, hogy az epicutan tesztől eltérően intradermális tesztesekkel is végeztek vizsgálatokat (47). Az intradermális tesztes helyén atrophia, bullosus reakciók is jelentkezhetnek, de aktív szenzibilizációt is feltételeznek (22), e tesztes relevanciáját egyesek megkérdőjelezzik (15). A módszertani problémákon túl, a változó eredményeket az országokban jellegzetesen alkalmazott és más vidékektől eltérő helyi steroid készítmény alkalmazási szokások – mennyiségileg és minőségileg eltérő expozíció – is magyarázzák.

Az általunk talált érzékenységi gyakoriság 2,5 százalékosnak adódott, ami a nemzetközi mezőny alacsonyabb sávjának felel meg. Ez abból következhet, hogy a nagy potenciálú corticosteroid allergének közül egyedül a budesonid felhasználása kiemelkedő.

A leggyakoribb steroid kontakt szenzibilizációk marker tesztesésére a tixocortol pivalat és budesonid javasolt (12, 22, 27), ezen allergének az utóbbi években az Európai Standard allergénjei között is szerepelnek, hazánkban azonban a szenzibilizáció jelenlegi gyakoriságát figyelembe véve továbbra is a célzott tesztesést javasoljuk, gyanú esetén a markernek tekinthető budesonid és tixocortol pivalat mellett még a hydrocortison-17-butirattal érdemes teszteselni (lásd: 2. táblázat).

Társult kontakt szenzibilizációk: steroid érzékeny betegek általában az adott populáció leggyakoribb kontakt allergénjeit mutatják, mint pl. perubalzsam, fragrance mix (48, 49). A társult kontakt szenzibilizációk között a neomycin (25, 48, 49) a steroid készítményben használt kombinációja miatt alakulhat ki, a propylenglycol szenzibilizáció halmozott társulása azzal magyarázható, hogy a helyi steroid készítményekben leggyakrabban alkalmazott oldószer, vehiculum komponens (12, 22). A készítményekben gyakran szerepelhet még paraben (36, 37), benzylalkohol, sorbinsav (16), amelyeknek az allergizáló hatásával számolni kell.

Anyagunkban a nyolc steroid érzékeny beteg közül kétónél semmiféle társult érzékenység nem fordult elő, egy volt propylenglycol érzékeny is, ezen kívül 2-3 allergénnel szembeni társult szenzibilizáció fordult elő.

Bár a corticosteroid kontakt szenzibilizáció elsősorban késői, alkalmanként 6-7 nap után jelentkező ekzémás típusú reakciók képében jelentkezik, azonnali reakciókkal is találkozhatunk. Azonnali reakciókat szisztémás, intraarticularis alkalmazás esetén *Karsh és mtsai.* (23), valamint *Butani L.* (9) közölte. Kontakt urticariát *Peng Y. S. és mtsai.* 2001-ben észleltek (34). *Temesvári és mtsai.* ben-



zoesav kontakt urticához társultan 20 perces expozíció után késői választ tapasztaltak budesonid, hydrocortison-17-butirat és triamcinolon acetamid, valamint amcinoid teszttel (41). A corticosteroid azonnali allergiás reakciója még tisztázatlan mechanizmusú, feltételezik a specifikus IgE jelenlétét, de a hatóanyag haptén jellege az azonosítást nehezíti (23).

A szisztémás corticosteroid szenzibilizáció a szer orális, parentális és intralaesionális adásával történhet, allergizáló hatás ritkább, mint a lokális készítményeknél (36, 37, 39). Az észlelt reakciók elsősorban urticaria, pruritus és anaphylaxia (24). Késői reakciókat Whitmore (45) publikált ekzémás és exanthematosus reakciókkal. A közölt esetek egy-egy beteg kapcsán értékelték, alkalmanként kiszámíthatatlan keresztaktivitással (35, 53).

## IRODALOM

- Adams R. M.: Occupational skin disease. 3rd. ed. Philadelphia: Saunders (1990).
- Alani M. D., Alani S. D.: Allergic contact dermatitis to corticosteroids. *Ann allergy* (1972) 30, 181-185.
- Amin S., Lathi A., Maibach H. J.: Contact urticaria syndrome. CRC Press (1997).
- Benett M. L., Fountain J. M., Mc. Cary M. N., Sheretz E. F.: Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroid for allergic rhinitis or asthma. *Am. J. Contact Dermat* (2001) 12/4, 193-196.
- Boffa M., Wilkinson S-M., Bech M-H.: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermat*. (1995) 33, 149-151.
- Burckhardt W.: Klinische und therapeutische Kurzberichte. *Hautarzt* (1959) 10, 42-43.
- Burckhardt W.: Kontaktekzem durch Hydrocortisone. *Hautarzt* (1959) 10, 42-43.
- Burden A. D., Beck M. H.: Contact hypersensitivity to topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol* (1992) 89, 439-445.
- Butani L.: Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (2002) 89, 439-445.
- Coopman S., Degreef H., Dooms-Goossens A.: Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical steroids. *Br. J. Dermatol*. (1989) 21, 27-34.
- Dooms-Goossens A., Morren M.: Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermat*. (1992) 26, 182-191.
- Dooms-Goossens A., Andersen K. E., Brandao F. M., Bruynzeel D., Burrows D., Camarasa J. et al.: Corticosteroid contact allergy an EECDRG multicentric study. *Contact Dermat*. (1996) 35, 40-44.
- Dooms-Goossens A., Degreef H., Coopman S.: Corticosteroid contact allergy: A reality, in Frosch P.-J., Dooms-Goossens A., Lachapele J.-M. et al. (eds): *Current Topics in Contact Dermatitis*. Berlin Springer-Verlag. (1989 pp) 233-237.
- Dooms-Goossens A.: Contact dermatitis to topical corticosteroids: Diagnostic problems, in Menne T., Maibach H.-J. eds: *Exogenous Dermatoses: Environmental Dermatitis* Boca Raton F. L. CRC (1991 pp) 299-307.
- Dooms-Goossens A.: Corticosteroid contact allergy: A challenge to patch testing. *Am. J. Contact Dermat*. (1993) 4, 120-122.
- Fisher A. A., editor: Reaction to topical steroids. In: *Contact Dermatitis*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger: 1986. 203-310.
- Fowler J. F.: Contact allergy to propylene glycol in topical corticosteroids. *AM. J. Contact Dermat*. (1993) 4, 37-38.
- Feeman S.: Corticosteroid allergy. *Contact Dermat* (1995) 33, 210-242.
- Isaksson M. and al.: Corticosteroid cross-reactivity. *Contact Dermat*. (2003) 49, 53-54.
- Isaksson M. and al.: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. *Contact Dermat*. (2000) 42, 27-35.
- Isaksson M., Bruze M., Lepoittevin J.-P., Goossens A.: Patch testing with serial dilutions of budesonide its R and S diastereomers, and potentially cross reacting substances. *Am. J. Cont. Dermat*. (2003) 12/3, 170-176.
- Jagodzinski J. J., Taylor J. S., Oriba H.: Allergic contact dermatitis from topical corticosteroid preparation. *Am. J. Contact Dermat*. (1995) 6, 67-74.
- Karsh J., Yang W.: An anaphylactic reaction to intra-articular triamcinolone: a case report and review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol* (2003) 90, 254-258.
- Klein-Gitelman A. S., Pachman I. M.: Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *J. Rheumatol*. (1998) 25, 1995-258.
- Kooij R.: Hypersensitivity to hydrocortisone. *Br. J. Dermatol*. (1959) 71, 392-394.
- Lachapelle J.-M., Maibach H. J.: *Patch Testing. Prick Testing*. Springer (2003).
- Lauerma A. I.: Serrening for corticosteroid contact sensitivity. *Contact Dermat*. (1991) 24, 123-130.
- Lauerma A. I.: Contact hypersensitivity to glucocorticoids. *Am. J. Contact Dermat*. (1992) 3, 112-132.
- Lepoittevin J. P., Dreighe J., Dooms-Goossens A.: Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different corticosteroids. *Arch. Dermatol*. (1995) 131, 31-37.
- Lepoittevin J. P., Goossens A.: Molecular basis for the recognition of haptens by T lymphocytes. In: Lepoittevin J.-P., Basketter D.-A., Goossens A., Barlberg A.-T. (eds): *Allergic contact dermatitis*. Berlin, Springer (1998), 113-118.
- Matura M., Goossens A.: Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* (2000) 55, 698-704.
- Matura M.: Corticosteroid contact allergy in Hungary. *Contact Dermat*. (1998) 38, 225-225.
- Noda H., Nishida T., Inda Y., Fukaya A., Abe M., Ueda H.: Contact dermatitis due to budesonide. *Contact. Dermat*. (1991) 25, 72-73.
- Peng Y.-S., Shyur S.-K., Lin H.-Y., Wang C.-Y.: Steroid allergy: a report of two cases. *J. Microbiol. Immunol. Infect*. (2001) 34, 150-154.
- Reinhold K., Schneider I., Hunzelmann N. et al.: Delayed-type allergy to systemic corticosteroids. *Allergy* (2000) 55, 1095-1097.
- Reinhold K. I., Fowler J. F.: Reactions to topical corticosteroids. In: *Fishers's contact dermatiti*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: (2001 p.) 203-201.
- Rietschel R. I.: Patch testing for corticosteroid allergy in the US. *Arch. Dermatol*. (1995) 130, 91-92.
- Rycroft R. J. G., Menne T., Frosch P. J., Lepoittevin J. P. (eds): *Textbook of contact dermatitis*. Springer (2002).
- Schener E., Warshaw E.: Allergy to Corticosteroids: Update and Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Structural Cross-Reactivity. *Am. J. Cont. Dermat*. (2003) 14/4, 179-187.
- Schöpf E.: Side effects from topical corticosteroid therapy. *Ann. Clin. Research* (1975) 7, 353-367.
- Temesvári E., Podányi B., Horváth A.: Corticosteroid delayed contact sensitivity and cross-reactions provoked by 20-min patch test exposure. *Contact. Dermat*. (2000) 43, 176-177.
- Temesvári E.: Ekzémák. Petrányi és mtsai: Szerk. *Klinikai Immunológia. Mécicina* (2000) 309-346.
- Thompson K. F., Wilkinson S. M., Powel S., Beck M. H.: The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br. J. Dermatol*. (1999) 141, 863-866.
- Uter W., Geier J., Richter G., Schnuch A.: Patch test result with tixocortol pivalate and budesonide in Germany and Austria. *Contact. Dermat*. (2001) 44, 313-314.
- Whitmore S. E.: Delayed systemic allergic reactions to corticosteroids. *Contact. Dermat*. (1995) 32, 193-198.
- Wilkinson S. M., Hollis S., Beck M. H.: Reactions to other corticosteroids in patients with positive patch test reactions to budesonide. *J. Am. Acad. Dermatol*. (1995) 33, 963-968.



47. *Wilkinson S. M., Cartwright P. H.:* English J. S. C.: Hydrocortisone. An important cutaneous allergen. *Lancet* (1991) *331*, 761-762.
48. *Wilkinson S.-M., English J. S. C.:* Hydrocortisone sensitivity: Clinical features of fifty-nine cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1992) *27*, 683-687.
49. *Wilkinson S. M., Heagerty A. H. M., English J. S. C.:* A prospective study into the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroid allergy. *Br. J. Dermatol.* (1992) *127*, 22-25.
50. *Wilkinson S. M., Jones M. F.:* Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br. J. Dermatol.* (1996) *135*, 225-230.
51. *Wilkinson S. M.:* Corticosteroid cross-reactions: an alternative view. *Contact Dermat.* (2000) *42*, 59-63.
52. *Wilkinson S. M.:* Hypersensitivity from topical corticosteroids. *Clin. Experim. Dermatol.* (1994) *19*, 1-11.
53. *Zedlitz S., Ahlbae S., Kaufmann R., Boehncke W. H.:* Tolerance to a group C corticosteroid systemically in a patient with delayed-type hypersensitivity to group A systemic steroids. *Contact. Dermat* (2002) *47*, 242.



Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)<sup>1</sup>,  
Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)<sup>2</sup>

## Alternaria fajok okozta cutan-subcutan phaeohyphomycosisok

### Cutaneous-subcutaneous phaeohyphomycoses caused by Alternaria spp.

SIMON GYULA DR.<sup>1</sup>, TÖRÖK IBOLYA DR.<sup>2</sup>, HÁRSING JUDIT DR.<sup>2</sup>, BÍRÓ JUDIT DR.<sup>2</sup>,  
PODÁNYI BEÁTA DR.<sup>1</sup>, SOMLAI BEÁTA DR.<sup>2</sup>, HOLLÓ PÉTER DR.<sup>2</sup>, KOVÁCS JÁNOS DR.<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A phaeohyphomycosis olyan, pigmentált fonalú penészek okozzák, melyek a szövettani készítményben nem a chromoblastomycosisra jellemző muriform sejteket és nem a valódi gombás eredetű mycetomára jellemző granulomákat hoznak létre. A leggyakoribb bőrjelenségek lokalizált cutan-subcutan abscessusok, granulomák, cysták. Az immunszupprimált betegek számának gyarapodásával a fakultatív patogén penészek köre folyamatosan bővül. Ezek közül kiemelkedő szerepe van éghajlatunkon az Alternaria fajoknak. Intézetünkben eddig öt esetben igazoltak általuk okozott bőrfolyamatokat. Az eseteknek számos közös vonása, ugyanakkor sok jellemző különbsége is van, mind a fertőzések eredetét, mind pedig a klinikai képet illetően. Ezért célszerű ezt a ritka kórképet részleteiben elemezni és ismereteinket a nemzetközi adatokkal összehasonlítani.

#### Kulcsszavak:

phaeohyphomycosis - Alternaria - diagnózis -  
kezelés

#### SUMMARY

Phaeohyphomycosis as clinical entity was introduced to cover all of those diseases caused by pigmented fungi that do not fit into the classic concepts of chromoblastomycosis and eumycotic mycetoma which can be characterized histopathologically by muriform cells and granules. The most common lesions of phaeohyphomycosis are localized cutaneous or subcutaneous abscesses, granulomas or cysts. With the increasing number of immunocompromised patients, the number of genera and species of facultative pathogenic fungi causing phaeohyphomycosis has been increasing. In the Hungarian climatic conditions species of Alternaria genus have a prominent role. So far, five cases of phaeohyphomycosis caused by Alternaria spp. have been diagnosed at the Mycological Department of our institute. These cases have numerous common characteristics as well as differences regarding the source of infection and the clinical pictures. For this reason, authors discuss this rare entity and compare the Hungarian observations to the international ones.

#### Key words:

phaeohyphomycosis - Alternaria - diagnosis -  
therapy

A cutan és subcutan gombás fertőzéseket az International Society for Human and Animal Mycology ajánlása szerint csoportosítjuk. Természetesen világszerte kiemelkedő szerepük van a dermatophytonoknak, de a többi gomba éghajlati, földrajzi szempontból különböző mértékben veszélyezteti a velük kontaktusba kerülő személyeket. Ezért számít ritkaságnak Magyarországon a sporotrichosis, a phaeohyphomycosis és a hyalohyphomycosis, míg chromoblastomycosis, gombás eredetű mycetomát, lobomycosis és rhinosporidiosis még nem diagnosztizáltak hazánkban. Ugyanakkor kénytelenek vagyunk felkészülni ezen betegségek diagnosztizálására és kezelésére is, hi-

szen az utóbbi évtizedben jelentősen megnövekedett migráció már eddig is korábban nem látott betegségek felbukkanásához vezetett.

A sporotrichosis, a lobomycosis és a rhinosporidiosis adott kórokozókhoz köthető, szemben a többi, poliétiológias mikózissal. A chromoblastomycosis Cladosporium, Fonsecaia, Phialophora és Rhinocladiella nemzetségbe tartozó, pigmentált falú penészek okozzák. Trópusi, szubtrópusi krónikus bőrbetegség, a kórokozók a tenyésztésben sötét, szürkés, zöldes, barna vagy fekete, bársonyos felszínű telepeket alkotnak. Histopathológiai jellemzője az ún. muriform sejtek jelenléte (korábbi nevük: szklerotikus tes-



tek). A mycetomát baktériumok („sugárgombák”) és penészek is okozhatják, közös jellemzőjük a histopathológiai kép: sárgás, rózsaszínű, fehér, barna vagy fekete *granulomok* kialakulása. Szintén a meleg éghajlatú területek (India, Afrika és Ázsia trópusi területei, Közép- és Dél-Amerika) fertőzése.

A többi, penészek okozta cutan-subcutan mycosisokat szintén histopathológiai jellemzőjük alapján különítette el Ajello (1). Az elkülönítés – elvben – rendkívül egyszerű: a hyalin típusú, üvegszerűen áttetsző fonalakkal, szeptált hifákkal jellemezhető szövettani kép a hyalohyphomycosis, a pigmentált, sötét fonalakkal jellemezhető forma a phaeohyphomycosis elnevezést kapta. Előbbinek legfőbb kórokozói a *Pseudallescheria boydii*, számos *Fusarium* és *Acremonium* faj, utóbbinak pedig az *Exophiala jeanselmei* és a *Wangiella dermatitidis*, továbbá olyan, hazánkban is mindennapos penészek, mint pl. az *Alternaria* (A.) nemzetség egyes tagjai.

A fertőzés klasszikus módja a trópusokon a traumás inokuláció, mégpedig immunkompetens egyéneknél. Nem véletlen, hogy a mycosis főleg a végtagokra, valamint a ruhával fedetlen területekre lokalizálódott, mezőgazdasággal foglalkozó, rossz szocio-ökonómiai helyzetben lévő, higiéniai szempontból rosszul ellátott személyeknél. Napjainkban azonban a mindennaposá vált gyógyszeres immunosuppresszió, valamint egyéb okokból kialakult immundeficiencia is fontos szerepet játszik e mycosisok kialakulásában. Így magasabb rizikójú, alapjában véve beteg egyéneknél éghajlati viszonyoktól, munkavégzéstől, ruházatkodási szokásoktól, társadalmi-gazdasági háttértől függetlenül bárhol felléphet e betegség, ha mikrosérülések révén a fakultatív patogén penészek inokulálódni tudnak.

A phaeohyphomycosis hazánkban valószínűleg nem volt, és nem is lesz gyakori gombás betegség. Eddig öt esetben sikerült diagnosztizálni. Kórokozója minden alkalommal *Alternaria* faj volt. Mivel az esetek egy részét csak nehezen elérhető kongresszusi összefoglalókban publikálták, röviden valamennyi esetet ismertetjük.

## Esetismertetések

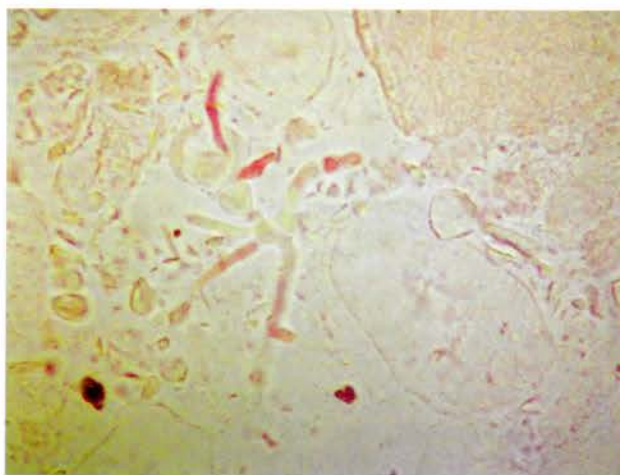
### 1. beteg.

Magyarországon Galgóczy és mtsai írták le az első cutan alternariosist (2). Az 55 éves gyógyszerész férfi jobb nagylábujjának talpi felszínén fájdalomtalan, enyhén viszkető, kissé infiltrált, parakeratotikus hámlást mutató elváltozás alakult ki, mely 9 hónap alatt folyamatosan növekedett, különböző lokális antimikrobás kezelésekre ellenére (1. ábra). A páciensnek semmilyen egyéb ismert betegsége nem volt, laboratóriumi leletei normál értékeket adtak. Mikroszkópos vizsgálattal számos barna, szeptált, torz lefutású fonalat lehetett találni. Emellett muriform, ovoid, ellipszoid, helyenként szeptumokkal osztott conidiumokat mutatott a KOH-os preparátum (2., 3. ábra). A tenyésztés eredménye Sabouraud glucose agaron és élesztőkivonatos agaron *A. alternata* volt. Az ismételt vizsgálat 7 nap elteltével ugyanilyen eredménnyel zárult. A beteg lokális imidazol + pentachlorphenol hatására 5 hét alatt tünetmentesedett. Alaposabb kikérdezése során elmondta, hogy viszonylag nagy területen szőlészkedik, egyéb hobby-szintű mezőgazdasági munkát is végez, gyakran visel gumicsizmát, ill. nyáron zokni nélküli, nyitott sarut. Feltehetőleg mikrosérülés volt a gomba inokulációjának alapja.



