74. évfolyam - **2023/1. szám**

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

8 kreditpont

GYERMEKBŐRGYÓGYÁSZAT

- A mikrobiális flóra jelentősége atopiás dermatitisben
- Új szisztémás terápiás lehetőségek a gyermekkori atopiás ekzema kezelésében
- Genodermatosisok aktualitásai
- A telemedicina helye bőrbeteg gyermekek ellátásában
- Bőrbetegségek COVID-19 idején
- Gyermekkori festéksejtes anyajegyek
- Az alopecia areata kezelési lehetőségei gyermekkorban
- A súlyos acne korszerű kezelése gyermekkorban
- Terápiás lehetőségek gyermekkori psoriasis pustulosában
- A congenitalis alopecia genetikai megközelítése

www.gyermekorvostarsasag.hu

Gyermekgyógyászat

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

„Ha egy új elmélet nem egy gyermekek számára is jól érthető, konkrét képből indul ki, akkor valószínűleg semmit sem ér.”
Einstein

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtitkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

Az Gyermekbőrgyógyászat tematikus cikkeit szerkesztette: **Harangi Ferenc**

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András
Balla György
Cholnoky Péter
Cserháti Endre
Decsi Tamás
Ertl Tibor
Fekete György
Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtár Pál
Kálmán Mihály
Kovács Julianna
Kovács Zoltán
Kovács Tamás
Machay Tamás
Madácsy László
Maródi László
Mészner Zsófia
Nagy Kálmán
Oroszlán György
Orvos Hajnalka
Péter Ferenc
Pintér Sándor
Reusz György
Simon Gábor
Soltész Gyula
Sólyom Enikő
Sólyom János
Sulyok Endre
Szabó András
Szabó Attila
Szabó László
Sztriha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Várkonyi Ágnes
Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Velkey György
Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczyl@gmail.com
Balajthy András	andras.balajthy@med.unideb.hu
Cseh Áron	cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu
Dezsőfi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
Erhardt Éva	erhardt.eva@pte.hu
Fogarasi András	fog.andras@gmail.com
Halász Zita	halaszzita@gmail.com
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorhaz.hu
Hollódy Katalin	hollody.katalin@pte.hu
Kálmán Attila	kalman.attila@med.semmelweis-univ.hu
Katona Gábor	katonagbor@gmail.com
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu
Kiss Csongor	kisscs@med.unideb.hu
Kovács Ákos	akos.kovacs@gmail.com
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Márta	kovacsm1011@gmail.com
Kovács Tamás	kovacst@med.unideb.hu
Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Laki István	gyermektudo@gmail.com
Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Nemes Éva	enemes@dote.hu
Nyul Zoltán	nyul.zoltan@pte.hu
Pászthy Bea	drpaszthybea@gmail.com
Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Tajti Zsanett	tajti.zsanett@med.u-szeged.hu
Tálosi Gyula	talosigy@gmail.hu
Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
Trethon András	trethona@gmail.com
Ujhelyi Enikő	eni_ujhelyi@dpckorhaz.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu

Kiadó: Semmelweis Kiadó Kft.
Igazgató: Táncos László dr.

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Postacím: 1445 Budapest, Pf. 370

Telefon: 210-4403

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu

www. semmelweiskiado.hu

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20-221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő
www.angyangergely.hu
E-posta: angyan.gergely.01@gmail.com

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20-221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Érdi Rózsa Nyomda Kft.

Megjelenés: évente 6 alkalommal, 3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (10 000 Ft, nyugdíjasoknak 3000 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 20 000 Ft/év. Megrendelhető az MGYT-nél.

© Semmelweis Kiadó, 2014-2023
Minden jog fenntartva.

HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: KITETT GYERMEKEK EURÓPÁBAN, A LELENCHÁZAK V. KÓRHÁZ-ÁRVAHÁZ ÉS GYERMEKKÓRUS (LÁSD 67. OLDAL):
Koncert az árvaházban. Gabrielle Bella (1730–1799) itáliai barokk festő műve (wikipedia).
18th Century Palazzo Querini Stampalia Venice

NECROLOG

Búcsú Pintér Sándor professzortól – Búcsúbeszéd
Dr. Bereczki Csaba 3

GYERMEKBŐRGYÓGYÁSZAT

ELŐSZÓ

Rovatvezetői előszó
Harangi Ferenc dr. 6

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A mikrobiális flóra jelentősége atopiás dermatitisben – áttekintés
Szalai Zsuzsanna dr., Bánki Dorottya dr., Pajtók Csenge dr. 8
The role of the microbiome in atopic dermatitis – overview