1. ábra

Az 1. sz. beteg klinikai tünetei



2. ábra

KOH preparátum fenti beteg hámkaparákából: torz, szeptált hifák

### 2. beteg.

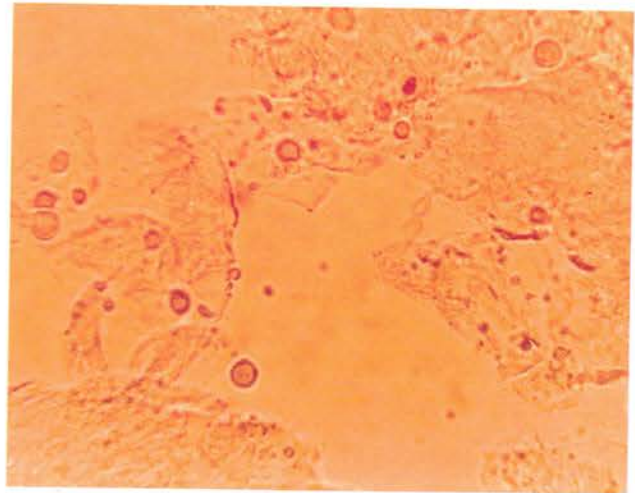
A zalaegerszegi megyei kórház bőrosztályán fekvő beteghez kérték konzíliumot 1987-ben, ahol addig nem látott gombás fertőzés, chromoblastomycosis klinikai képét észlelték (3). Az 52 éves nőbeteg kórelőzményében számos betegség szerepelt, melyek közül az opportunista gombás fertőzés szempontjából fontos volt systemás lupus erythematosus, diabetes mellitus, phlegmasia coerulea dolens, ill. azok kezelésére kapott gyógyszerei. Napi fenntartó steroid adagja 12 mg triamcinolon volt, mellette Heparint, majd Syncumart kapott. Jobb alkarján lévő bőrelváltozása rózsatövis szúrását követően alakult ki. A szürkésfekete, hyperkeratoticus,





3. ábra

KOH preparátum fenti beteg hámkaparékból:  
fonalak és szeptumokkal osztott conidiumok



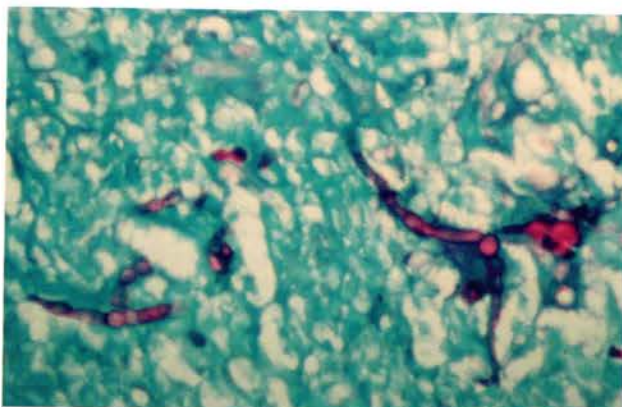
6. ábra

KOH preparátum fenti beteg hámkaparékból: helyenként  
pigmentált, irreguláris gombafonalak



4. ábra

A 2. sz. beteg klinikai tünetei



5. ábra

PAS preparátum: torz hifák

verrucosus elváltozás mintegy 2 hónap alatt nőtt tenyérnyív. A növedék 0,5 cm magasan kiemelkedett, 1 cm széles, barnászörös szegély vette körül (4. ábra). A szövettani preparátum a verrucosus növedék széli részéből készült. A jellemző kép a dermis töme-

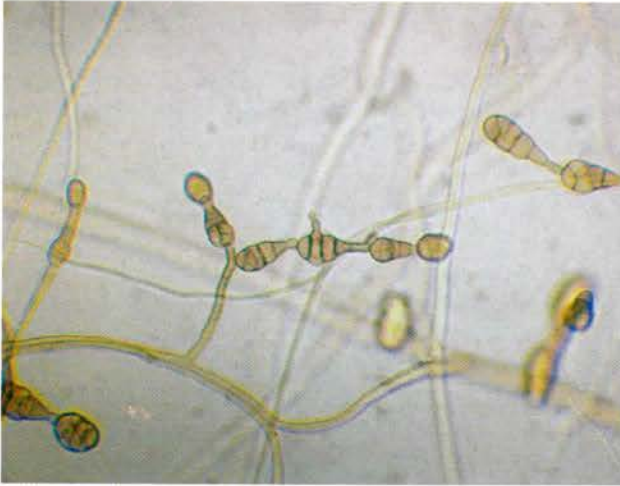


7. ábra

*A. alternata* telepe Sabouraud glucose agaron

ges gyulladós beszűrődése volt, epidermalis hyperplasia mellett. PAS festéssel a granulomákban számos gombaelem volt látható (5. ábra). A KOH-os vizsgálat helyenként áttetsző, máshol pigmentált fonáltöredékeket, csírázó conidiumokat mutatott (6. ábra). Rutin táptalajokon *A. alternata* tenyészett (7., 8. ábra). A beteg rossz általános állapota miatt – az akkor egyedül hozzáférhető ketoconazol orális kezelés mellett – lokális gombaellenes kezelésben részesült. 3 hetes kezelés után a beteg légzési és keringési elégtelenség miatt exitált. Bőrtünetei ezen rövid idő alatt nem javultak.





8. ábra  
A. alternata jellegzetes conidiumai



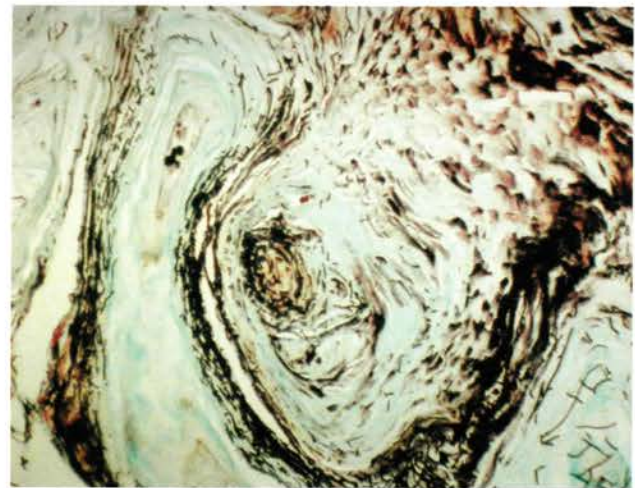
10. ábra  
KOH preparátum fenti beteg hámkaparékából:  
torz, szeptált hifák

3. beteg.

A 65 éves férfibeteg bal sarkán 1956 októberében sérült meg repeszszilánktól. A sebészi beavatkozás során calcaneus eltávolítás történt, nem steril körülmények között. A seb rossz gyógyhajlamot mutatott, fistulaképződés mellett folyamatosan váladékozott. 1969 és 1973 között sarkát 3 esetben ismételten megműtötték, váltott antibiotikumokkal történt kiegészítő kezelés mellett. Tünetei azonban nem javultak, fokozatosan alakult ki granulomatosus, gyulladt szegéllyel övezett elváltozása, melynek központi részén necrotizáló, fistulákon át gennyet ürítő terület volt látható (9. ábra). 1992-ben bőrgyógyászati járóbeteg-rendelésen merült fel gombás fertőzés lehetősége (4). Az intézetünkben elvégzett bakteriológiai vizsgálat *Staphylococcus aureus*-t mutatott



9. ábra  
A 3. sz. beteg klinikai tünetei



11. ábra  
Gömöri-Grocott festés: szabálytalan lefutású  
gombaelemek a granulomában

ki, a KOH-os vizsgálat pedig barnán pigmentált szabálytalan gombafonalakat igazolt (10. ábra). A histopathológiai vizsgálat PAS és Gömöri-Grocott festéssel a dermisben, a subcutisban torz, sűrűn szeptált, többszörösen elágazó, helyenként erősen megvastagodott falú fonáltörredékeket, valamint – a metszési síknak megfelelően – kerekded-ovális gombaelemeket mutatott (11. ábra). Mind a granulomatosus területről nyert felszíni hámkaparékból, mind pedig a biopsziás anyagból *A. alternata* tenyésztett ki. További két mintavétel során ugyanez az ágens volt kimutatható. A beteg bőrfolyamata intrafocalis amphotericin B steril injekció-kúra és 6 hónapig tartó, napi 200 mg itraconazol kezelés hatására lényegesen javult, a granulomatosus gyulladás és váladékozás megszűnt, a fistulák záródtak.

4. beteg.

A 60 éves nőbeteg cadaver vesetranszplantáción esett át 2001. novemberében. Napi 4 mg Medrol, 125 mg Sandimmun és 2 g Cellsept kezelés mellett 2002 áprilisában alakult ki bőrelváltozása, mellyel intézetünkben jelentkezett (5). Jobb alkarja feszítő felszínén jelentek meg livid, enyhén infiltrált 3 mm átmérőjű papulái és kiselemű plakkjai, melyeket a nefrológus Kaposi-sarcomának feltételezett (12. ábra). A féloldali megjelenés és a klinikai tünetek ezt a diagnózist kétségessé tették. A bőrbíopszia PAS-festéssel torz, helyenként szeptált hifákat, kerekded gombaelemeket mutatott ki a granulomán belül (13. ábra). A tenyésztés Sabouraud dextrose aga-

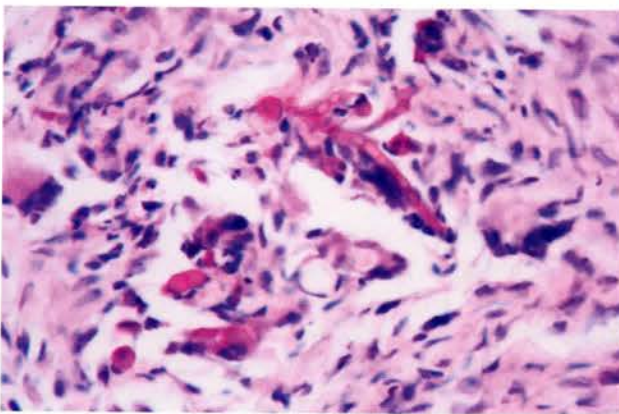




12. ábra  
A 4. sz. beteg klinikai tünetei



15. ábra  
*A. chlamydospora* conidiumai



13. ábra  
PAS preparátum: torz hifák



14. ábra  
*A. chlamydospora* telepe Sabouraud glucose agaron

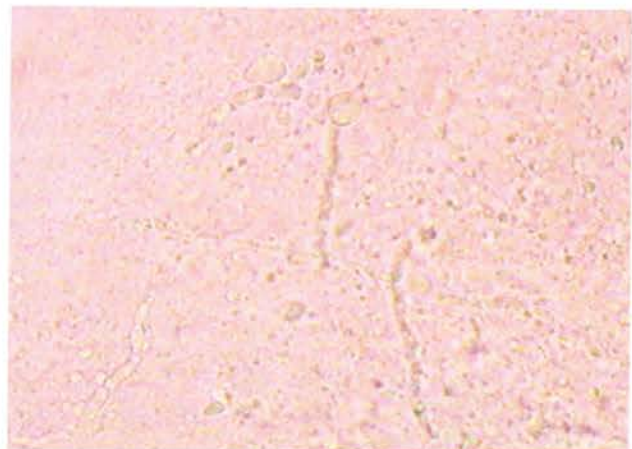
ron és élesztőkivonatos táptalajon olivzöld-feketés, gyors növekedésű, enyhén bolyhos telepeket eredményezett szintenyészetben (14. ábra). A mikromorfológiai kép 3-6  $\mu$ m átmérőjű halványbarna, kezdetben pyriform-tojásdad, soksejtű conidiumokat mutatott, gyakran láncokba rendeződve. Ezek a conidiumok idővel rendkívül szabálytalan alakúvá váltak, hossz- és harántseptumokkal sűrűn szabdalva, és rekeszei chlamydospora-szerűvé formálódtak (15. ábra). A mikromorfológiai jegyek alapján a gombát *A. chlamydospora*-ként azonosítottuk. Identifikálásunkat a Centraalbureau voor Schimmelcultures megerősítette. A beteg 3 hónapon át napi 200 mg orális itraconazol terápiában részesült, melynek eredményeként klinikai tünetei szinte teljesen megszűntek.

5. beteg.

A 71 éves férfi beteg paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában és egyéb belgyógyászati betegségekben szenvedett, bőrtünetei kerti munkát követően alakultak ki jobb alkarján. 2 db, 1,5 – 2,5 cm átmérőjű, hyperkeratotikus, enyhén infiltrált plakkjai enyhén viszkettek (16. ábra). A KOH készítményben számos szabálytalan, részben osztott, csíratömlőre emlékeztető, hyalinszerű képletet produkáló gombaelem volt látható (17. ábra). A histopathológiai kép szintén

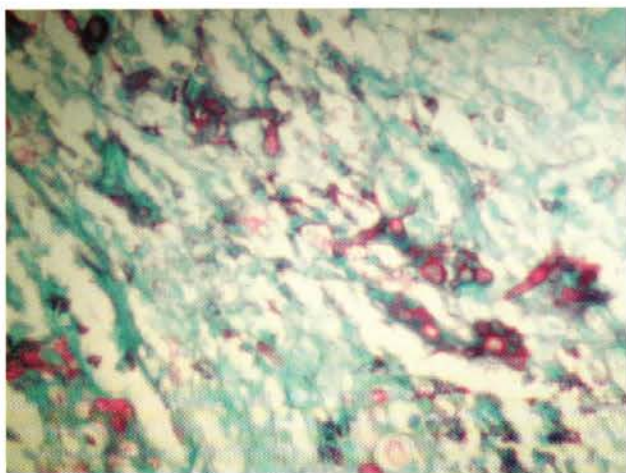


16. ábra  
Az 5. sz. beteg klinikai tünetei



17. ábra  
Hyalin jellegű, morfológiájukban a korábbi KOH-os preparátumokra emlékeztető gombaelemek





18. ábra

Jellegzetes gombaelemek PAS preparátumban

torz, helyenként kerekded gombatöredékeket mutatott, granulomatosus környezetben (18. ábra). A felszínről ismételt, a biopsiás anyagból egyszer elvégzett tenyésztés *A. alternata* fertőzést igazolt. Itraconazol pulzus terápia mellett részleges regressziót tapasztaltunk, de betegünk állapota acut myelosisba fordult és a cytosztatikus kezelés ellenére exitált.

## Megbeszélés

A phaeohyphomycosis olyan *klinikai* entitás, melynek *mikrobiológiai* ágensét *szöveti* jellemzői alapján igazoljuk. Ezt a látszólagos ellentmondást a fakultatív patogén penészek sajátosságai okozzák. Jól ismert tény, hogy a gombák melanin-termelése egyik patogenitási faktoruk. E melanin-termelő gombák egyik legnagyobb csoportja az *Alternaria* nemzetség. A szöveti preparátumban sötét pigmentált fonáltöredékek, vagy sarjadzósejtekre emlékeztető képletek jelenléte perdöntő. Ugyanakkor az is ismert, hogy a melanin-termelés, főként a fiatal, szaporodásuk kezdeti szakaszában lévő gombaképletekben hiányozhat, vagy csak színtelen prekurzoruk van jelen, mely KOH-os preparátumban hyalin fonálként diagnosztizálható. Ez a mi eseteink egy részénél is megfigyelhető volt. A Masson-Fontana festés a szöveti preparátumban igazolja a melanin látens jelenlétét (6). Noha több esetben láttunk haránt- és hosszirányú septumokkal osztott gombaképleteket, azok alakja, mérete, csírázó jellege stb. élesen elkülönítette a chromoblastomycosisra jellemző ún. muriform sejtektől.

Klinikai szempontból a phaeohyphomycosis többé-kevésbé megegyezik a hyalohyphomycosis képével. Az invazív fertőzés ritka, cutan és subcutan folyamatok azonban gyakrabban figyelhetők meg. A legtipusosabb elváltozások a hyperkeratoticus, verrucosus plakkok, de subcutan, granulomatosus léziók, fistulaképződés, sőt lymphocutan terjedés is előfordul időnként. A soliter léziók megjelenése tipikus, de gyakori a multiplex tünetek megjelenése is. *Fader és McGinnis* alapvetően négy csoportot állított fel: superficialis cutan, subcutan, cornealis és szisztémás (7).

A kórokozók mikrobiológiai megítélése fakultatív parazita jellegükénél fogva sokáig kérdéses volt. Tekintve, hogy ismételt tenyésztés és mikroszkópos igazolásra van szükség e penészek esetében, *McGinnis* az 1981-ben *Chevrant-Breton és mtsai* által elemzett 18 korábbi esetből mindössze kettőt talált bizonyítottnak (8,9). *Male és mtsai* 1985-ben megjelent kritikai cikke szintén kétségbe vonta az addig közölt esetek többségének valódi mycosis jellegét (10). Ma már egyértelműen kijelenthető, hogy az *Alternaria* fajok okozta phaeohyphomycosis esetek száma gyarapodik, elsősorban a szervtranszplantációhoz társuló immunszuppresszió, neutropenia, krónikus granulomatosus betegségek következtében (11). Általában nem szokták említeni az onychomycosist mint a phaeohyphomycosis speciális formáját, pedig az *Alternaria* fajok onychomycosisban is lehetnek kórokozók, sőt az onychomycosis és a cutan folyamat közötti kapcsolat is igazolt (12).

Az *Alternaria* nemzetség egyes más tagjai is okozhatnak phaeohyphomycosist, elsősorban az *A. chlamydospora*, *A. infectoria*, *A. longipes* (13-16). *A. chlamydospora* által okozott folyamatot Magyarországon is sikerült igazolnunk.

A cutan-subcutan alternariosis kezelése napjainkban is ellentmondásos. Kis kiterjedésű, soliter folyamatokban a sebészi eltávolítás ajánlott, egyéb esetekben a gyógyszeres kezelés gyakran nem ad kielégítő eredményt. A leggyakrabban használt készítmények az Amphotericin B, 5-fluorocytosin és ketoconazol. Az itraconazzal kezelt esetek száma még ma is alacsony, tényleges összehasonlításra a kis esetszám miatt nincs lehetőség. A dozírozás individuális, 100 – 400 mg/nap. Az azonban biztos, hogy több hónapos folyamatos kezelésre van szükség (17). A széles penészgomba-ellenes hatással rendelkező voriconazol és micafungin reménykeltő készítmények, de gyakorlati tapasztalat még nem áll rendelkezésünkre.

Saját tapasztalataink alátámasztják a fentiek: a látott klinikai képek rendkívül változatosak, minden fő típus előfordult. Hajlamosító tényezőként mind az immunkompetens betegek traumás inokulációját, mind pedig a szervtranszplantációhoz kötött, ill. attól független immunszuppressziót tapasztaltuk. A diagnosztika során mind melanintartalmú, mind hyalin típusú gombaelemeket láttunk. A tenyésztés az *A. alternata* domináns szerepe mellett egyéb faj kóroki szerepét is igazolta. Végezetül pedig, terápiás eredményeink is megoszolóak: sikeres gyógyulás mellett terápiás kudarcot is tapasztaltunk, bár az okok elsősorban a betegek súlyos alapbetegségére vezethetők vissza. A betegek valamilyen formában korhadó növényi részokről, vagy talajból, környezeti szennyeződésből akvizálták a kórokozót, mely elsősorban növénypatogénként ismert.

Végül ki kell jelentenünk: a ritka kórokozók és ritka kórképek előfordulására egyre gyakrabban kell számítanunk, és mind a klinikusok, mind pedig a histopathologus és mikológus szakemberek együttműködése szükséges e probléma kezeléséhez.



## IRODALOM

1. Ajello L., Georg L. K., Steigeigel R. T., Wang C. J. K.: Phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. *Mycologia* (1974) 66, 490-498.
2. Galgóczy J., Simon G., Vályi-Nagy T.: Case report: human cutaneous alternariosis. *Mycopathologia* (1985) 92, 77-80.
3. Simon G., Galgóczy J., Hodosi L. et al.: Feoifomicosi sottocutanea da *Alternaria alternata*: Descrizione del primo caso osservato in Ungheria. *Micologia Dermatologica* (1990) 4, 219-227.
4. Simon G., Hodosi L., Molnár L.: *Alternaria alternata* által okozott subcutan phaeohyphomycosis esetek Magyarországon. *Bőrgyógy Vener. Szle.* (1994) 70, 19-23.
5. Somlai B., Rempert Á., Hársing J., Simon G.: Phaeohyphomycosis caused by *Alternaria chlamydospora*. *Mycoses* (2002) 45, Suppl. 2, 60.
6. Matsumoto T., Padhye A. A., Ajello L.: Medical significance of so-called black yeasts. *Eur. J. Epid.* (1987) 3, 87-95.
7. Fader R. C., McGinnis M. R.: Infections caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. *Infect Dis. Clin. North. Am.* (1988) 2, 925.
8. Chevrant-Breton J., Buissie-Lebreuil M., Freour E., Guiguen B. et al: Les alternarioses cutanées humaines. A propos de 3 cas. *Revue de la littérature. Ann. Dermat. Vénér.* (1981) 108, 653-662.
9. McGinnis M. R.: Laboratory handbook of medical mycology. Academic Press, New York, London (1980).
10. Male O., Pehamberger H.: Die kutane Alternariose. Fallberichte und Literaturübersicht. *Mykosen* (1985) 28, 278-305.
11. Mackenzie D. W. R.: Pathogenesis of fungal diseases. In: Principles and practice of clinical mycology. Ed. Kibbler CC, Mackenzie DWR, Odds F, 1996, John Wiley and Sons Ltd, Chichester (1996).
12. Baykal C., Kazancioglu R., Büyük-babani N. et al: Simultaneous cutaneous and unguinal alternariosis in a renal transplant recipient. *Br. J. Derm.* (2000) 143, 911-912.
13. deHoog G. S., Guarro J., Gené J., Figueras M. J.: Atlas of clinical fungi. 2nd ed. CBS, Utrecht (2000).
14. Gené J., Masoliver A., Guarro J. et al: Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria longipes* in an immunosuppressed patient. *J. Clin. Microbiol.* (1995) 33, 2774-2776.
15. Halaby T., Boots H., Vermeulen A. et al: Phaeohyphomycosis caused by *Alternaria infectoria* in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol.* (2001) 39, 1952-1955.
16. Singh S. M., Naidu J., Pouranik M.: Ungual and cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria alternata* and *Alternaria chlamydospora*. *J. Med. Vet. Mycol.* (1990) 28, 275-278.
17. Sanche S. E., Sutton D. A., Rinaldi M. G.: Dematiaceous fungi. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): *Clinical mycology*. Churchill Livingstone, New York (2003).



Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (igazgató: dr. Horváth Attila egyetemi tanár)

## Herpesvírusok szerepének vizsgálata bőr- és nemibetegségekben az OBNI STD Mikrobiológiai Laboratóriumában

### Studies on the role of herpesviruses in dermato-venereological diseases in the STD Microbiology Laboratory of the National Institute of Dermato-Venereology

ONGRÁDI JÓZSEF DR.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr- és nemigyógyászati gyakorlatban fontos humán herpesvírusok (HHV) hazai epidemiológiáját, molekuláris pathomechanizmusát tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy a visszatérő nemiszervi herpes fertőzések túlnyomó részét ép timidin kinázzal rendelkező HSV-2 okozza. Az első HHV-6B és HHV-7 fertőzés 18 hónapos életkorig bekövetkezik. A HHV-6A serdülőkortól kezdve feltehetően nemi úton terjed, HIV-fertőzöttekben gyorsítja az AIDS lefolyását. Elsőként írtuk le a HHV-7 primér fertőzését rózsahámlásban és kesztyű-zokni betegségben. Meghatároztuk a HHV-6B és HHV-7 által indukált főbb citokinek bőrgyógyászati vonatkozásait. Megállapítottuk, hogy a HHV-8 virális interferon reguláló faktorai és a HIV-1 szabályozó szekvenciái kölcsönösen aktiválják egymást Kaposi-sarcoma progressiója során.

#### Kulcsszavak:

HSV-2 epidemiológia - rózsahámlás - kesztyű-zokni betegség - Kaposi sarcoma - citokinek

#### SUMMARY

Epidemiology and molecular pathomechanism of human herpesviruses (HHV) with dermato-venereological importance were studied. In Hungary, recurrent genital herpes is elicited mainly by HSV-2 with normal thymidine kinase. Primary HHV-6B and HHV-7 infections occur before 18 month of age. HHV-6A spreads possibly sexually from adolescence onwards, and facilitates AIDS progression in HIV-1 infected subjects. Causative role of primary HHV-7 infection in pityriasis rosea and papular-purpuric „gloves-and-socks” syndrome was described. Dermatological consequences of the production of key cytokines altered by HHV-6B and HHV-7 were determined. Mutual activation of viral interferon regulatory factors of HHV-8 and regulatory sequences of HIV-1 was established.

#### Key words:

HSV-2 epidemiology - pityriasis rosea - papular-purpuric gloves-and-socks syndrome - Kaposi's sarcoma - cytokines

A jelenleg ismert 9 emberi herpesvírus mindegyike okozhat súlyos fertőzéseket, amelyeknek számos bőr-, illetve nemigyógyászati vonatkozása van. Ezen vírusok molekuláris tulajdonságait az elmúlt években feltárták, de a molekuláris pathomechanizmus és epidemiológia még várat magára. Magyarországon az újonnan felfedezett herpesvírusok elterjedtségére, rizikócsoportokban játszott szerepükre sem voltak elérhető adatok. Ezért 1998-2004 között ezeknek a vírusoknak a hazai epidemiológiáját, ismert és új betegségekben játszott szerepét, az immunrendszerrel való összefüggését tanulmányoztuk.

#### Herpes simplex vírus 1 és 2 (HSV-1, HSV-2)

Az intézet rendelésein megforduló betegek kezdeti HSV-1, ill. HSV-2 elkülönítő szerológiai vizsgálatát nemzetközi standard vírusokkal fertőzött sejteken, indirekt immun-

fluoreszcens (IF) módszerrel végeztük. Ezt követően visszatérő nemiszervi herpes fertőzésben szenvedő betegek jelentkezésekor, de a kezelés megkezdése előtt, a herpeses hólyagbennékből vizsgáltuk a herpes simplex vírus jelenlétét és fajtát, valamint a betegek savójában meghatároztuk a HSV-1 és HSV-2 ellenes antitestek mennyiségét ELISA módszerrel (HerpeSelect, Focus Technologies, Cypress, CA, US), ezáltal a hazai epidemiológiai helyzetre nézve nyertünk adatokat. A hólyagcsákból fertőző vírust a jellegzetes cytopathiás hatásuk alapján VERO és GMK sejteken tenyésztettünk, majd ezeket a HSV-1 és HSV-2 eltérő antigénjei alapján direkt IF módszerrel (Imagen Herpes Simplex Virus/HSV, Dako Diagnostics Ltd., Ely, Nagy-Britannia), valamint eltérő nukleinsav szekvenciák alapján polymeráz láncreakcióval (PCR) azonosítottunk. Utóbbi reakcióhoz olyan primereket készítettünk, amelyek az aciklovir metabolizmusban fontos timi-



din kináz (TK) esetleges mutációit is kimutatják. A betegek közel 40%-ának hólyagcsaiból nyertünk fertőző vírust, amelyekből 94% bizonyult HSV-2 és 6% HSV-1 fajnak. Ez az arány jó egyezést mutat más európai adatokkal, bár a fiatalabb korosztályban egyre gyakrabban okoz a HSV-1 nemiszervi herpeszt. A betegek háromnegyed részében igen magas HSV-2 ellenes antitest szintet észleltünk, amely az ismétlődő antigén inger következménye. Legtöbbjükben a HSV-1 ellen is volt antitest, ami az átfertőzöttséget bizonyítja, de ennek igen változó szintje a rekurrens fertőzésben játszott szerep ellen szól. Valamennyi izolátum ép TK enzimmel rendelkezett, tehát esetleges terápiás kudarc nem függhetett a vírustól. Ezekkel a vizsgálatokkal egy időben és azonos módszerekkel egy fiatal, nem egészségügyi dolgozó nőbeteg kezűjén talált elváltozásban igazoltuk a HSV-2 oki szerepét, rávilágítva a gyorsdiagnosztika fontosságára a kezelés megválasztásában (1).

### **Humán herpesvírus 6A (HHV-6A), HHV-6B és HHV-7 epidemiológiája és szerepük rizikócsoportokban**

A HHV-6A, HHV-6B és HHV-7 kisgyermekkorban cseppfertőzéssel terjed, de hazai elterjedtségük és rizikócsoportokban játszott szerepük nem volt ismert. A vizsgálatokat korábban nehezítette, hogy az IgM nemcsak primér, de ismétlődő fertőzésben is megjelenik. Az antitestek között keresztreakció előfordulhat. Víruslatencia a CD4 T-lymphocytákban nem minden betegben alakul ki, ezért a nukleinsav kimutatás sem biztos jele a fertőzésnek. Ezen nehézségeket úgy küszöböltük ki, hogy az IgM és IgG szintjének mérése mellett az első fertőzésben megjelenő és kb. 5 hónapig fennálló alacsony aviditású IgG antitestek jelenlétét külön mértük, a titer értékeket pedig csak 1:20 hígítás fölött tekintetük pozitívnak.

Megállapítottuk, hogy hazai gyermekek 18 hónapos korukig átesnek HHV-6B és HHV-7 fertőzésen; előbbi az ipari országokban, utóbbi a fejlődő országokban talált mintázathoz hasonló. Hodgkin- és nem-Hodgkin lymphomák progresszióját elsődleges vagy rekurrens HHV-6B fertőzés gyorsítja, míg a HHV-7 a HHV-6B aktiválásán keresztül hat. Intrathecalis HHV-6B fertőzés IgM megjelenésével sclerosis multiplex előrehaladását segíti. HHV-6A elleni antitestek a serdülőkortól kezdve mutathatók ki, ezért ezen vírus terjedése nemi úton történhet. Egészséges felnőttek 60%-ában antitestek találhatóak. HIV-fertőzöttekben a betegség kezdetén és a terminális szakaszban a magas antitest szint a HHV-6A reaktiválódására utal, amely a HIV következményes aktiválódását, az AIDS előrehaladását eredményezi. HIV-fertőzöttek HIV-szernegatív partnereiben is már 100% a HHV-6A előfordulásának gyakorisága, s jelenléte érzékenyítheti a szervezetet HIV-fertőzés iránt (3).

### **A HHV-7 oki szerepe ritka kórképekben**

A közelmúltban felmerült, hogy a rózsahámlást HHV-7 fertőzés váltja ki, de nem volt ismeretes, hogy primér

vagy rekurrens fertőzés áll-e a háttérben. Ezért 34 beteg és illesztett kontrolljaik szerostátuszát összehasonlítva megállapítottuk, hogy az alacsony aviditású antitestek jelenléte szerint elsődleges HHV-7 fertőzés váltja ki a betegséget szeronegatív fiatalok körében. A lymphocytákban PCR-rel a kontrollokhoz képest közel kétszeres gyakorisággal mutattunk ki HHV-7 DNS-t, ami a sejtekben lévő nagymennyiségű vírusra utal. Három esetben sikeresen tenyésztettünk és azonosítottunk HHV-7-t a betegek aktivált lymphocytáiból, amelyek az első ilyen izolátumok Közép-Kelet-Európában. Négy kesztyű-zokni betegségben szenvedő beteg közül egy esetben akut, egy esetben perzisztáló HHV-7 fertőzést mutattunk ki humán parvovírus B19 fertőzéssel egyidejűleg, további két esetben elsődleges HHV-7 fertőzést diagnosztizáltunk szerológia és PCR segítségével. Ezáltal elsőként mutattuk ki a HHV-7 lehetséges oki szerepét a kesztyű-zokni betegség létrejöttében (6).

### **Cytokinek termelésének változása HHV-6B és HHV-7 hatására**

A HHV-6A szerepének korábbi vizsgálatát követően a HHV-6B cytokin-termelésre kifejtett hatását tanulmányoztuk ELISA és valós idejű PCR segítségével a fertőzési folyamat teljes lefolyása során, 240 h alatt. Az interleukin (IL)-2 és IL-12 termelés befolyásolása bifázisos, de ellentétes irányú, az interferon (IFN)- $\gamma$  termelés folyamatosan gátolt, viszont a tumor növekedési faktor (TGF)- $\beta_1$  termelése fokozott, amelyek együttesen a vírus immunszuppresszív hatásait magyarázzák. A csökkent IL-15 kibocsátás a természetes és lymphokin-aktivált ölüsejtek gyenge aktivitását eredményezi. A granulocytá-monocytá kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) és az IL-3 termelés nagyfokú elnyomása a B-lymphocyták érésének zavarát eredményezheti. Az IL-4 és IL-10 termelés csökkenése az antitest képzés és a gyulladáshoz vezető válaszreakciók renyheségét hozza magával. A tumor nekrosis faktor (TNF)- $\alpha$  és  $\beta$  termelés folyamatos elnyomása a HIV-aktiváló képesség hiányával jár. A késői IL-1 $\beta$  termelés fokozódása viszont az akut vírusfertőzésben észlelhető láz keletkezésére ad magyarázatot (5). A HHV-7 és különféle mitogének (phytohaemagglutinin, bakteriális endotoxin) cytokin termelésre kifejtett hatásában legtöbbször synergizmus érvényesült. Elsőként vizsgáltuk elsődleges vagy visszatérő fertőzésekben ugyanazon cytokinek termelődésének eltéréseit. Az IL-2 és IFN- $\gamma$  termelés primér fertőzésben fokozódik, visszatérő fertőzésben csökken, utóbbi immunszuppresszióhoz vezet. Mind a primér, mind a visszatérő fertőzésben az IL-1 $\beta$  termelés domináns a TNF-aktivitással szemben, ami szintén a HIV-aktiváló képesség hiányához vezet. Az IL-10 termelés főleg elsődleges HHV-7 fertőzésben magas. Ezek a hatások a Th1 és Th2 cytokin mintázat kiegyensúlyozott változásait mutatják, amik akut kórképek gyors gyógyulását eredményezik, de perzisztáló fertőzésekben immunszuppresszióval járnak (2).



## HHV-8 és HIV kölcsönhatása Kaposi-sarcomában interferon reguláló faktorokon (IRF) keresztül

A HHV-8 és a HIV kölcsönhatása Kaposi-sarcoma formájában mutatkozik meg klinikailag, de a két vírus közti kölcsönhatás mechanizmusa alig ismert. A HHV-8 négy virális interferon reguláló faktorról (vIRF) rendelkezik, amelyek a sejtek hasonló géntermékeinek sejtciklust reguláló működését megzavarják, és a HIV long terminal repeat (LTR), ill. transzaktiváló (*tat*) régióhoz hasonló szereppel is rendelkeznek. Ezért a HHV-8 vIRF-ok és a HIV-1 LTR, illetve *tat* régiójának transzkripció aktivitása közti összefüggéseket elemeztük sejtekbe történő ko-transzfecciót követően. Ennek során a HHV-8 vIRF-1, -2, -3 fokozta a HIV-1 LTR aktivitását. Ugyanezen vIRF-k és a HIV-1 *tat* együttesen szintén fokozták az LTR aktivitását. Ezekhez hasonlóan a HIV-1 elősegítette a HHV-8 késői géneinek expresszióját HHV-8 hordozó daganatsejtekben (BC-3, BCBL-1). Ezen eredmények azt mutatják, hogy a HHV-8 a HIV-1 számára előnyös immunszuppressziót fokozza, míg a HIV-1 közvetlenül a HHV-8 szaporodását serkenti. A két folyamat végeredménye, hogy AIDS-ben szenvedők körében gyakoribb és agresszívabb a Kaposi-sarcoma lefolyása (4).

## Köszönetnyilvánítás

Ezúton köszönöm az OBNI és a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemi-kórtani és Bőronkológiai Klinika munkatársainak (Horváth Attila, Kárpáti Sarolta, Várkonyi Viktória, Nagy Károly, Becker Krisztina, Kovács János, Kemény Béla, Kövesdi Valéria), tudományos diákkörös hallgatóinak (Csiszár Anna, Sonkoly Enikő, Szilágyi Melinda, Vág Tibor), valamint a hazai és külföldi munkatársak szíves közreműködését. A tanulmányokat az OTKA T20489, T29299, ETT 08/060/2000, NAB 201/1 pályázatait és az EGIS Gyógyszergyár Rt. támogatták.

## IRODALOM

1. Kovács J., Ongrádi J.: Atípusos HSV-2 fertőzés. *Magy. Venerol. Arch.* (2003) **6**, 135-141.
2. Ongrádi J., Ahmad A., Menezes J.: A 7-es humán herpeszvírus által kiváltott in vitro citokintermelés fehérvérsejtekben. *Orv. Hetil.* (1999) **140**, 1935-1939.
3. Ongrádi J., Nagy K., Vág T., Bánhegyi D., Miheller P., Stréter L., Horváth A.: Human herpeszvírus (HHV) 6 variant A is, but HHV-6B and HHV-7 are not sexually transmitted infections. *Magy. Venerol. Arch.* (2000) **4**, 79-84.
4. Ongrádi J., Pitha P. M.: Interferon reguláló faktorok Kaposi-sarcomában. *Magy. Venerol. Arch.* (2003) **6**, 182.
5. Szilágyi M., Sonkoly E., Ahmad A., Ongrádi J.: Az emberi 6-os herpeszvírus B változata citokintermelésének bőrgyógyászati vonatkozásai. *Bőrgy. Venerol. Szle.* (2003) **79**, 261-262.
6. Vág T., Sonkoly E., Kemény B., Kárpáti S., Horváth A., Ongrádi J.: Az emberi 7-es herpeszvírus újabb szerepének vizsgálata bőrbetegségekben. *Orv. Hetil.* (2003) **144**, 1623-1629.



Országos Bőr-Nemikórtani Intézet(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)

## Szekunder syphilis HIV fertőzöttnél Secondary syphilis with HIV infection

VÁRKONYI VIKTÓRIA DR., NAGY KÁROLY DR., SOMOGYI TAMÁS DR.,  
HORVÁTH ISTVÁN DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők szekunder szifiliszben szenvedő 44 éves nőbeteg esetét ismertetik, aki egy ismert HIV-1 fertőzött, primer szifilisz tüneteivel 3 nappal korábban kezelésbe vett férfi partnereként jelentkezett vizsgálatra. A nőbetegnél a másodlagos vérbaj típusos tüneteit észlelték. Lues szerológia: a nem-specifikus és a specifikus tesztek extrém magas pozitivitást mutattak. HIV teszt: verifikáltan HIV-1 pozitív. Egyéb laboratóriumi leletei: vírus-szám: 100.000 kópia/ml, CD4+ lymphocytá:756/ul. Terápia: Procain-penicillin (1 ME/nap intramuszkulárisan, összesen 30 ME). Kontaktus kutatás: a szifilisz fertőzést a nőbeteg átadta az általunk gondozott HIV-1 pozitív férfinak, aki viszont ugyanezen partnerét feltehetően HIV-1-vel fertőzte meg. A nőbeteg szifilisz fertőzését eredményező fertőzés eredetét azonosítani nem tudtuk. A HIV-1 pozitív férfit betegnél a vírusinfekció forrása: egy az intézetünkben 1997. évben verifikált és 2000. februárjában AIDS miatt elhalálozott nőbeteg fertőzhetette meg.

**Következtetések:** az epidemiológiai, a szerológiai és molekulár-virológiai vizsgálatok eredményei alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy mind a három beteg ugyanazzal a HIV típusal fertőződött. A szerzők a jogi szabályozás változása ellenére rendkívül fontosnak tartják a szifilisz betegek HIV fertőzése és a HIV fertőzött szifilisz irányában történő rendszeres szűrését.

**Kulcsszavak:**  
szekunder szifilisz - HIV-1 fertőzés -  
kontaktus kutatás

### SUMMARY

The authors report a heterosexual horizontal transmission of HIV infection to a symptomatic syphilitic patient, confirmed by epidemiological and virological studies for the first time in Hungary.

The 44-year-old female patient visited our STD outpatient unit in December 2000 as a sexual contact of a HIV positive male who had been treated for primary syphilitic ulcer. Her skin symptoms were characteristic to that of second stage of syphilis. Lues serology: non-specific and specific tests were extremely positive. HIV serology: confirmed HIV-1 positivity. Other laboratory findings: Viral copy was high, CD4+ lymphocyt count: normal. Therapy: Procain-penicillin (1 Million Unit/day; altogether: 30 Million Units).

Contact tracing and partner notification: The index female patient transmitted the syphilis infection to the HIV positive male, while he reciprocally transmitted the HIV infection to that female partner. The source of syphilis in the index female patient remained unknown.

Origin and transmission of HIV infection: A since 1997 HIV positive female patient who died in AIDS in February 2000 could have been the source of the HIV in the male contact patient.

**Conclusion:** The epidemiological and molecular biological studies support the hypothesis, that all the three patients studied infected each other with the same type of HIV. Infectious source exploration at the three patients also supports this conclusion. It is very important to screen syphilitic patients for HIV infection and HIV positive patients for syphilis.

**Key words:**  
secondary syphilis - HIV-1 infection -  
contact tracing

A HIV fertőzés és a syphilis közötti szoros szeroepidemiológiai kapcsolat már a HIV pandémia korai szakaszában egyértelmű volt. Tanulmányok sora mutatott rá, hogy nemcsak a kezelésre szoruló lueses betegek jelentős százaléka HIV fertőzött, hanem az utóbbiak körében a reaktív syphilis szeroprevalenciája is magas (1, 2, 8, 9, 14.).

Önmagában a reneszánszát élő syphilis is, de HIV-1 fertőzéssel való együttes előfordulása a klinikusok számára

még sok meglepetéssel szolgálhat (3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20). A venerológiai ismeretek tehát jelentőségükből nem veszítettek. A kérdés tulajdonképpen az, hogy a fiatal, az egyetem padjaiból kikerülő orvosok, leendő nemgyógyász szakorvosok érdeklődését, hozzáállását sikerül-e a nemi érintkezéssel terjedő fertőzések, beleértve a szifilisz és a HIV fertőzést is, megfelelő módon felkelteni. A jelenlegi rendkívül labilis epidemiológiai



helyzetben ugyanakkor kulcskérdés a venerológiai ellátás jövőbeni alakulása.

Jelen közleményben a szerzők egy tünetes syphilises nőbeteg kórtörténetét ismertetik, aki a betegség továbbadásával egyidejűleg szexuális partnertől HIV-1 fertőzést akvirált.

### Esetismertetés

A 44 éves nőbeteg egy, 2000. márciusa óta HIV-1 fertőzés miatt gondozott és 2000. december 18-án szifilisz primer fekély miatt kezelésbe vett beteg szexuális kontaktusként, erősen alkoholos, leromlott általános állapotban jelentkezett vizsgálatra intézetünk STD ambulanciáján 2000. december 19-én. A nőbeteg családi anamnéziséből kiemelendő, hogy 4 hónapja külön élt férjétől, s ennek következményeként az utcára került. A HIV pozitív férfi 4-5 héttel korábban szánalomból befogadta lakásába, s ekkor egymással szexuális kapcsolatot is létesítettek. Óvszert nem használtak, egymásról, előéletükről lényegében információval nem rendelkeztek.



1. ábra

A háton, felső végtagokon lencsényi barnásvörös részben hámló papulák

*Felvételi státus:* Az igen sovány nőbeteg bőrén testszerte barnásvörös 4-5 mm átmérőjű, éles határú, a bőr színéből finoman kiemelkedő, helyenként gallérszerűen hámló (1. ábra), az arcon rosacea-ra emlékeztető papulákat láttunk. A bal oldali parieto-temporalis régióban a hajzat diffúzan megritkult, a bal mandibula szöglet a korábban elszenvedett traumás sérülés, törés miatt deformálódott (2. ábra). A vulván nedvező, *Treponemában* gazdag szifilisz condyloomákat (3. ábra), mindkét talpon barnásvörös papulákat és kifejezett hámlást láttunk (4. ábra). Axillárisan, szubmandibularisan megnagyobbodott fájdalommentlen nyirokcsomókat tapintottunk.

*Klinikai diagnózis:* Másodlagos szifilisz feltételezhetően HIV-1 fertőzéssel. Az egyidejűleg levett vérből elvégzett HIV szűrés és a verifikáció a feltételezésünket megerősítette. Laboratóriumi leleteit a kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően az 1. táblázat mutatja.

*Kezelés:* a Herxheimer reakció csökkentése érdekében per os doxycyclin kapszulát (2 x 100 mg /nap) adtunk 2 napig, majd ezt követően napi 1 ME procain-penicillin / Retardillin® injekció / intramuszkuláris kezelésben részesült (összes dózis: 30 ME). Az első penicillin injekciót követően ennek ellenére azonban 38,5 °C láz alakult ki.



2. ábra

Az arcon barnásvörös, hámló, rosacea-like papulák. A bal parieto-temporalis régióban a hajzat foltokban erősen megritkult. A bal mandibula szöglet duzzadt, deformált



3. ábra

A vulván, a nagy ajkak és az introitus területén erodált papulák





4. ábra

Mindkét talpon kifejezett hámlás, barnásvörös papulák, interdigitális területek talpi felszínén hámló piszkos-szürkés felrakódás. Mindkét öregujj körme onychogryphotikusán megvastagodott

A diagnózis felállításakor, majd a kontroll vizsgálatok alkalmával elvégeztük a CD4 + és CD8+ lymphocyták számát, továbbá víruskópia meghatározást is. (1. táblázat)

Az antilueses kezelés befejezése után került sor a liquor vizsgálatra. Neurosyphilis az intrathecalis *Treponema* specifikus antitestek hiányában bizonyítani nem lehetett. A HIV-1 antitest ELISA, a HIV-1 p24 kvantitatív ELISA és a Western-blot pozitív eredményt adott.

**Kórlefolyás a nőbetegnél:** a gyors CD4+ lymphocyták szám csökkenés és a magasabb víruskópiaértékek miatt a beteget a Szent László Kórház immunológiai osztályára irányítottuk át antiretrovirális kezelés megkezdése céljából. Információnk szerint a beteg a későbbiekben ismételtén az utcára került, majd 2003 novemberében tüdő tuberculosis- és AIDS következtében elhunyt.

**Kontaktus kutatás:** A szifilisz fertőzés forrását adatok hiányában felderíteni nem tudtuk. A HIV fertőzés heteroszexuális terjedése azonban kideríthető volt. A kórelőzmény adatai alapján feltételeztük, hogy a férfi beteget az a nő fertőzte meg, akinél 1997 elején igazoltuk a betegséget és aki 2000 februárjában AIDS-ben meghalt (5. ábra).

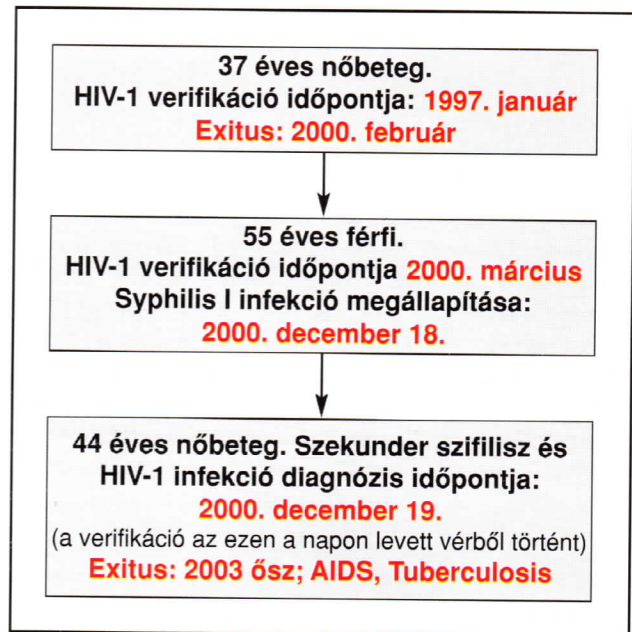
A kontaktusok HIV-1 azonosítása szerotipizálással történt. Az elvégzett vizsgálatok – immuno blot ellenanyag térképezés, szintetikus peptid ELISA szerotipizálás, nukleotid szekvencia alapú reaktivitás elemzés, PCR azonosítás, fenotípusos és tenyésztési jellegzetességek – arra engedtek következtetni, hogy a három vizsgált személy nagy valószínűséggel azonos vírussal – HIV-1 B szubtypus – fertőződött meg, vagyis nem kizárható, hogy egymástól kapták a HIV-1 fertőzést.

A HIV-1 fertőzött férfi beteg él és jelenleg is kezelés alatt áll a Szent László Kórházban.

Dátum	RPR	TPHA	CD4+ lymphocyták	CD8+ lymphocyták	Vírus szám
2000. 12. 19.	1:128 pozitív	1:61.440	756/ul	743/ul	100.000/ml
2001.02. 19.	1:64 pozitív	n. t. v.	n. t. v.	n. t. v.	n. t. v.
2001.04. 03.	1:32 pozitív	1:20.480	395/ul	727/ul	110.000/ml
2002. 09. 04.	töményben gyengén pozitív	240E	n. t. v.	n. t. v.	n. t. v.
n. t. v. = nem vizsgált					

1. táblázat

Laboratóriumi leletek alakulása a kezelés előtt és után



5. ábra

A HIV-fertőzés átadásának útja

## Megbeszélés

A lueses fertőzés kezelése betegünkönél eredményes volt, kontroll klinikai és szerológiai vizsgálatait (1. táblázat) ezt egyértelműen alátámasztották. A HIV-1 koinfekció azonban gyors lefolyású volt és a páciens 3 éven belül bekövetkezett halálát okozta. Hogy az AIDS stádium kialakulásában milyen szerepet játszott a tünetes szifilisz, arra igazán válaszolni nem tudunk. Az irodalomban azonban igen sok adatot találunk arra vonatkozóan, hogy a HIV-syphilis koinfekció kölcsönösen befolyásolhatja egymás lefolyását, prognózisát (7, 17, 19).

A szifilisznek és a HIV betegségnek nagyon sok közös vonása van, ugyanis e fertőzéseknek az elsődleges átviteli mód a szexuális érintkezés, az epidemiológiai adatok alakulását a promiszkuitás, továbbá egyéb rizikó tényezők (intravénás kábítószerhasználat, prostitúció, homo/biszexuális csoportokhoz való tartozás) együttesen befolyásolják. Az epidemiológiai helyzetet természetesen befolyásolja az is, hogy a betegellátásban dolgozó orvosok az aktuális panaszok értékelésénél gondolkodnak-e

ezen fertőzések lehetőségére is. Tévedést azt hiszem, hogy ezekkel a betegségekkel csak a nemgyógyászok és a kérdéssel foglalkozó infektológusok konfrontálódnak (15, 16, 18). Előbb vagy utóbb a medicina különböző szakterületeit művelő kollégák is szemtől szembe kerülnek a vérbajban



és/vagy HIV-1 fertőzésben szenvedő páciensek problémáival.

Sem a HIV, sem a lues szűrővizsgálatok nem veszítettek jelentőségükből. A klinikusoknak gondolni kell ezen fertőzések lehetőségére, különösen akkor, ha furcsa, sokszínű tüneteket észlelnek betegeiknél. Gyanú esetén minden szakmai, orvosi érvert fel kell vonultatnunk annak érdekében, hogy a páciens meggyőzzük mind a HIV, mind a szifilisz szűrővizsgálatok elvégzése fontosságáról (preteszt tanácsadás).

Esetünket azért tartottuk ismertetésre érdemesnek, mivel Magyarországon először sikerült epidemiológiai, továbbá molekulár virológiai vizsgálatok révén a HIV-1 infekció heteroszexuális transzmisszióját bizonyítani.

### IRODALOM

1. Schöfer H., Imhof M., Thoma-Greber et al: Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey *Genitourin Med.* (1996) 72, 176-181
2. Fiumara N.: Human immunodeficiency virus infection and syphilis. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1989) 21, 141-142
3. Schröter R., Näher H. und D. Petzoldt: Hautmanifestationen der Syphilis maligna bei HIV-Infektion. *Klinische Beobachtungen an drei Fällen. Hautarzt* (1988) 39, 463-466
4. Don Ph C., Rubinstein R., Christie Sh.: Malignant syphilis (Lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int. J. Dermatol.* (1995) 34, 403-407
5. Gregory N., Sanchez M., Buchness M. R.: The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1990) 22, 1061-1067.
6. Radolf J. D., Kaplan R. P.: Unusual manifestations of secondary syphilis and abnormal humoral immune response to *Treponema pallidum* antigens in a homosexual man with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1988) 18, 423-428.
7. Hutchinson C. M., Hook E. W., Shepherd M., Verley J., Rompalo A. M.: Altered Clinical Presentation of Early Syphilis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ann Intern Med.* (1994) 121, 94-99.
8. Pereira, L. H. et al: Prevalence of Human Immunodeficiency Virus in the Patient Population of a Sexually Transmitted Disease Clinic. Association with Syphilis and Gonorrhoea. *Sex. Transm. Dis.* (1992) 19, 115-120.
9. Ruffli T.: Syphilis and HIV Infection. *Dermatologica* (1989) 179, 113-117.
10. Várkonyi V., Tisza T., Podányi B. és mtsai.: A syphilis szokatlan megjelenési formái *Magyar Venerológiai Archivum* (1997) I(1), 35-41.
11. Várkonyi V., Tisza T., Hársing J., és mtsai.: Transitionalis syphilis HIV fertőzötteknél *Magyar Venerológiai Archivum* (1998) II (1), 43-50.
12. Várkonyi V., Hársing J., Horváth I., Horváth A.: Tuberoserpiginosus syphilis. *Magyar Venerológiai Archivum* (2000) IV (4), 163-165.
13. Várkonyi V., Tisza T., Podányi B. és mtsai.: A syphilis sokszínűsége. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1999) 75, 61-67.
14. Várkonyi V., Tisza T., Faragó Zs., és mtsai.: HIV-infekció és az STD kapcsolata: STD tüneteivel kiszűrt HIV pozitív betegek adatainak elemzése 1985-1999. december 31. Között. *Magyar Venerológiai Archivum* (1999) III (4), 197-203.
15. Veres G., Kovács J., Wikonkál N. és mtsai.: Korai syphilishez társult meningitis kétoldali nervus vestibulo-cochlearis érintettséggel. *Magyar Venerológiai Archivum* (2003) I, 38-41.
16. Várkonyi V., Veres G., Wikonkál N. és mtsai.: Syphilis recens eseteknél előforduló diagnosztikus problémák *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2003) 79, 21-27.
17. Lynn W. A., Lightman S.: Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect. Dis.* (2004) 4, 456-466.
18. Preisz K., Vámos R., Kárpáti S. és mtsai.: Uveitisszel társult korai syphilis *Magyar Venerológiai Archivum* (2002) VI, 135-138.
19. Liotta E. A., Turiansky G. W., Berberian B. J., Sulica V. I., Tomaszewski M. M.: Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients. *Cutis* (2000) 66 (5), 383-386.
20. Stratigos J. D., Katoulis A. C., Hasapi V. et al: An epidemiological study of syphilis incognito, an emerging public health problem in Greece *Arch. Dermatol.* (2001) 137, 157-160.



*Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (igazgató: Horváth Attila dr., egyetemi tanár)<sup>1</sup>,  
Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Horváth Attila dr., egyetemi tanár)<sup>2</sup> és II. Belgyógyászati Klinika  
(igazgató: Tulassay Zsolt dr. egyetemi tanár)<sup>3</sup>*

## **Hepatitis C vírus fertőzéshez társult alopecia areata Alopecia areata associated with hepatitis C virus infection**

PODÁNYI BEÁTA DR.<sup>1</sup>, KÁRPÁTI SAROLTA DR.<sup>2</sup>, LENGYEL GABRIELLA DR.<sup>3</sup>,  
HORVÁTH ATTILA DR.<sup>1,2</sup>

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*Az alopecia areata pathomechanizmusa számos új kutatási eredmény ellenére sem teljesen tisztázott. Az utóbbi évek tudományos eredményei egyre inkább az immunológiai folyamatok jelentőségét hangsúlyozzák a betegség kialakulásában. Szerzők három, alopecia areata miatt kezelt betegünk kórtörténetét ismertetik, akiknél a betegség hátterében hepatitis C vírus (HCV) fertőzést állapítottak meg. A HCV fertőzés krónikus, az egész szervezetet érintő betegség. A vírus nemcsak a májsejtekben, de a lymphocytákban, macrophagokban is replikálódva számos immunológiai folyamatot eredményez. Az így kialakuló kóros megnyilvánulások különböző bőrtünetek kialakulásához vezetnek. Alopecia areata a krónikus hepatitis C ritka bőrgyógyászati szövődmenyként került észlelésre. A fejbőrből készült immunhisztológia, a betegség laboratóriumi paraméterei és a két betegség párhuzamos lefolyása mindhárom esetben a két folyamat összefüggésére utal.*

#### **Kulcsszavak:**

**hepatitis C vírus fertőzés - extrahepatikus  
manifesztáció - immunológiai jelenségek -  
alopecia areata**

### **SUMMARY**

*The pathogenesis of alopecia areata is not clearly revealed, however the new scientific facts are suggesting the immunological pathogenic mechanism. The authors present three cases of alopecia areata with hepatitis C virus (HCV) infection. The HCV infection is a chronic, systemic disorder. The virus can replicate outside the liver, particularly in the blood mononuclear cells and lymphocytes, results different immun-mediated mechanisms and different skin diseases. The alopecia areata with chronic C hepatitis is a rare association. The clinical course, the changes in laboratory parameters and the immunohistochemistry examination of the skin were suggested of an association between these two disorders.*

#### **Key words:**

**hepatitis C virus infection – extrahepatic  
manifestation – immunological symptoms -  
alopecia areata**

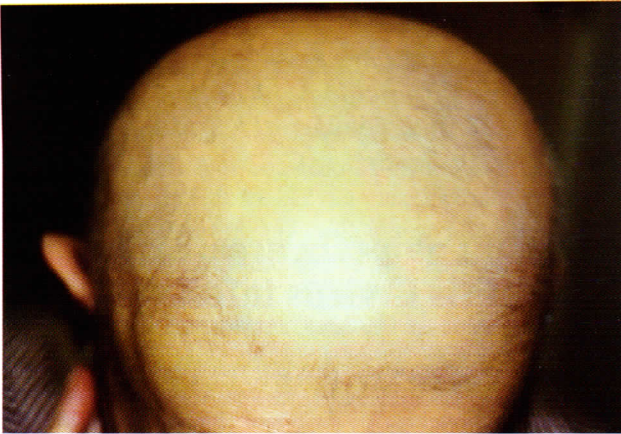
Alopecia areata (AA) nem hegesedő, gyulladáso, foltos hajhullás, mely teljes hajvesztésig képes progrediálni (alopecia totalis), vagy a testszőrzet elvesztésével alopecia universalis alakul ki. A kóroki tényezők között genetikai adottságok, pszichés stressz, látens cink hiány, endokrin zavarok mellett a 90-es évek kutatásai az immunológiai folyamatok szerepét hangsúlyozzák. Az immunológiai tényezők szerepére utal a folyamat indulásakor észlelhető lymphocytás szöveti reakció, az egyes szerzők által észlelt T8/T4 arány eltérései, a sejtes immunválasz csökkenése, szöveti autoantitestek megjelenése, specifikus autoantitestek képződése (9, 17, 34). Az AA összefüggése atopiával és autoimmun betegségekkel (LE, vitiligo, anaemia pernicioza, autoimmun thyreoiditis) számos közleményből ismert (4, 9). Az általános népességben a betegség kialakulásának kockázata 0,1-0,2%. Előfordulását

tekintve a családi anamnezis pozitívítása különböző vizsgálatok alapján 10-50%, átlag 25%-ra tehető. A legtöbb eset sporadikus. Bár az örökletes immunológiai tényezők biztosan meghatározzák az egyén AA betegségre való hajlamát, a környezeti faktorok kétségkívül befolyásolják az adottság megnyilvánulását. Vírusfertőzések olyan immunválaszt képesek beindítani a fertőzött sejttel szemben, mely folyamat autoimmunitásként nyilvánul meg (17). Három AA esetünkben ezt a hatást hepatitis C vírusfertőzés váltotta ki.

#### **Esetismertetés**

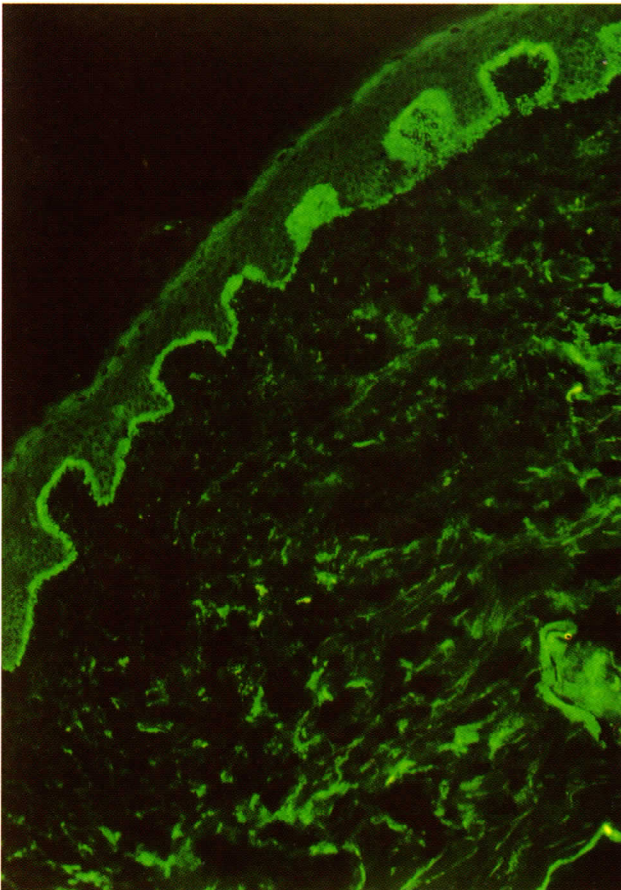
*1. eset:* 69 éves nő 1996 júliusában, hirtelen kezdődő, rövid idő alatt totálissá fokozódó AA miatt került vizsgálatra (1. ábra). Anamnesisében hypersplenia miatt 1984-ben végzett splenectomia szerepelt. Kivizsgálása során belső gócot a szokásos rutinvizsgálatokkal nem





1. ábra

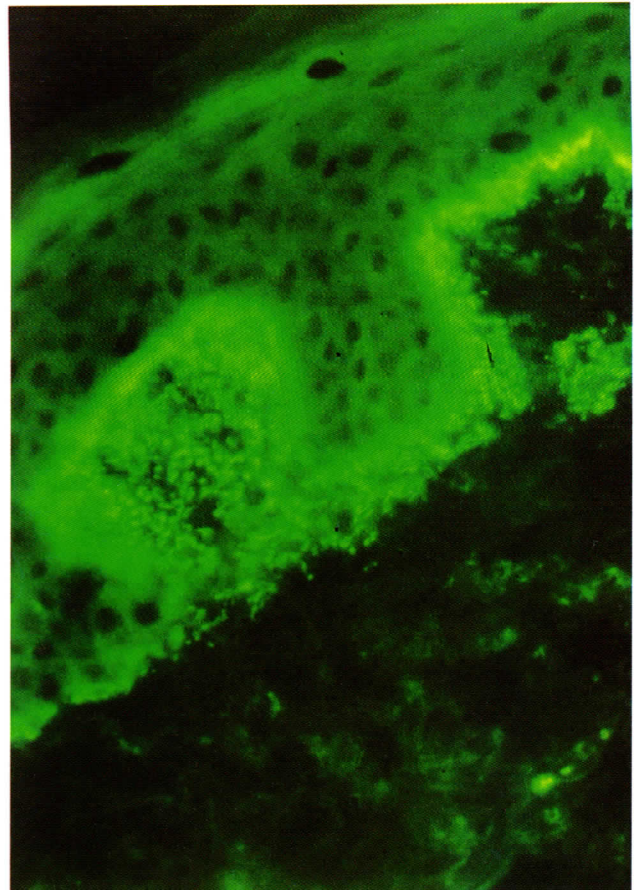
69 éves nőbetegnél az alopecia gyors progressziója rövid idő alatt totális hajvesztést eredményezett



2. ábra

Első betegünk fejbőréből készült biopsziás anyagban immunhisztokémiai vizsgálattal (FITC konjugált anti-human IgM) a basalis membran mentén csíkszerűen IgM pozitív granulomok fluoreszkálnak

találtunk, koponya röntgen, sella felvétel, szemfenék- és látótér-vizsgálat normális értékeket adott. Endokrinológiai eltérés nem volt, szérumban cink és réz értékeit a normális tartományban mértük. Rutin hematológiai vizsgálat vércépében kóros eltérést nem mutatott. Vércémiájában a májenzimek kóros emelkedettségét találtuk: GOT/AST 100 U/l, GPT/ALT: 74 U/l, GGT: 94 U/l. Egyéb paramé-



3. ábra

A papillaris réteget kitöltő, illetve körbeölelő szemcsés IgM csapadék



4. ábra

69 éves nőbeteg haja a kezelés hatására fél év alatt visszanőtt

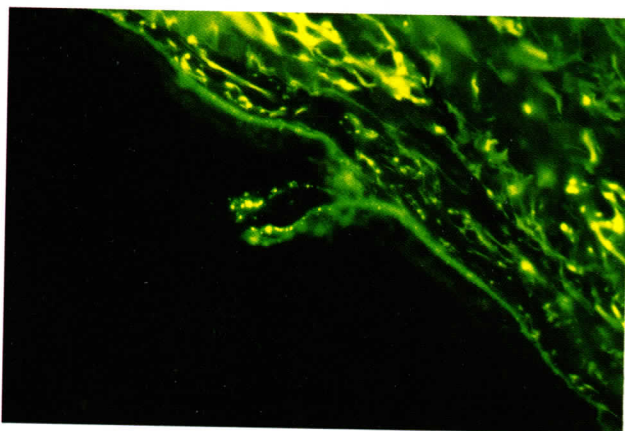
tereit, úgymint vesefunkcióit, LDH, alkalikus foszfatase koleszterin és triglycerid szint normál értékeket mutatott. Immunológiai vizsgálatok gammaglobulin szaporulatot – 31% – immun elektroforézissel polyclonalis IgG 25,5% értéket adott. A/G = 0,76. Egyéb immunseológiai vizsgálatok: RF: negatív, ENA, ANA, SSA/Ro, SSB/La negatív. Bencard PPD hyperergias reakciót adott, DNCB szenzibilizálás negatív eredménnyel zárult. A kóros májenzim értékeket háttérben HBsAg és anti HAV szerológia negatív, míg anti-HCV (ELISA) pozitivitást találtunk. A hepatitis C vírus fertőzés fennállásának



megerősítésére HCV-PCR tesztet végeztünk, mely szintén pozitív eredményt adott. HCV-RNA Quantiplex meghatározás közepes mértékű vírus replikációt mutatott: 2,426 MEQ/ml szérumban (cut off: 0,2). A fejbőrből készült biopsziás anyagból végzett immunhisztokémiai vizsgálat eredménye: a bazális membrán mentén elvéve IgA, diffúzan IgM szemcsék láthatók, melyek vékony vonalat rajzolnak ki a dermoepidermális határon (2. és 3. ábra). A szőrtüszők alsó pólusa felett IgM pozitív cytoid testek mutatkoztak, melyek gyengén C3-al is festődnek. Kóros IgG csapadék nem észlelhető. Hepatológiai gondozásba vétel, májvédő diéta, silymarin és inosiplexum kezelés mellett májenzim értékei csökkentek, klinikailag is javult és fél év alatt haja visszanőtt (4. ábra).

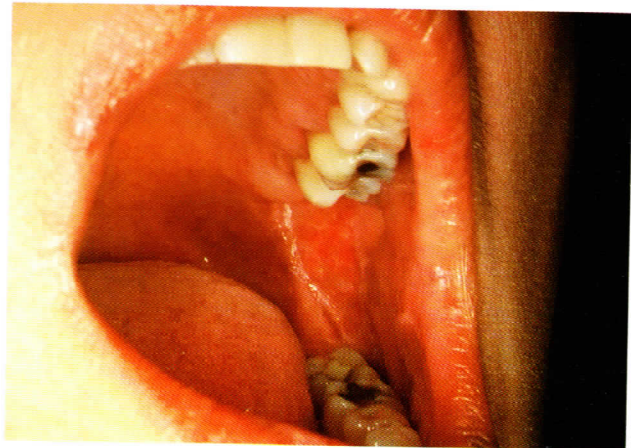
2. eset: 41 éves férfi AA-ja 1992-ben kezdődött. Anamnézisében 1988-ban végbélpolypp műtéten kívül említésre méltó betegség nem szerepelt. Ismételt kivizsgálások során enyhe, majd fokozódó májenzim emelkedést észleltek, melyhez egyre súlyosabb általános panaszok, fogyás, étvágytalanság, gyengeség társult. A betegség hátterének tisztázására 1997-ben került sor. Ekkor a 168-210 U/l GPT/ALT értékek mellett anti-HCV és HCV-RNA pozitívítást, Quantiplex meghatározása 5,045 MEQ/ml szérumban, magas replikációs értéket igazolt. A folyamatot a szöveti antitestek közül ANA és anti-DNA pozitívítás, valamint alacsony szérumban komplement szint kísérte. 4766/ul lymphocyták szám mellett CD4+ lymphocyták: 2113/ul, CD8+ sejtszám: 884/ul, CD4/CD8 arány: 2,39 kóros értéket mutatott. Ezek alapján 1997 novemberétől krónikus C hepatitis diagnózissal interferon kezelésben részesült heti 3x3 ME adagolásban. A beteg GPT/ALT értéke csak rövid, átmeneti időre csökkent 100 U/l szint alá, mellyel párhuzamosan hajhullása csökkent, átmeneti hajvisszanövés jelentkezett. Ribavirinnel (napi 1200 mg) kombinált kezelés mellett is csak átmeneti javulás mutatkozott mind a máj állapotában, mind az AA kiterjedésében.

3. eset: 43 éves nő hajhullása 1998 áprilisában kezdődött. Anamnézisében 1983-ban méhszájseb miatt konizáció, 1996-ban IUD felhelyezés szerepel. Rutin kivizsgálása során belső gócot nem találtunk, laboratóriumi vizsgálattal vérkép, süllyedés, vizelet, mellkas-átvilágítás kóros eltérést nem mutatott, viszont májenzim értékei mérsékelt emelkedést mutattak: GOT/AST 33, 8 U/l, GPT/ALT: 36,3 U/l (normál tartomány: 10-30 U/l). Intracutan tesztelése Bencard mikroba-antigénekkal korai Candida reakciót mutatott, késői válasz negatív volt. HBsAg szerológia negatív, anti-HCV (ELISA) pozitív, verifikáció HCV-RNA-PCR tesztelést szintén pozitív volt. Egyéb immunológiai vizsgálatok: ANA pozitív, RF negatív, kryoglobulin gyengén pozitív, komplement szintje igen alacsony értéket mutatott: 10 E/ml (norm. tartomány: 48-105). Immunelektroforezisz eltérés nélkül. CD4+ sejtszám: 901/ul, CD8+: 572/ul, mindkettő alacsony. CD4/CD8 = 1,57. A hajas fejbőrből végzett biopsziás anyag immunhisztokémiai vizsgálata a haj folliculus bazális membránja mentén elszórta IgM és C3 granulomok jelenlétét mutatta. Kóros IgA, IgG csapadék nem észlelhető (5. ábra). Betegünk májvédő diéta, silymarin és inosiplexum



5. ábra

43 éves nő hajas fejbőrből készült biopsziás anyag immunhisztokémiai vizsgálata: a szőrtüsző basális membránja mentén IgM granulomok festődnek



6. ábra

43 éves nő, interferon-alfa kezelésének 10. hónapjában lichen oris tünetei jelentkeztek a buccalis nyálkahártyán és az ajakpíron

kezelésben részesült. Májenzim értékei teljesen normalizálódtak és haja fokozatosan visszanőtt. Fél évvel később panaszai kiújultak, ismételt foltos hajhullás jelentkezett, májenzim értékei megemelkedtek. Az 1999-ben elvégzett májbiopszia enyhe aktivitású krónikus C hepatitisre jellemző képet mutatott. Ekkor monoterápiában interferon alfa2 kezelést indítottunk, mely mellett máj paraméterei és alopeciája is rendeződött fél év alatt. A 12 hónapra tervezett kezelés 10. hónapjában a buccalis nyálkahártyán és az ajakpíron lichen orisnak megfelelő típusos tünetek jelentek meg (6. ábra). A terápia elhagyását követően lokális corticosteroid ecsetelés mellett a lichen erupciók fokozatosan, lassan regrediáltak. 2002 februárban klinikailag tünetmentes állapotban ANA pozitívítás és alacsony komplement (26 E/ml) szinten kívül más kóros eltérést nem találtunk. Utolsó kontrollvizsgálata 2004. júniusban történt, ekkor sem bőr, sem nyálkahártya tüneteket nem észleltünk. Laboratóriumi leletei eltérés nélkül, májenzim értékei is a normál tartományban helyezkednek el. Immunszerológiai paraméterei eltérést nem mutatnak, beleértve komplement értékeit is.

## Megbeszélés

A hepatitis C vírus felfedezése óta számos közlemény foglalkozik a kórokozó természetével és az általa okozott betegségekkel. A májbetegség nemcsak a vírus közvetlen sejtkárosító hatásának a következménye, hanem jelentős szerepet játszanak azok az autoimmun folyamatok, melyeket a kórokozó a szervezetben indukál (15, 18, 26, 28, 29, 33). A fertőzés az egész szervezetet érinti, a vírus replikáció nemcsak a májsejtekben, hanem a lymphocytákban, makrofágokban is zajlik (2). Az immunológiai hatások számos extrahepatikus kóros folyamatot indíthatnak el. Ezek a betegségek felléphetnek:

1. Vírus antigén-antites komplex következményeként.
2. HCV fertőzés által kiváltott autoimmun folyamatok hatására (lymphocyták aktiváció, kóros MHC expresszió, fokozott cytokin termelés).
3. Közvetlen sejtkárosító vírus hatás és/vagy autoimmunítás együttes eredményeként.

Az esetek egy részében ezek az extrahepatikus megnyilvánulások uralják a klinikai képet, enyhe májérintettség-



gel, vagy anélkül. Az extrahepatikus kóros folyamatok számos szervet érinthetnek (15, 23, 24) és az irodalomban számtalan utalást találunk bőrbetegségek és HCV fertőzés kapcsolatára (1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 18, 19, 24, 26, 30, 31, 32).

A specifikus kezelés szigorú indikációhoz kötött, a várható mellékhatások miatt bevezetése az általános állapot függvényében mérlegelendő. Első betegünk esetében idős kora és a hagyományos májvédő és diétás kezelés eredményessége miatt nem került sor a specifikus terápia alkalmazására (12, 22).

Férfi betegünknel az évek óta zajló folyamat abban a szakaszban került felismerésre mikor már a hepatitis előrehaladott állapotban volt és máj enzimei tartósan a normál érték négy-ötszörösén mozogtak. A bevezetett interferon alfa 2b kezelés mellett megindult a javulás, májállapota, erőnléte javult, hajhullása megállt. A beteg azonban nem reagált megfelelően a kezelésre, kombinált terápiára szorult, mely mellett az átmeneti javulást visszatérő rosszabbodások szakították meg. Sajnálatosan Európában és így hazánkban is a HCV fertőzéseket több mint 90%-ban a vírus 1b genotípusa okozza, amely biológiai sajátosságai miatt nagymértékben rezisztens a szokásos interferon-alfa, valamint a kombinált (interferon+ribavirin) kezelésre (14). A terápia eredményességét illető fordulatot az utóbbi időben bevezetett pegilált interferontól várhatunk (13). Ismertetett betegeinknél a vírus által indukál autoimmunitás szerepét feltételezzük. Ezt támasztják alá a talált immunológiai eltérések, az immunhisztokémiai vizsgálatok, melyek aktuális fertőzésre jellemző IgM csapadék jelenlétét mutatták.

Lim és mtsai (20) retrospektív vizsgálata 60 AA esetből a leggyakoribb betegség társulások között első helyen az atopiat észlelte, mely számos szerző korábbi megállapításával egyezik (4), harmadik helyen a hepatitist találta. A vírushepatitisek, különösen a C vírus immunológiai vonatkozásai kellő alátámasztását adják ennek a klinikai megfigyelésnek. Az összefüggés az atopiával az újabb kutatások eredményeiből egyértelműen következik, tekintettel arra, hogy a krónikus HCV fertőzésben a TH2 válasz dominál, IL-4, IL-10 citokin szekrécióval (25). Újabban Paoletti és mtsai 96 krónikus C hepatitisben szenvedő beteg prospektív vizsgálata során 12 betegnél észlelték bőrbetegség kialakulását, köztük 2 betegnél alopecia areatát (27). Külön kiemelendő harmadik betegünk kórtörténete, aki a bevezetett interferonra igen jól reagált, azonban a kezelés 10. hónapjában, úgy tűnik a terápia ismert mellékhatásaként lichen oris tünetei léptek fel jellegzetes enanthemákkal a buccalis nyálkahártyán és livid papulákkal az ajakpíron (21). Az így kialakult mellékhatás miatt a terápiát fel kellett függeszteni, azonban ez a két hónappal megrövidített kezelés is eredményesnek bizonyult, tartósan tünetmentessé vált.

Az immunológiai eltérések és az immunhisztokémiai kép mellett a máj állapotát követő klinikai tünetek alakulása alapján adott betegeinknél a két betegség összefüggését bizonyítottuk látjuk.

1. Antinori, S. Esposito, R., Aliprandi, C. A.: Erythema multiforme and hepatitis C. *Lancet* (1991) 337, 428.
2. Basaras, M. de las Heras, B. Bengoechea, M. G. és mtsai: Detection of hepatitis C virus RNA in serum and peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (1996) 15, 887-890.
3. Brady, W. M.: A hepatitis C diagnosztikájának és kezelésének elmentmondásai. *Orvostovábbképző Szemle* (1998) V/2, 71-77.
4. Braun-Falco, O. Plewig, G. Wolff, H. H. Winkelmann, R. K.: Alopecia areata pp. 778-783. in: (eds) *Dermatology* (1991) Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
5. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al.: Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* (2000) 79, 47-56.
6. Cecchi, R., Giomi, A. Tuci, F. és mtsai: Pytyriasis rubra pilaris, lichen planus, alopecia universalis and vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C. *Dermatology* (1994) 188, 239-240.
7. Cordel N., Chosidow O., Frances C.: Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. *Ann. Med. Interne* (2000) 151/1, 46-52.
8. Cribier, B., Petiau, P. Keller, F.: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. *Arch. Dermatol.* (1995) 131, 801-804.
9. Dahl, M. V.: Disorders of hair pp. 349-356. in (eds): M. Orkin, H. Maibach, M.V. Dahl: *Dermatology* (1991) Appleton & Lange, Norwalk.
10. Domingo, P. Ris, J. Martinez, E. és mtsai: Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* (1990) 336, 1377.
11. Dupin, N. Chosidow, O. Lunel, F. és mtsai: Essential mixed cryoglobulinemia (Comparativ study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus). *Arch. Dermatol.* (1995) 131, 1124-1127.
12. Fehér J., Csomós G., Vereczkei A.: Free radicals and the liver pp. 1-12. in (ed): G. Csomós: *Role of Free Radical Reactions in Liver Diseases* (1992). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
13. Fehér J., Lengyel G.: A krónikus C vírus hepatitis kezelése. *Orv. Hetil.* (2004) 145, 1065-1069.
14. Gervai J., Czibula Á., Simon J., Kalmár T.: Krónikus C-hepatitisek betegekből izolált hepatitis C-vírus 1b protein kináz kötő régiójának szerkezeti analízise és ennek összefüggése az interferon kezelés eredményességével. *Orv. Hetil.* (2003) 144, 1179-1184.
15. Gumber, S. C., Chopra, S.: Hepatitis C: multifaceted disease (Review of extrahepatic manifestations). *Ann. Intern. Med.* (1995) 123, 615-620.
16. Hamid, S., Cruz, P. D., Lee, W. M.: Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1998) 39, 278-280.
17. Jackow, C. Pharm, D., Puffer, N. és mtsai.: Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J. Am. Acad. Dermatol.* (1998) 38, 418-425.
18. Kammer, A. R., Grabscheid, B., Cucchiari, M. és mtsai.: Cellular immune response in hepatitis C: a new link to autoimmunity? *J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* (1997) 3, 244.
19. Kanazawa, K., Yaoita, H., Tsuda, F. és mtsai.: Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1996) 35, 195-198.
20. Lim, H. S., Kim, Y. J., Ro, B. I.: A clinical study for alopecia totalis and alopecia universalis. *Clinical Dermatology* 2000 (1996) abs. 568. pp. 173.
21. Litt J. Z. (szerk.): *Drug Eruption Reference Manual* pp. 295-296. The Parthenon Publishing Group 2000, New York, London.
22. Makara M.: Májvédelem. *Gyógyszereink* (1998) 48, 20-24.
23. Manns, M. P., Obermayer-Straub, P.: Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. *J. Viral. Hepat.* (1997) 4 Suppl. 2, 42-47.
24. Marson, P.: Le manifestazione extra-epatiche dell'infezione da HCV. *Minerva Med.* (1995) 86, 305-314.
25. Mondelli, M. U.: cit. Pár A. Haladás a hepatitis C kutatásban és terápiában: nemzetközi konferencia Monte-Carlo, 1998. január 9-10. *Magyar Belorvosi Archívum* (1998) 1, 87-89.



26. Neri, S., Bruno, C. M., D'Angelo, G. és mtsai: Peripancreatic lymphadenopathy an extrahepatic immunological manifestations in chronic hepatitis C. Eur. J. Clin. Invest. (1996) 26, 665-667.
27. Paoletti V., Mammarella A., Basili S. et al.: Prevalence and clinical features of skin diseases in chronic HCV infection. A prospective study in 96 patients. Panminerva Medica (2002) 44/4, 349-352.
28. Pár A.: Krónikus C hepatitis: virológiai, immunológiai sajátosságok és a terápia kérdései. Orv. Hetil. (1997) 138/22, 1465-1476.
29. Pawlotsky, J. M., Ben-Yahia, M. Andre, Ch. és mtsai: Immunological disorders in C virus chronic activ hepatitis: a prospective case-control study. Hepatology (1994) 19, 841-848.
30. Pawlotsky, J. M., Dhumeaux, D. Bagot, M.: Hepatitis C virus in dermatology (a review) Arch. Dermatol. (1995) 131, 1185-1193.
31. Podányi B., Lengyel G., Hársing J. és mtsai: Krónikus C hepatitishez társult bőrbetegségek. Orv. Hetil. (1998) 139/44, 2633-2638.
32. Podányi B.: Extrahepaticus kórformák és bőrbetegségek hepatitis C vírusfertőzésben. Orvostudományok (2003) 79/1, 17-22.
33. Tran, A., Benzaken, S., Yang, G. és mtsai: Chronic hepatitis C and autoimmunity (good respons to immunosuppressive treatment). Dig. Dis. Sci. (1997) 42/4, 778-780.
34. Tobin, D. J., Hann, S-K., Song, M-S. és mtsai: Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. Arch. Dermatol. (1997) 133, 57-61.
35. Vincente, J., Vázquez, Doval, F. J., Civeira, P. et al.: Cutaneous manifestations in patients with hepatitis C infection. Clinical Dermatology 2000 Vancouver, 1996. Abstr. 461. pp. 155.

## HAZAI HÍREK

### Prof. Dr. Horváth Attila

a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika intézeti igazgatója, egyetemi tanára, az Országos Bőr-, Nemikórtani Intézet igazgatója, a Magyar Dermatológiai Társulat elnöke, kimagasló szakmai munkássága elismeréseként 2004. augusztus 16-án a Magyar Köztársasági Érdemrend tisztikeresztje kitüntetést vette át.

*A Magyar Dermatológiai Társulat nevében sok szeretettel gratulál  
a Szerkesztőbizottság*



*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikóráni és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)<sup>1</sup> Országos Onkológiai Intézet  
(igazgató: Kásler Miklós dr. egyetemi tanár)<sup>2</sup>*

## Gégetumorhoz társuló paraneoplasias Launois-Bensaude szindróma melanoma malignumban szenvedő betegen

### Launois-Bensaude syndrome associated with laryngeal carcinoma in a patient with malignant melanoma

GÓDOR ZSÓFIA DR.<sup>1</sup>, OROSZ ZSOLT DR.<sup>2</sup>, HOLLÓ PÉTER DR.<sup>1</sup>,  
KÁRPÁTI SAROLTA DR.<sup>1</sup>, HORVÁTH ATTILA DR.<sup>1</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 74 éves melanoma malignumban szenvedő férfibeteg esetét ismertetik. Anamnézisében gégekarcinoma szerepel, melynek progressziójával párhuzamosan észlelte a törzs felső részén és a vállöv tájékán multiplex szimmetrikus elhelyezkedésű lipomák kialakulását. A Launois-Bensaude szindróma pseudoatletikus típusának diagnózisa a jellegzetes klinikai képen alapult. Habár a betegnél második tumorként melanoma malignum is kialakult, a szimmetrikus lipomatosis háttérben nagy valószínűséggel a korábbi gégetumor húzódtott. Az eset kapcsán áttekintik a ritka paraneoplasias jelenségek jellemzőit.

#### Kulcsszavak:

Launois-Bensaude szindróma - gége carcinoma - melanoma malignum

#### SUMMARY

Authors report the case of a 74-year-old patient. Parallel with his earlier diagnosed laryngeal carcinoma he developed multiplex symmetric lipomatosis in the upper part of the trunk. Diagnosis of the Launois-Bensaude syndrome was based on the typical clinical picture. Although the patient suffered from a malignant melanoma as second malignancy as well, his earlier laryngeal tumour might have been in the background of the symmetric lipomatosis. Authors also review the literature of this rare paraneoplastic syndrome.

#### Key words:

Launois-Bensaude syndrome - laryngeal carcinoma - malignant melanoma

A benignus szimmetrikus lipomatosis először 1846-ban figyelte meg Brodie, később 1888-ban Madelung írta le, majd 1898-ban Launois és Bensaude definiálta a betegség azon formáját, melyet esetünkben is tárgyalunk (7). A sporadikus megbetegedés ritkán családi halmozódást is mutat, leggyakrabban 30 és 60 éves kor között jelentkeznek, férfiaknál lényegesen (15:1) gyakoribb (4).

A betegségnek több szinonimája létezik úgy, mint adenolipomatosis szimmetrica, Launois-Bensaude syndroma és multiplex benignus szimmetrikus lipomatosis. Belgyógyászati megbetegedésekhez, de malignus tumorokhoz is társulhat.

Magyarországról Preisz és munkatársai Bureau-Barrière syndromához és egyidejűleg psoriasisához társult esetet ismertettek (6).

#### Esetbemutató

##### Anamnézis

A 74 éves férfi távolabbi anamnézisében jobb alsó végtagi mélyvé-

nás thrombosis, nodii haemorrhoidales miatti opus, pulmonális embólia, cardialis decompensatio szerepel.

2001-ben súlyos dysplasia miatt hangszalag laryngealis microchirurgiás műtét, majd két évvel később ugyanerről a területről carcinoma planocellulare műtéti eltávolítása és postoperatív irritatója történt. Már az első beavatkozást egy évvel megelőzően észlelte lassan növekvő, szubjektív panaszt nem okozó elváltozásait a törzs felső részén, felkarokon. 2002 során a hátról melanoma malignum (Clark IV, 4 mm vastag, nodularis típusú), majd egy évvel később cutan metasztázis műtéti eltávolítására is sor került. Észlelésünk óta eltelt időben axillaris nyirokcsomó áttét miatt blockdissectio és postoperatív sugárkezelés történt, azóta is rendszeresen kontrollálják.

##### Klinikai státusz

Intézetünkben az első észleléskor a törzs felső részén, a vállöv tájékán és a végtagok proximális felszínén, 6-10 cm kiterjedésű, puha, rugalmas tapintatú, subcutan terimék, melyek által a törzs felső része és a váll összességében tömegesebb a test többi részéhez viszonyítva (1., 2. ábra). A hát középső részén a gerinc feletti, illetve a bal lapocka alatt pp. gyógyult részben melanoma malignum, részben lipomatosis miatt történt sebészeti beavatkozások műtéti hegei, a lapocka alatti heg felső végénél kb. 7 mm-es tömött csomóval, valamint a jobb axillában kb. 6 cm-es tömött, környezetével összekapcsolódott konglomerátum volt tapintható.





1. ábra

Szimmetrikus zsírlerakódás a törzs felső részén



2. ábra

Szimmetrikus lipomatosis a scapulák felett

### Megbeszélés

A rendellenességet először 1846-ban figyelte meg *Brodie*, később 1888-ban *Madelung* írta le a nyak diffúz lipomatosisát, mely napjainkban a Luinois-Bensaude szindróma I. típusának felel meg. 1898-ban *Launois* és *Bensaude* definiálta a betegséget, melyek közül a II. típus jellegzetessége a törzs és a végtagok proximális részein kialakuló kifejezett zsírlerakódás, mely a betegeknek típusos alkati elváltozásokat (pseudoatletikus) kölcsönöz. A benignus szimmetrikus lipomatosisnak több szinonímája létezik, mint adenolipomatosis szimmetrica, Launois-Bensaude syndroma és multiplex szimmetrikus lipomatosis (4, 6).

A jellemző, főleg a nyakon, a törzsön és a végtagok proximális végén subcutan zsírlerakódással járó kórkép igen ritka. Előfordulása 1:25 000, megfigyelhető a férfiak predomanciájával 15:1 arányban. Felnőttkorban, 30-60

éves kor között manifesztálódik, habár gyermekkorban történő megjelenéséről is beszámoltak (5). Gyakrabban fordul elő a Földközi-tenger környéki országokban. Etiológiája még vitatott, több tanulmány perifériás neuropathia, macrocyter anaemia, chronicus hepatoopathia és metabolikus abnormalitások előfordulását említi a szindrómával kapcsolatban (hyperlipidemia, glukóz intolerancia, hyperuricaemia, hormontermelő mirigyek működési zavarai), melyek oka legtöbbször a chronicus etilizmus, illetve diabetes mellitus (2, 4).

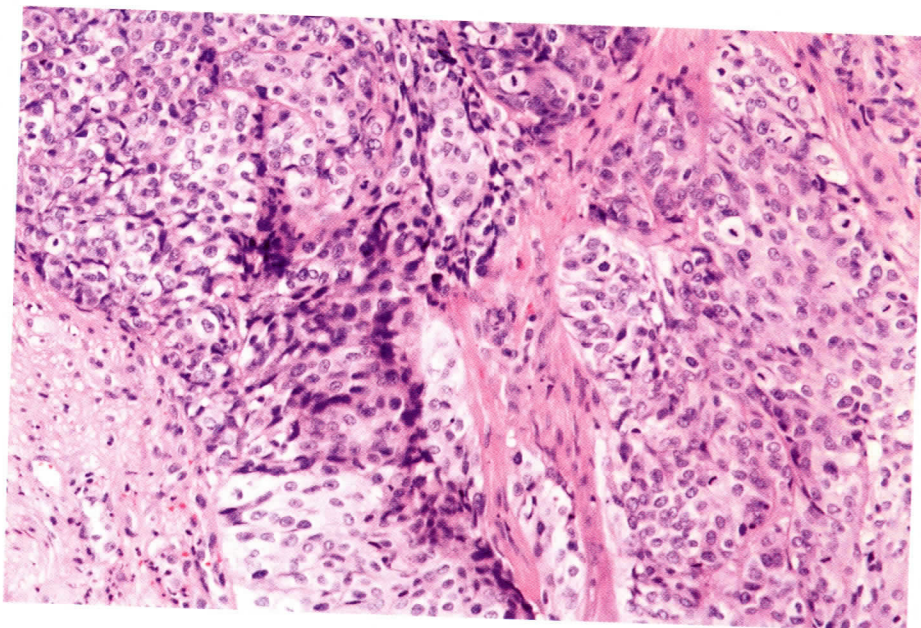
Malignus folyamatokhoz való társulása is ismeretes, leggyakrabban felső légúti, tüdő- és urogenitális tumorokkal együtt észlelték (3).

A betegség lefolyása változó, viszonylag gyorsan alakul ki, majd hosszú stabilizáció, esetleg lassú progresszió jellemzi. A subcutan massa spontán regressziója alkalmanként előfordul, azonban komplett felszívódását még nem írták le (1). Maguk a lipómák jóindulatúak, de amennyiben például a mediastinumban alakul ki zsírlerakódás, trachea-compressziót okozhat (1). A zsírszövet malignus transzformációja ugyan extrém ritka, myxoid liposarcomába történt átalakulását már leírták (9).

Az elváltozások sebészi eltávolítása nehéz, bő vérellátásúak, nem rendelkeznek tokkal és recidiválhatnak is (1, 4, 6).

A Launois-Bensaude syndroma diagnózisa a karokon, törzsön és a nyakon jelentkező tipikus zsírlerakódás klinikai képe alapján állítható fel. Attól függően, hogy melyik testtáj érintettsége uralja a képet, nyaki, atletikus és gynecoid típust különböztetünk meg.

Szövettanilag normál, érett, subcutan zsírszövet látható, me-



3. ábra

A hangszalag daganatában a sejtek éretlen laphám jellegűek, elszarusodás jeleit nem hordozzák. Nagy számban láthatók osztódó alakok. (H&E nagyítás x100)



lyet fibrosus membrán választ el a környező szövetektől, melybe nyúlványokkal beterjed (1). A zsírsejtek normális nagyságúak, nem hipertrophiásak. Differenciáldiagnózisa számos betegségtől – mint a lymphadenomegália, pajzsmirigy-megnagyobbodás, nyaki cysta és egyéb benignus tumorkok –, kétes esetekben ultrahanggal, CT-vel, illetve biopsiával lehetséges (1, 10). A noninvasív kezelésében amennyiben alkoholizmus társul, első lépés a teljes alkoholtilalom, bár ez önmagában nem elég. A diéta és a testsúly csökkentése nem hatásos. A sebészi megoldás eredménye korlátozott. Leggyakrabban zsírleszívást alkalmaznak recidiváló esetekben vagy a sebészi eltávolítások kiegészítéseként (1, 2, 8). Betegünkknél a Launois-Bensaude syndroma típusos klinikai képét észleltük. A paraneoplasziás jelenség hátterében nagy valószínűséggel az elsőként diagnosztizált gége carcinoma húzódtott, igaz a betegnél második tumorként melanoma malignum eltávolítására is sor került.

#### IRODALOM

1. A. C. Verhelle N., Nizet J. L. et al.: Liposuction in benign symmetric lipomatosis: sense or senseless? *Aesthetic Plast. Surg.* (2003) 27 (4), 319-321.
2. Carlin M. C., Ratz J. L.: Multiple symmetric lipomatosis: Treatment with liposuction. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1988) 18, 359.
3. Donhauser G., Vieluf D., Ruzicka T., Braun-Falco O.: Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome. *Hautarzt* (1991) 42, 311-314.
4. González-García R., J. Rodríguez-Campo F., Sastre-Perez J. M., Muñoz-Guerra M.: Benign Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease): Case Reports and Current Management. *Aesthetic Plast. Surg.* 2004; (Epub ahead of print).
5. Kratz C., Lenard H. G., Ruzicka T., Gartner J.: Multiple symmetric lipomatosis: an unusual cause of childhood obesity and mental retardation. *Europ. J. Paediatr. Neurol.* (2000) 4, 63-67.
6. Preisz K., Kárpáti S., Horváth A.: Launois-Bensaude syndrome and Bureau-Barrière syndrome in a psoriatic patient: successful treatment with carbamazepine. *Eur. J. Dermatol.* (2002) 12, 267-269.
7. Ross M., Goodman M. M.: Multiple symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome). *Int. J. Dermatol.* (1992) 31, 80-82.
8. Ruzicka T., Vieluf D., Landthaler M., Braun-Falco O.: Benign symmetric lipomatosis. *J. Am. Acad. Derm.* (1987) 17, 663.
9. Tizian C., Berger A., Vykoupil K. F.: Malignant degeneration in Madelung's disease: case report. *Br. J. Plast. Surg.* (1983) 36, 187.
10. Ujjal M., Németh Zs., Reichwein A., Szabó Gy.: Long-term results following surgical treatment of benign symmetrical lipomatosis (BSL). *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* (2001) 30, 479.



*Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorháza Bőrgyógyászati Osztály  
(osztályvezető főorvos: Szalai Zsuzsanna dr.)  
és Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)<sup>2</sup>*

## **Bőrgyógyász áldozatok a Holocaustban Dermatologist victims in the Holocaust**

TÖRÖK ÉVA DR<sup>1</sup>., VERES GÁBOR DR<sup>2</sup>., KARDOS PÉTER

Kiáltottam erőszak miatt, de nem hallgattak meg.

(Jób, 19.7)

Nagytehetségű tudós, kiváló klinikus, európai műveltségű névrokonom, Török Lajos professzor tragikus végű életútja indított arra, hogy a Holocaust magyar bőrgyógyász áldozatait megkeressem.

Majd 600 000 magyar zsidó és zsidó származású egyén pusztult el a Holocaustban. Tíz közül egy áldozat magyar volt, és minden harmadik auschwitz-i fogoly is.

1920-ban a magyar parlament elfogadta a numerus cactus törvényt, amely korlátozta a zsidók arányát a felsőoktatási intézményekben. Ennek következtében nagyon sok kolléga arra kényszerült, hogy – ha tehette – Prágában, Milánóban, Bolognában, Padovában stb. szerezze meg orvosi diplomáját.

Ez a törvény volt az első Európában, amely diszkriminálta a zsidó lakosságot. Ez már az első lépés volt a magyar Holocaust felé.

Az 1930-as évek derekától a német politika és a náci ideológia fokozatosan egyre népszerűbb és vonzóbb lett Magyarországon. A 30-as évek végétől kezdve a Parlament egymás után fogadta el azokat a törvényeket, melyek a zsidók, majd a zsidó származásúak személyiségi jogait és egzisztenciális lehetőségeit korlátozták, majd pedig kiközösítették őket.

Az 1944-ben hozott törvény alapján zsidó orvos csak zsidó beteget kezelhetett. Az Orvosi Kamarából kizárták a zsidó orvosokat, és névtáblájukat sárga csillaggal kellett megjelölniük.

A 30-as évek végétől azoknak, akik a törvény szerint zsidónak minősültek, katonai szolgálat helyett munkaszolgálatot kellett teljesíteniük. Természetesen az orvosok sem képeztek kivételt. Sok kollégánk került ilyen módon a szovjet frontra, Ukrajnába, és került a legszörnyűbb körülmények közé, illetve szenvedett kínhalált.

A legtöbb orvos áldozat – a zsidóság egészéhez hasonlóan – azok közül került ki, akik úgynevezett koncentrációs táborba kerültek. A leghírhedtebb haláltábor Auschwitz volt, ahol a legtöbb áldozat sorsa beteljesedett. De a Holocaust Dokumentációs Központ adatai szerint sokan lelték halálukat Bergen-Belsen, Ravensbrück, Dachau, Mauthausen táborjaiban.

Az Újlipótváros néhány lakótömbjében „védett házak”

voltak. Itt azok a zsidók találtak átmeneti menedéket, akiket a svéd, a svájci és más semleges nagykövetségek, illetve a pápai nunciatura (a Vatikán) úgynevezett menlevéllel látott el. Ez a menlevél azonban 1944 végén, amikor a nyilasok kerültek hatalomra, már nem jelentett védelmet. E házak lakói közül is sokakat hurcoltak a Dunaparra és lőtték a folyóba. Bizonyára több kollégánkat is itt és így ölték meg.

Az orvosok egyébként Budapesten valamelyest jobb helyzetben voltak, mint a magyar zsidóság zöme. Sok kolléga, jóbarát, hálás páciens segítette őket elrejtőzni, bujkálni, elmenekülni az üldözők elől. Számos zsidó orvos talált menedéket Nonay Tibor professzor jóvoltából a Mária utcai Szemészeti Klinikán. Dr. Oravetz Béla főorvos, a Mentőszolgálat vezetője, az adott lehetőségeket kihasználva, ugyancsak sok kolléga életét mentette meg.

A túlélők, mert szerencsére többen is voltak kollégáink közül, nem beszéltek arról, hogy ők hogyan menekültek meg, és közben milyen szenvedéseken mentek keresztül. De 60 év után erre már aligha van lehetőség. 60 év hosszú idő: az áldozatok teste rég elporladt. A családtagok, barátok közül is sokan eltávoztak, akik még elbeszélhetnék helyettük. Nem ritka az sem, hogy a teljes család, az összes rokonok, sőt egész közösségek áldozatul estek a gyilkosoknak. Akik pedig még élnek, azoknak az emlékei is immár elhalványodtak.

Az áldozatok utódai sok esetben nem is tudják, hogy szüleik, nagyszüleik, rokonaik sorsa hol és hogyan ért tragikus véget. Gyakran a túlélők gyermekei, unokái sem tudják, min mentek keresztül szüleik, nagyszüleik. Magyarországon is, mint máshol, 40-50 évig a Holocaustot homály fedte, csend volt, a túlélők és családtagjaik hallgattak a szenvedésekről. Az elkövetők és cinkosaik tagadtak, a jó szándékú embereknél a bűntudat és – a zsidók egy részénél – a szégyen is akadályozta, hogy erről a szörnyű tragédiáról beszéljenek.

A II. világháború után közvetlenül a veszteségek, a romok közepette, az éhezés, betegségek után mindenki inkább előre tekintett; a jobb, szebb jövőt várva nem akart az emberirtásra gondolni.

1945-ben a felnőtt lakosság jól tudta, hiszen látta, mi



történt. Ma, a hosszú hallgatás után és 60 év múltán a fiatalság tájékozatlan, mert nem beszéltek nekik a történetekről, illetve jelentőségét eltagadva sokszor, sokan a magyar történelem egy érdektelen epizódjának akarták beállítani azt, ami történt.

A Magyar Orvosi Kamara 1942. évi nyilvántartásában 386 bőrgyógyász szerepel. 242 bőrgyógyász működött Budapesten, közülük 127 zsidó vagy zsidó származású. Vidéken 144 bőrgyógyászt tartottak számon, és közülük csak 47 tartozott a diszkriminatív törvények hatálya alá. A bőrgyógyászok száma és aránya viszonylag nagy, de közülük számosan más specialitással is rendelkeztek, és feltehetően nem, vagy nem csak bőrgyógyászként működtek. A sok fertőző folyamat, a nemibetegségek, elsősorban a syphilis is jelentősen növelte a bőrgyógyászok iránti igényt. Országos átlagban a zsidó és zsidó származású bőrgyógyászok aránya 45,2%, míg ez az arány Budapesten 52,5%, vidéken viszont csupán 32,6%.

Osztrák adatok szerint – dr. Holubár osztrák bőrgyógyász és orvostörténész közlése alapján – Ausztria náci annektálása előtt ez az arány 60% volt. A Holocaust ausztriai áldozatairól adatok nem állnak rendelkezésre. Né-

metországban az utóbbi években több közlemény jelent meg a náci Németországban működő néhány ismertebb bőrgyógyász sorsáról. Egy részük még időben emigrált, elmenekült, néhányuk azonban áldozatul esett a népiirtásnak.

Ez az első alkalom, hogy a Holocaustban elpusztult bőrgyógyászokra emlékezünk. Elgondolkoztató, hogy csak most, 60 év után vesszük számba a szakmai veszteségeket. Sok túlélő kollégát ismertem magam is, de különös módon sohasem beszéltek arról, hogy ők milyen megpróbáltatásokon mentek keresztül és hogyan menekültek meg, és azokat a kollégáikat, barátait sem említették, akik az auschwitzi gázkamrákban és másutt lelték halálukat.

Eljött az idő, hogy későn, de tisztelettel emlékezzünk az áldozatokra. Azokra, akiket már név szerint felleltünk az adatok között, és azokra is, akiknek a sorsát még homály fedi. Az új Holocaust Dokumentációs Központ és Emlékgyűjtemény emlékfalán már 25 bőrgyógyász neve szerepel. A folyamatos feldolgozás során (jelenleg kb. 10%-nál tartanak), az ismert áldozatok száma emelkedni fog.

Talán lehetőség nyílik arra is, hogy a budapesti Bőrgyógyászati Klinikán emléktábla örökítse meg nevüket.

#### Az eddig feltárt bőrgyógyász áldozatok névsora:

Név	Születési év	Név	Születési év
Dr. Auszterlitz László	1905	Dr. Naschitz Gusztáv	1890
Dr. Bodnár Ignác	1871	Dr. Orosz László	1901
Dr. Böhm Sándor	1894	Dr. Pál Vilmos	1891
Dr. Breider Kálmán	1890	Dr. Pásztor Gábor	1897
Dr. Farkas Sándor	1888	Dr. Rapoch György	1896
Dr. Fekete Ernő	1893	Dr. Reiner Dezső	1897
Dr. Flamm István	1899	Dr. Róna Jenő	1896
Dr. Földes Miklós	1893	Dr. Soltész Zsigmond	1890
Dr. Fűrész Jenő	1881	Dr. Stern Árpád	1896
Dr. Grünbaum Ernő	1895	Dr. Szabó Sándor	1899
Dr. Kelemen Károly	1887	Dr. Szegő Pál	1891
Dr. Kertész Géza	1885	Dr. Székely Gyula	1891
Dr. Lusztig Sámuel	1896	Dr. Takács Sándor	1890
Dr. Nádas Aladár	1890	Dr. Török Lajos	1863

*Áldott legyen emléük!*

#### Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton is köszönetüket kívánják kifejezni a feltáró munka során nyújtott segítségükért a következő személyeknek és intézményeknek: Lebovits Éva, PhD, Dr. Lebovits Imre, Holocaust Dokumentációs Központ és Emlékgyűjtemény Alapítvány, Semmelweis Orvostörténeti Könyvtár.



## KÖNYVISMERTETÉS

Jerome Z. Litt:

**LITT'S DRUG ERUPTION REFERENCE MANUAL  
INCLUDING DRUG INTERACTIONS WITH CD-ROM**

10th edition

Taylor & Francis Group, London, 2004.

ISBN: 1-84214-250-X

A könyv első része 950 generikus nevet, valamint a gyári neveket tünteti fel. A könyvben szereplő gyógyszerek között külön jelölték az előző kiadás óta forgalomba hozott készítményeket. Amennyiben egy generikus névhez sok gyári elnevezés tartozik a tíz leggyakrabban használtat ismerteti a szerző. A legfontosabb gyógynövények külön kerülnek ismertetésre.

A második fejezet a gyógyszereket hatásmechanizmus szerint csoportosítja az ACE gátlóktól a vasodilatatorokig.

A kötet legerjedelmesebb része – 527 oldal – alfabetikusan a gyógyszerek generikus nevéhez kapcsolódva a mellékhatások felsorolása. Ezek közül elsősorban a bőrt, nyálkahártyákat, haját és körmöt érintő tüneteket ismerteti a szerző. Emellett azonban egyéb mellékhatások is helyet kapnak, mint pl. dysgeusia, depressio, fejfájás, myalgia stb.

A gyógyszerek bőrgyógyászati mellékhatásain kívül tárgyalásra kerülnek a súlyos, adott esetben életveszélyt jelentő gyógyszerinterakciók is. A szerző a könyvben több, mint 25 000 referenciát sorol fel. A gyógyszereknél szereplő mellékhatásoknál az olvasó bőségesen talál irodalmi hivatkozást. Amennyiben sok publikáció jelent meg az adott mellékhatásról a legfontosabb(ak) és legfrissebb(ek) kerülnek idézésre. Az óriás számú adatbázis döntő többsége szakfolyóiratokból, könyvekből származik, de a kötet írója felhasználta az interneten a világ bármely részéről származó információt és szemé-

lyes adatközlésre is hivatkozik. Az irodalmat 2003 októberében zárták le.

A következő fejezet 101 különböző, gyógyszer okozta tünetet sorol fel az acanthosis nigricans-tól a mastodynián keresztül a xerostomiáig. Minden mellékhatásnál felsorolásra kerülnek a kiváltásában szóba jöhető gyógyszerek, így pl. acneiform tünetnél több mint 100 gyógyszer szerepel.

A kötet utolsó része a 31 leggyakoribb bőr-, nyálkahártya- és körömváltozás összefoglaló leírását tartalmazza. Ezt a fejezetet 64 színes fénykép illusztrálja a leggyakoribb és legfontosabb tünetekről.

A könyv nyilvánvalóan nagy segítséget jelent nemcsak a bőrgyógyászoknak, hanem minden gyakorló orvosnak. Nem tekinthető véletlennek, hogy a 2004. évi már a 10. kiadása. A mellékelt CD-ROM tovább növeli használhatóságát.

Egyet kell érteni a JAMA-ban megjelent megállapítással... "As a clinician and teacher, I find the book essential in my practice and for clinical education" (Larry E. Millikan).

*Ablonczy Éva dr.*

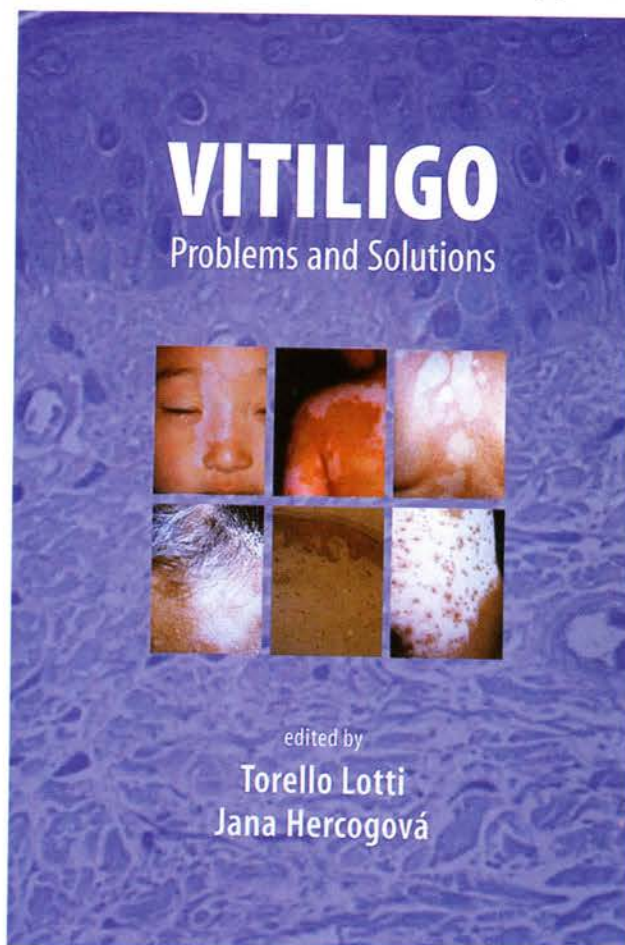
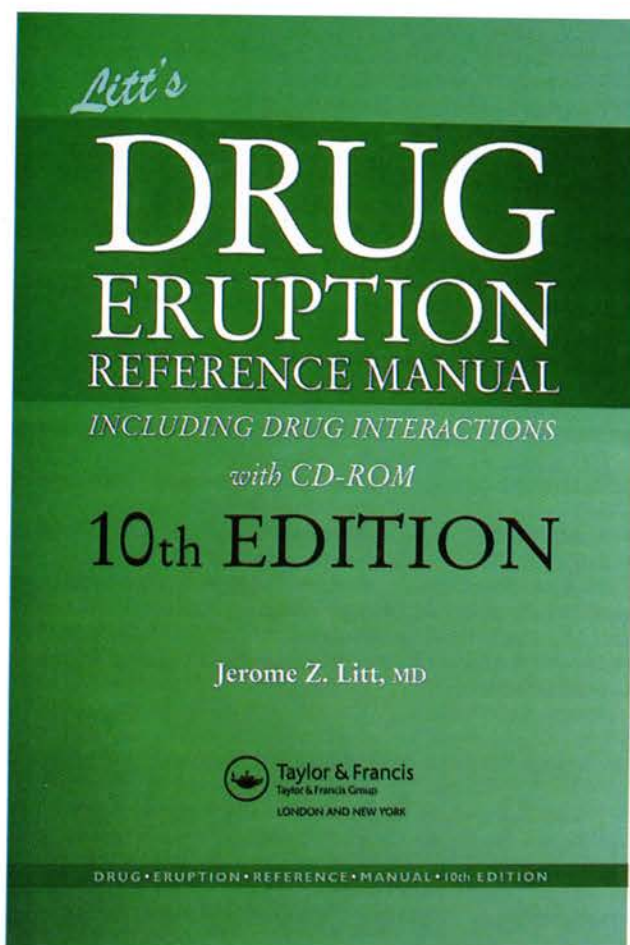
Torello Lotti, Jana Hercogová:

**VITILIGO. PROBLEMS AND SOLUTIONS**

Marcel Dekker, Inc. New York. Basel, 2004.

ISBN: 0-8247-4305-9

A könyv a „Basic and Clinical Dermatology” Alan R. Shalita és David A. Norris szerkesztette sorozatának 29 köteteként jelent meg. A szerkesztő a könyv bevezetőjében az utóbbi évtizedek bőrbiológiai kutatási eredményeit alkalmasnak tartja, hogy az ez ideig pathome-





chanizmusában kevésbé ismert kórképekhez sorolja a vitiligo tüneteit is.

A könyv első fejezete a kórképet historikus és pszcho-antropológiai szempont szerint részletezi és vezeti be, majd áttér az epidemiológiai adatok ismertetésére és a hypopigmentáció biológiai hátterét vizsgáló kutatások leírására, a provokáló és társult kórképek felsorolására. A mechanizmus hipotézisei között a feltételezett autoimmun háttér mellett, endokrinológiai, hematológiai és infekciósus provokáló faktorok hatásmechanizmusát, továbbá a helyi mikrocirkulációs zavarok, az oxidatív stressz mechanizmusát ismerhetjük meg.

A hystopathológiai jellemzők felsorolása után (fekete-fehér hystológiai képek demonstrációjával), a kórkép gyermek- és felnőttkori változatos klinikai megjelenései szintén fekete-fehér fotókon dokumentáltak.

A differenciáldiagnosztikai lehetőségeket önálló fejezet tárgyalja.

A 20. fejezet a kórkép terápiás előírásait tartalmazza, majd ezen terápiás lehetőségek (fotokemoterápia, fotoszenzitivizáció, UV-B kezelés, corticosteroidok alkalmazása, vitaminok, alternatív kezelések, sebészeti megoldások) részletes alkalmazására vonatkozó előírások is megtalálhatók.

A további fejezetek a kórképhez kapcsolódó és differenciáldiagnosztikailag felmerülő szindrómákat ismertetik.

A könyv elsősorban gyakorló bőrgyógyászoknak ajánlható, bár az igen szemléletes leírások mellett a színes dokumentáció még a tapasztalt kollégák számára sem nélkülözhető.

*Temesvári Erzsébet dr.*

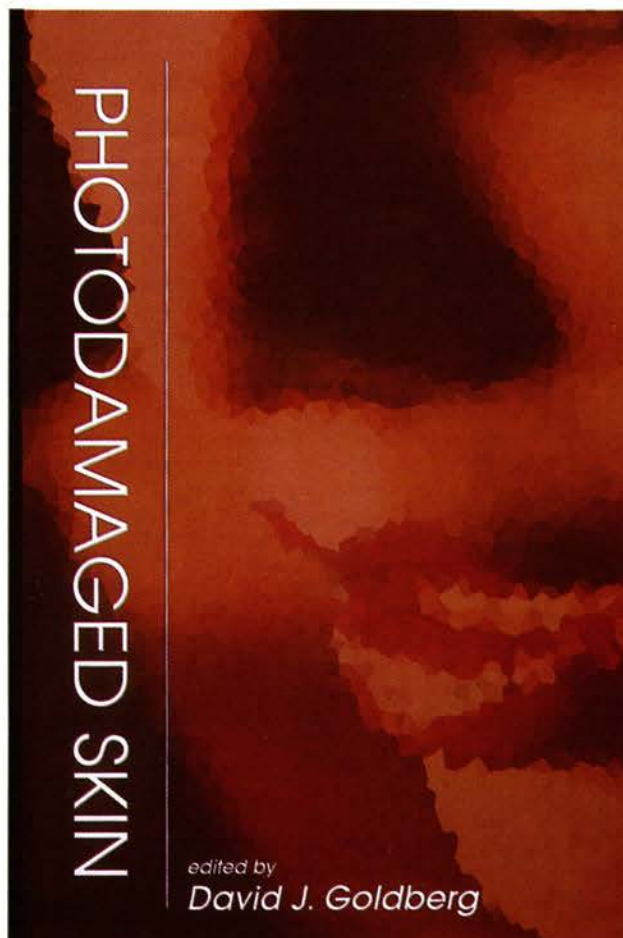
*Goldber D. J. editor:*

#### **PHOTODAMAGED SKIN**

Marcel Dekker, Inc. New York, 2004.

ISBN: 0-8247-5677-0

A könyv 13 szerző tollából, összesen 8 fejezetből áll. Az egyes fejezetek sorra veszik a bőrön előforduló malignus és premalignus elváltozásokat és azok viszonyát a krónikus napártalomhoz.



A könyv első fejezete a photoaging legtipusosabb klinikai megjelenési formájával, a solaris keratosisal foglalkozik. Áttekinti a klinikai megjelenést, a szövettani képet, ill. röviden keletkezésük molekuláris eredményeit. A terápiás lehetőségek diszkussziója az elméletnél jóval nagyobb teret kap, gyakorlati szempontokat is érintve.

A további fejezetek hasonló struktúrában tárgyalják a basalioma, a spalioma és a melanoma tárgykörét, amelyet aztán a definíció igazi értelmében vett photodamage, photoaging tárgyalása követ. Ez a fejezet tárgyalja azokat a klasszikus farmatológia és az esztétikai orvoslás határán álló kérdéseket, amelyekkel a fokozott napexpozíció szokásos és emelkedő átlagéletkor miatt mindennap találkozunk.

Az ezt követő fejezetek a photoaging terápiás megoldásainak két fontos irányát, a lézeres és egyéb fényforrások használatát, ill. egyéb lokális terápiák arsenálját elemzik, majd az utolsó fejezetben az európai olvasónak a praxisában kisebb részt jelentő rasszjellegű eltérések speciális vonásai kerülnek tárgyalásra.

A könyv illusztrációs anyaga a téma igen gazdag – és a szerzők által biztonnal jól dokumentált – jellege ellenére igen szegényes, a fotóanyag csupán fekete-fehér képekre szorítkozik, sajnálatos módon esetenként kifejezetten kevésbé élvezhetően.

A könyv ennek ellenére igen alapos összefoglaló a praxis számára, elsősorban a hazai oktatásban kevésbé reprezentált esztétikai célú eljárások megismerése céljából tartom hasznos olvasmánynak és ajánlom a téma iránt érdeklődőknek.

*Wikonkál Norbert dr.*

*Kanerva L., Elsner P., Wahlberg J. E., Maibach H. I.:*

#### **CONDENSED HANDBOOK OF OCCUPATIONAL DERMATOLOGY**

Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, 2004.

ISBN: 3-540-44348-7

A 44 ismert dermatológus szerző 528 oldalon demonstratív klinikai dokumentációkkal és didaktikus táblázatokkal összeállított könyve, fejezetekként aktuális irodalomjegyzékkel ellátva, a 2000. évi kiadás bővített változatát nyújtja a bőrgyógyász olvasóknak.

A könyv dolgozatai két nagy csoportot alkotnak, az *epidemiológia, terápia és prognózis*, valamint a *provokáló anyagok, productumok, foglalkozások és koncentrációk* fejezetcím alatt.

A foglalkozási kontakt dermatitis epidemiológiája, a bőr reaktivitás és a barrier funkció után a contact dermatitis irritatív megjelenési formái ismerhetők meg. A foglalkozási betegségek között a granulomatosus reakciók, artefacta eredetű bőrtünetek, acné, köröm eltérések, valamint nem utolsósorban a foglalkozási eredetű contact urticaria és az allergiás kontakt dermatitis részletezett. Az atopia következményei a foglalkozási betegségek között kiemelten tárgyalt. A diagnosztikus lehetőségek között a „patch”-teszt, valamint metodikai variációi közül az „open” és a „use” teszt kivitelezése és értékelése, a rutin foglalkozási allergen sorok mellett a „saját” anyag tesztelés kérdései ismerhetők meg. A foglalkozási bőrbetegségek prevenciója és prognózisa a további közlemények feladata.

A foglalkozási betegségek provokáló allergenjei közül elsőként az illatanyagok, majd a kolofonium, nikkell, króm, cement, epoxy gyanták, növények, lakkok, fenol-formaldehid gyanták, poliuretán gyanták, organikus oldatok, ragasztószerek, gumikemikáliák az önálló dolgozatok témái. A foglalkozások közül a fodrászok és a körömápolók foglalkozási ártalmi, elsősorban allergenjei és irritatív ágensei ismertettek.

A záró fejezet a Hermal, a Chemotechnique Diagnostics és a Brial GmbH cégek forgalmazásában elérhető foglalkozási allergenek tesztcsorát, valamint a tesztkoncentráció és vivőanyag jellemzőit adja meg.

A foglalkozási bőrbetegségek regisztrált gyakorisága az EU-csatlakozás megkívánta jogszabály-változásokkal prognosztizálhatóan emelkedni fog. A kórképek aetiológiájának megítélésében elsődleges feladatot a bőrtüneteket diagnosztizáló és a provokáló faktort bizonyító bőrgyógyász kap. Tekintettel arra, hogy a fenti változások miatt a diagnózis felállításának nem csak terápiás és



L. KANERVA  
P. ELSNER  
J. E. WAHLBERG  
H. I. MAIBACH  
Editors

# Condensed Handbook of Occupational Dermatology



preventív, hanem gazdasági következménye is lesz, a témakör ismerete a mindennapi betegellátásban is fokozott jelentőséget kap.

*Temesvári Erzsébet dr.*

Dennis W. Ross:  
**INTRODUCTION TO MOLECULAR MEDICINE**  
Springer-Verlag Inc., New York, 2002.  
ISBN: 0-387-95372-8

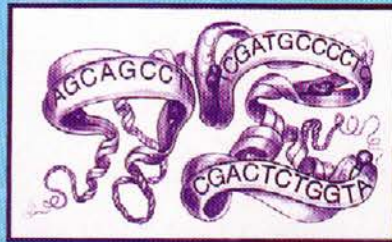
A 153 oldalas könyv legújabb, harmadik kiadása aktualizálja és tömören, közérthetően foglalja össze a molekuláris szintű medicinát érintő alapvető ismereteket. Az újabb kiadásban a szerző kiter a humán genom projekt, a klóntechnológia, a génebézészet kérdéskörére is.

A könyv 8 fejezetben igyekszik didaktikusan, röviden összefoglalni az alábbi témakörök molekuláris biológiai vonatkozásait: humán genom, gén expresszió és reguláció, géntechnológia, fertőző betegségek, hereditér genetikai megbetegedések, immunrendszer és vérképző szervrendszer, daganatok, molekuláris terápia. A fejezetek elején néhány soros, bevezető gondolatokat, kérdéssel tartalmazó áttekintés található, melyet a téma alfejezetekre tagolt bővebb kifejtése követ. A szöveg megértését számos jó minőségű fekete-fehér magyarázó ábra és táblázat segíti. Az egyes fejezetek végén az ismeretek összefoglalása, essenciája mellett friss, a lényeges információkra mutató irodalomjegyzék is található. A molekuláris medicina az utóbbi évekre tehető robbanásszerű fejlődése és kiteljesedése, valamint eredményeinek gyakorlati felhasználása a prevencióban és terápiában elérhető közelségbe került. Ezért mind szélesebb körben válik szükségessé a tájékozottság ezen ismeretekben, amihez jó alapokkal szolgálhat a jelen kiadvány.

A könyv orvostanhallgatók és szakorvosjelöltek mellett számos speciális szakterületen dolgozó orvos, így bőrgyógyász, onkológus,

## Introduction to MOLECULAR MEDICINE

*Third Edition*



Dennis W. Ross



patológus, belgyógyász és genetikus számára is korszerű, hasznos, hiánypótló ismeretekkel szolgálhat.

*Csikós Márta dr.*

Michael Sticherling, Enno Christophers:  
**TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISORDERS**  
Springer-Verlag, Wien, New York, 2003.  
ISBN: 3-211-83772-8

A könyv a German Society of Autoimmune Diseases gondozásában jelent meg, felölelve a széles körű téma egyes szakterületi prominenseinek kiváló összefoglaló fejezeteit.

A German Society of Autoimmune Diseases célul tűzte ki, hogy a szakterület gyakorlati fontossága miatt (Európa és Észak-Amerika felnőtt lakosságának 5%-a szenved autoimmun betegség valamilyen formájában) a különböző szakmák területén változatos klinikai képpel jelentkező betegségek ellátását, az alaputatást állandóan fejlessze.

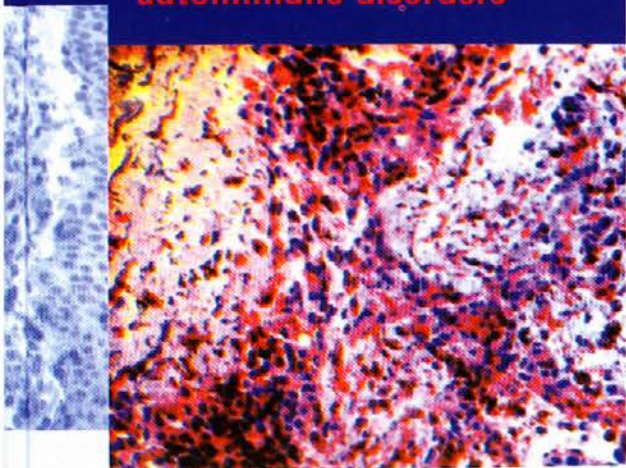
A bőrgyógyász szerkesztők irányításával megjelent könyv összegzi a German Society of Autoimmune Diseases évenkénti tudományos szimpóziumának aktivitását, összefoglalja az autoimmunítás alapjait érintő mai tudásunkat és az ebből következő praktikus terápiás lehetőségeket. Napjainkban az elméleti alaputatás óriási fejlődése eredményeként az immunológiai betegségek szemlélete alapvetően megváltozott. Hosszú ideje ismert betegségekről igazolódott az autoimmun eredet, régóta tudott autoimmun betegségek kialakulása mechanizmusa tisztázódott. Az immunológia területén észlelhető gyors fejlődés alapján ismereteink a külső-belső károsító ágensekkel szembeni védekezésről lényeges elemeiben tisztázódtak. A transzplantációs medicina fejlődése, az itt alkalmazott immunszuppresszív és immunmoduláló kezelések tapasztalatai igen ösztönzően, eredményesen befolyásolták az autoimmun betegségek kezelését.

A könyv 15 fejezete az autoimmunitás, az autoimmun betegség-



Michael Sticherling  
Enno Christophers (eds.)

**treatment of  
autoimmune disorders**



SpringerWienNewYork

gek alapfolyamataival, ill. klinikai vonatkozásaival foglalkozik, így széles területen tarthat számot érdeklődésre. Az egyes fejezetekben az állatmodellekből levonható immunterápiás tapasztalatokat, a szaglószerü hüvelynélküli sejt transzplantáció futurisztikus szerepét az idegrendszeri károsodásokban, a leflunomid terápiát, T-sejt epitop mapping jelentőségét celiákiában, autoellenanyagok betegség marker jelentőségét, szemészeti gyulladós betegségek immunterápiáját, juvenilis idiopatikus artritis immunuszuppresszív kezelését,  $\gamma\delta$  T lymphocyták szerepét, DNA vaccináció lehetőségeit, kimerizmus elmélet-gyakorlati jelentőségét, T-sejt vaccináció klinika eredményeit sclerosis multiplexben, plasmid mediálta antigén, biológiai válasz módosító kezelések eredményeit, iv. immunoglobulin terápia lehetőségeit gyermekkor autoimmun betegségekben, és külön fejezetben a bőr autoimmun betegségeinek kezelését tárgyalják.

Az általános elméleti ismeretek korszerű taglalásán túlmenően a klinikai immunológia egyes szakterületei számára is fontos, gyakorlati jelentőségű ismereteket közöl, így az endokrinológia, belgyógyászat, reumatológia, gyermekgyógyászat, szemészeti immunológiával foglalkozó szakember számára nyújt hasznos tudnivalókat.

A bőrgyógyász számára több fejezet tartogat különös érdekességeket. A bőr autoimmun betegségeinek kezelését tárgyaló fejezetben a szerző (M. Sticherling munkája) logikusan rendszerezi a bőr primer, szekunder, szimptomatikus, ill. hipotetikus autoimmun betegségeit, mind helyi, mind szisztémás kezeléseiket. Kiemeli a bőr, mint speciális immunszerv (SIS) jelentőségét, szerepét, a terápia specifikációit. Részletezi az újabb és a régebben használatos szerek jelentőségét, helyét a terápiás palettán (macrolactamok, D-vitamin analogok, imiquimod, thalidomid, dapsone, IV. immunoglobulin, mycophenylate mofetil, leflunomide, fumársav származékok, extracorporalis és fénykezelés) – vázolja a jövő terápiás lehetőségeit – cytokin terápia, fúziós proteinek, monoklonális ellenanyagok, őssejt transzplantáció, antisense nukleotidok, lymphocytá aktivációs proteinek, peptid vaccináció.

A könyv mind az elméleti, mind a klinikai immunológia művelői számára különös érdekességű, de a gyakorló bőrgyógyászok is haszonnal forgathatják, átfogó eligazítást kapnak ezen a rendkívül gyorsan és látványosan fejlődő szakterületen.

Marschalkó Márta dr.

Levine N., Levine C.C.:

**DERMATOLOGY THERAPY. A-Z ESSENTIALS.**

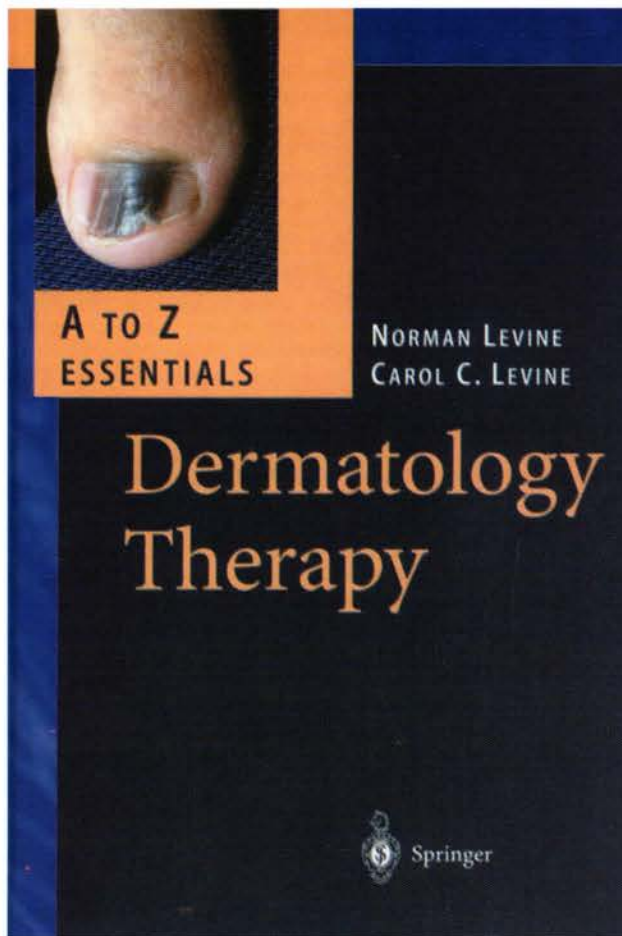
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004. 640 oldal, 96 színes ábra, 87 táblázat. 89.95.

ISBN: 3-540 00864-0

Érdekes bőrgyógyászati szótárt alkotott a két amerikai szerző, ami az időhiányban szenvedő gyakorló orvos tájékozódását lenne hivatott segíteni a dermatológiai kórismék és a terápiás lehetőségek közötti eligazodásban. A közepes méretű könyvben áttekinthető, egységes szerkezeti felépítésben találhatóak a bőrgyógyászati diagnózisok és a dermatológiában leggyakrabban használt gyógyszerek. A mintegy 800 szócikket (kórismét, hatóanyagnevet, fogalmat) külön-külön általában egyetlen összefoglaló jellegű irodalmi hivatkozás egészíti ki. A kevés számú színes fotó igen jó minőségű, ám méretük meglehetősen kicsi. A kórképek rendkívül tömören kerülnek tárgyalásra, minden esetben a patogenezis, a differenciál diagnózis és a terápiás alternatívák címszószerű megemlékezésével.

A generikus névvel jelölt gyógyszerek indikációs területeit és adagolását táblázatok tartalmazzák és a könyv végén szintén táblázatos formában található a hatóanyagokhoz tartozó kereskedelmi elnevezések is.

A könyv nem bőrgyógyász szakorvosoknak készült. A betegségek rövid szinopszist találja meg benne az olvasó, ami mind a bőrgyógyász szakorvosoknak mind a szakvizsgára készülőknek kevés, azonban más szakmákban dolgozók számára, ha gyors informálódásra van szükség, elegendő. Szokatlan, bár a szótár koncepcióba





beleillik, hogy az egyes betegségek tárgyalása kapcsán a választható terápiás alternatívák kerülnek említésre pontos adagolás nélkül. Adott gyógyszer dozírozását (az externákét is) a generikus név mellett találjuk a bőrgyógyászati indikációs területeket tartalmazó táblázatokban.

A különböző orvosi szakterületek művelőin kívül a bőrgyógyászok könyvespolcain is ott lehet a helye a kiadványnak mert a ritkán előforduló névvel jelölt szindrómákat is tartalmazza, így mintegy kislexikonként, rendkívül jól használható.

*Sebők Béla dr.*

*Unger W. P., Shapiro R.:*

### HAIR TRANSPLANTATION

Fourth Edition, Revised and Expanded.  
Marcel Dekker, Inc. New York-Basel, 2004.  
ISBN: 0-8247-4110-2

A haj transzplantáció az utóbbi 20 év terápiás forradalmát adta, nem csak a látható hajvesztések kezelésének alternatívájaként, hanem a sebészeti beavatkozásoknak egy új metodikát nyújtva. A 80 szerző által fémjelzett 23 fejezetre tagozódó, 950 oldalas könyv e metodika felhasználásának paramétereit ismerteti, nem megelégedve a mellékhatások felsorolásáról sem. Nem véletlen, hogy a szerkesztő a könyv előszavát a következő mottóval indítja: „The young know the rules, the elders know the exceptions”.

A bevezető fejezetek a haj transzplantáció történetét az 1822. évek-től napjainkig a terápiás lehetőségek változásaival, valamint a metodikát kialakító sebészek életrajzával együtt ismertetik. Az anatómiai ismertetés az embrionális szövet kialakulása, a hajás fejbőr vérellátása mellett, a dermalis papilla gén expressió jelentőségére is felhívja a figyelmet.

A további fejezetek az androgen alopecia klinikai jellemzőit, a tünetek hátterében fellelhető kórképeket, valamint a diagnózis felállít-

tásának kritériumait tartalmazzák, továbbá a hajátültetéshez kapcsolódó műtéti előkészítés, anesztésia, a graft elkészítés és preparáció, a donor felület megválasztás, a műtéti metodika (egyéni) variáció és a postoperatív fázis teendőit sorolják fel.

A záró fejezetekben az egyes technikák képviselői egyéni tapasztalataikat osztják meg a tanulni vágyó olvasóval.

A könyv elsősorban a hajátültetésekkel foglalkozó sebész szakorvosoknak készült, de egyes fejezetei, melyek a hajvesztés klinikai megjelenéseivel és a háttérbetegségekkel foglalkoznak, gyakorló bőrgyógyászok számára is hasznos információt adnak.

*Temesvári Erzsébet dr.*

*Roger P. Smith:*

### THE INTERNET FOR PHYSICIANS

Third edition  
Springer-Verlag, New York, Berlin – Heidelberg, 2002.  
ISBN: 0-387-95312-4

A könyv harmadik, átdolgozott kiadása az előző kiadáshoz képest 30 százalékkal bővebb tartalommal és 90 új ábrával jelent meg.

A szerző az első fejezetekben a webet, annak technikai részleteit, az interneten keresztül történő kommunikációt és az azon elérhető információk lehetőségeit foglalja össze. Részletesen tárgyalja az elektronikus levelezést számos hasznos gyakorlati tanáccsal ellátva az olvasót; így az e-mailnél használt rövidítéseket és az érzelmek kifejezésére használt szimbólumokat is közlésezi. Felhívja a figyelmet a levelezés tartalmára vonatkozó óvatosságra és általában a biztonsági szabályok betartására. A könyv számos helyen hangsúlyozza az internet biztonságos használatát pl. gyakran változtatott, nehezen megjegyezhető jelszó, „spam”-re vonatkozó ismereteket, „tűzfal” üzembe állítása stb.

Az Egyesült Államokban számos rendszert dolgoztak ki, amely a betegségekről ad felvilágosítást, aktív szerepet játszik az egészség-

# THE INTERNET FOR PHYSICIANS THIRD EDITION



ROGER P. SMITH

CD-ROM INCLUDED



## Hair Transplantation

Fourth Edition, Revised and Expanded

edited by  
Walter P. Unger  
Ronald Shapiro





megőrzésében, segít a betegeknek az egészséghez kapcsolódó döntésekben bőséges képanyaggal, illusztrációkkal ellátva.

Az egyik legelterjedtebb a National Institutes of Health adatbázisa, de a legtöbb tudományos szervezet törekszik arra, hogy foglalkozzon egyes kórképekkel, ellássa a betegeket megfelelő tudással és ugyanakkor kiszolgálja a szervezet tagjait. Az orvosok jelszóval jutnak hozzá a kizárólag számukra szóló információkhoz. A betegek számára nem mindig könnyű megtalálni a helyes utat. A szerző a National Society of Herbalist for Athlete's Foot and Related Diseases állításait hozza fel például, szemben az American Academy of Dermatology adataival. Az internet demokratizálja az orvosi ismeretek elérhetőségét, amelynek egyaránt van jó és rossz oldala. Az orvosnak fontos személyes szerepe van, hogy betegek ezekben az információkban eligazodjanak és az javukra váljon.

Az internet nagyon jól használható a gyógyszerekre vonatkozó adatok beszerzésében, ezek egy része kiterjed az interakciókra, mellékhatásokra és a leginkább használatos gyógynövényekre. Ugyanakkor megjelennek olyan oldalak a világhálón, amelyek a „vénykötelességekkel azonos” szereket hirdetnek.

A könyv kitér a telemedicinára is és felhívja a figyelmet egy új on-line magazinnak azok számára, akik most kívánnak bekapcsolódni. A következő rész az on-line újságokkal és publikációkra vonatkozó általános információkkal foglalkozik. A MedLine és a PubMed használata eddig rendkívül elterjedt volt – a MedLine-n havonta 9 millió keresés történik.

Az interneten történő továbbképzésre egyre bővülő lehetőség van nemcsak orvosoknak, hanem gyógyszerészeknek és nővéreknek is. „CME” tanfolyamok vannak kredit pontos vizsgákkal 35 orvosi szakterületen.

Két függelék egészíti ki a könyvet. Az egyik igen bőséges irodalmat közöl annak különböző orvosi szakterületen történő felhasználásáról. A második függelék az egészséghez, medicinához kapcsolódó internet elérhetőséget adja meg, mintegy 600-at sorol fel.

A könyv és a hozzátartozó CD-ROM igen hasznos mind az internettel rendszeresen dolgozó, mind az abban még kevésbé járatos kollégáknak is.

*Ablonczy Éva dr.*

*Thaller S. R., McDonald W. S.:*

### **FACIAL TRAUMA**

Marcel Dekker, Inc. New York – Basel, 2004.

ISBN: 0-8247-4625-2

A 39 szező 476 oldalon összeállított munkája az arc, az arcbőr és csontjainak sérüléseit, valamint a jelenlegi modern diagnosztikai lehetőségek felhasználásával felvállaló sebészeti megoldásait ismerteti.

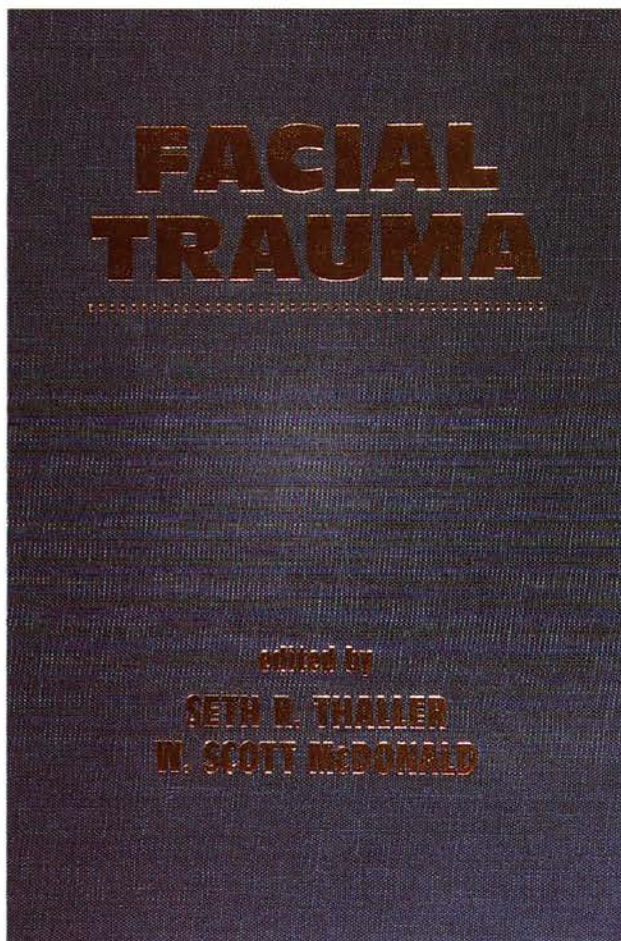
A 18 fejezetből álló könyv minden egyes fejezete naprakész irodalmi jegyzékkel bővített, valamint a diagnózis felállítását segítő és a sebészeti megoldásokat is ismertető szemléletes ábrákkal és klinikai, ill. röntgen-fotókkal dokumentált. A fejezetek egységes felépítésűek, így mindegyikük utolsó soraiban – az adott témára vonatkozó megoldások ismertetését követően a várható komplikációk után – jövőben használható terápiai lehetőségeket is ismertettek.

Az első fejezetek az arc traumákat (többek között a biológiai traumák), a fogakat ért sérüléseket, valamint a maxillofacialis és craniofacialis sebészeti megoldásokat és a régiók mikrosebészeti lehetőségeit részletezik. A sebészeti megoldások segítségével a műtétek során felhasználható endoszkópos technikákat önálló fejezet taglalja. További fejezetek az orbitális és nasalis sérüléseket, valamint a naso-orbitális-ethmoidalis, a sinus frontalis, a zygomaticus, a maxilla és a mandibula területeit érintő baleseteket, ill. sebészeti megoldásait ismerteti meg az olvasóval. Az utolsó fejezet a gyermekkori, e régiót érintő sérülések sebészeti megoldásait taglalja.

A könyv naprakész kutatási adatai a sebgyógyulás és a csontrekonstrukció immunológiai hátterét részleteiben is feltárja.

A könyv olvasását elsősorban borsebészettel, traumatológiával, szájsebészettel, de természetesen plasztikai sebészettel foglalkozók számára ajánljuk.

*Temesvári Erzsébet dr.*



*Plettenberg A., Meigel W.:*

### **DERMATOLOGISCHE INFECTIOLOGIE**

1., unveränderte Auflage. Georg Thieme Verlag. 2004., 592 oldal, 206 ábra, 48 táblázat

ISBN: 3-13-137732-1

Az infektológia elválaszthatatlan a dermato-venerológiától, hiszen a napi gyakorlatban előforduló betegségek jelentős része fertőzéses eredetre vezethető vissza. A könyvet kiadó orvosok – a 48 neves szakember (elsősorban Németországból) – által megírt fejezeteket jól áttekinthető, logikusan felépített könyvvé szerkesztették.

A könyv 8 nagy fejezetből áll. Az elsőben az infektológiai ismeretekhez nélkülözhetetlen alapfogalmakat tekintik át. Így részletezik az immunrendszer és a védekezés, a fertőzéses betegségek és daganatkeltés közötti kapcsolatokat.

Megismerkedhetünk a mikrobiológiai, molekulárbiológiai diagnosztika, a szövettani vizsgálat végzésének jelentőségével, továbbá a különböző kórokozók elleni hatásos terápia lehetőségeivel. Külön külön részben tárgyalják az immunmoduláló és vakciánicós lehetőségeket. Röviden az epidemiológia és a hatályos jogszabályok vízeire is elkalauzolják az érdeklődő olvasót.

A 2. fejezet a különböző vírusos etiológiájú megbetegedéseket taglalja. Az ezt követő fejezetekben a mykológiai, a bakteriális eredetű megbetegedések ismertetik. Természetesen nem maradhat ki epi-zoónoózisokat, protozoonok és különböző férgek által előidézett betegségek részletezése em. Az egyes megbetegedések rövid leírásánál a szerzők a következő szempontokat követik: definíció, szinonim elnevezések, kórokozó, epidemiológia, a fertőzés átadásának módja, diagnosztika, klinikai tünetek, differenciál diagnózis és kezelés.

Az utolsó 8. fejezetben az ún. „prionok” által okozott betegségekről kap az olvasó tájékoztatást. Ez különösen fontos, hiszen a híradásokban olyan sokat hallott Kreuzfeld-Jakob megbetegedést ismertetik igen röviden.



Minden egyes fejezet után irodalmi jegyzék található, mely lehetővé teszi az érdeklődőnek a további szakmai kutatást. A képanyag és a táblázatok igen jó minőségűek, illetve áttekinthetők. A könyv a gyakorló bőrgyógyász polcáról nem hiányozhat. Előnye, hogy erről a hatalmas területről, az infektológiáról gyors, lényegre törő áttekintést nyújt.

Várkonyi Viktória dr.

Stritecky T.:

**DIAGNOSTIC UND THERAPIE DER KRAMPFADERN,  
MIT CD-ROM**

Georg Thieme Verlag, 2004., VIII. fejezet, 104 oldal, 104 ábra  
ISBN: 3-13-139041-7,

Ára: EUR 79,95

A szerző gyakorló sebészként évtizedek alatt a visszérbetegségek kivizsgálásával (fizikális, Doppler-ultrahang és phlebographia), műtétjével és utánkövetésével szerzett tapasztalatát foglalja össze ebben a könyvben.

A könyv 8 fejezetről áll. Az elsőben általános fogalmakkal, úgy mint a vivőeres keringés, továbbá a varicositás és thrombus képződés kialakulásának törvényszerűségeivel ismerkedhet meg az olvasó. A következőben anatómia, fiziológiai alapfogalmakat ismerteti a szerző: billentyű elégtelenség és következményei, az ún. vénás csomó szerepe a kóros állapot kialakulásában. Az utóbbi tulajdonképpen nem más, mint az egymásba torkolló vénák csomópontjai megfelelő billentyűkkel. Az alsó végtagi felületes és mélyvénás rendszert részletesen tárgyalja, különösen kiemelve az ultrahangos vizsgálati lehetőségeket és azok értékelését. Különösen fontos a vizsgálati leletek kiértékelése, ugyanis ennek alapján lehet eldönteni a terápiát.

A harmadik fejezet a műtétileg kikapcsolható visszerekkel foglalkozik, így a vena saphena magna különböző súlyosságú tágulataival,

az ezeket kísérő oldalág tágulatokkal. Hasonlóan írja le a teendőket a vena saphena parva varicositása esetén is. A negyedik fejezetben a műtétileg nem kezelhető vénatágulathoz vezető állapotokat írja le. Ilyen például a medence vénák elégtelensége, mely lezajlott mélyvénás elzáródás következményeként alakul ki és végső soron az alsó végtagokon idővel a krónikus vénás elégtelenség tüneteinek létrejöttét idézi elő. Az 5. fejezetben a thrombosis okozta komplikációkkal foglalkozik. Ebben a részben kerül sor a vénás elzáródás esetén végzett ultrahangos vizsgálatok értékelésére. A 6. fejezetben a különböző műtéti megoldásokat részletezi. Az utolsó részben a phlebológiai konzervatív kezelés irányelveit foglalja össze. Ennek megfelelően röviden ismerteti a kompressziós pólya felhelyezésének technikáját. A kompressziós harisnya felírási módját, mikor melyik kerüljön alkalmazásra (kompressziós fokozat, méret) közérthetően írja le. Rendkívül fontos a betegek közérthető, megfelelő felvilágosítása. Többször hangsúlyozza a szerző, hogy nem szabad a krónikus vénás keringési zavarban szenvedő betegeknek hamis illúziókat kelteni a gyógyulást illetően. Különösen azoknak a betegeknek kell többször és jól elmagyarázni a saját maga felelősségét, akiknél a vizsgálati eredmények alapján sebészeti megoldás nem jön szóba.

Az utolsó, 8. fejezetben a betegbiztosító felé történő elszámolási dzsungelben próbál irányvonalat adni.

A könyvhöz mellékelt CD-ROM igen látványosan, dinamikájában mutatja be a keringési viszonyokat, tulajdonképpen a könyvben fellelhető ábrák egy jelentős részének a képi megjelenítése.

A képanyag tanulmányozása rendkívül élvezetes és igen sok hasznos információt ad, akárcsak a könyv áttanulmányozása is. A szerző műve jó szívvel ajánlható, nemcsak az operatív szakma jeles képviselőinek, hanem mindazon orvosoknak is, akik a lábszárfelelyben szenvedő betegek problémáival naponta találkoznak rendelőkben.

Várkonyi Viktória 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, Immelmanstr. 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. Kuhnár 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, Nagyvárud 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 5-7.

Helyszín: Hilton, Budapest Konferencia Központ

1014 Budapest, Hess András tér 1-3.

Konferencia elnök: Prof. Török Éva PhD.

Konferencia titkár: Dr. Szalai Zsuzsanna PhD

Tudományos információ: Dr. Szalai Zsuzsanna PhD.

Heim Pál Gyermekkorház,

1089 Budapest, Üllői út 86.

Telefon: 459-9100/1466

Fax: 459-9220

E-mail: suni@axelero.hu

website: www.espd2005.com

Konferencia szervező: Convention Budapest Kft.

Bagdi Károly (ügyvezető)

1086 Budapest,

Szeszgyár u. 6/a.

Telefon: 299-0184, 299-0185

Fax: 299-0187

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.