Új szisztémás terápiás lehetőségek a gyermekkori atopiás ekzema kezelésében
Csoma Zsanett Renáta dr. 13
Novel systemic treatment modalities in the management of childhood atopic dermatitis

Genodermatosisok aktualitásai
Medvecz Márta dr. 19
Actualities of genodermatoses

A telemedicina helye bőrbeteg gyermekek ellátásában, a járvánnyal terhes időkben, ma Magyarországon
Asbóth Dorottya dr., Noll Judit dr., Rutkai Krisztina dr. 25
The role of telemedicine for children with skin deseases in pandemic times, in Hungary, today

Bőrbetegségek COVID-19 idején
Noll Judit dr., Asbóth Dorottya dr., Rutkai Krisztina dr. 31
Skin disorders during the COVID-19 pandemic

Gyermekkori festéksejtes anyajegyek
Csitos Ágnes dr. 36
Moles in childhood

Az alopecia areata kezelési lehetőségei gyermekkorban
Csernus Adriána Evelin dr. 42
Treatment options for alopecia areata in childhood

A súlyos acne korszerű kezelése gyermekkorban
Tajti Zsanett dr., Csoma Zsanett Renáta dr. 50
Management of severe acne in childhood

EREDETI KÖZLEMÉNY

Terápiás lehetőségek gyermekkori psoriasis pustulosában – eseteink a Heim Pál OGYI Bőrgyógyászati Osztályán
Fodor Annamária dr., Vass Viktória dr., Szalai Zsuzsanna dr. 58
Treatment options for pediatric pustular psoriasis – Case series from Heim Pál National Institute of Pediatrics, Department of Dermatology

ESETISMERTETÉS

A congenitalis alopecia genetikai megközelítése esetismertetés kapcsán
Mikó Alexandra dr., Harangi Ferenc dr., Hadzsiev Kinga dr. 63
A genetic approach to congenital alopecia in relation to a case report

**

KÉPZŐMŰVÉSZET

Kitett gyermekek Európában, a lelencházak V. Kórház-Árvaház és gyermekkórus Vivaldi és az Ospedale della Pietà
Harmat György dr. 67

TALLÓZÓ

Az azonnali szöveges üzenetekkel dolgozó krízisvonalak szerepe a szuicid-prevencióban – kiknek segít és hogyan *(Józsa Tamás)* 62

Kedves Kollégák!

Emlékeztetni szeretnénk minden tagunkat az idei tagdíj befizetésére!
A tagdíj mértéke nem változott:

- *Nyugdíjasoknak, akik nyugdíj mellett munkát nem vállalnak: 3000.- Ft/év*
- *Nem nyugdíjasoknak és azon nyugdíjasoknak, akik nyugdíj mellett munkát vállalnak: 10.000.- Ft/év*

A tagdíj befizetési határideje az adott év, jelen esetben 2023. február 28.
Az év első Gyermekgyógyászat lapszámát – nyomtatott formában – minden tagunknak kipostázzuk, akik az előző évi tagdíjukat rendezték. Mivel a nyomdai és postázási költségek nagyon megemelkedtek, a további lapszámokat csak rendezett tagdíj esetén postázzuk!

Dr. Gárdos László
MGYT Elnök

Dr. Mogyorósy Gábor
MGYT Főtitkár

Búcsú Pintér Sándor professzortól

https://szeged365.hu

Búcsúbeszéd

Mély szomorúsággal állunk itt Pintér Sándor Professzor Úr, a Gyermekklinika korábbi intézetvezetőjének ravatalánál. Professzor Úr 1934-ben Debrecenben született, egyetemi tanulmányait is ott végezte, ahol 1958-ban avatták orvosdoktorrá. Ezt követően a karcagi kórház gyermekosztályán, majd a szolnoki kórház gyermekosztályán dolgozott. 1967-ben kezdte tudományos munkáját a SZOTE Gyermekklinikáján, ahol későbbiekben kandidátusi fokozatot is szerzett. 1975-ben visszatért a szolnoki megyei kórházba, ahol a Gyermekosztályt vezette, és az osztály teljes megújítása a nevéhez fűződött. Szolnokon a Gyermekosztály fénykorát élte Professzor Úr vezetése alatt. Boda Professzor Úr nyugdíjba vonulása után, 1991-ben vette át a Gyermekklinika intézetvezetését. A meglevő magas szakmai értékek megtartása mellett a klinikán folyó munka feltételeinek további javítását és szakmai színvonalának emelését tűzte ki célul. Boda Professzor Úrral való kapcsolata egészen az Ő haláláig töretlen volt.

Pintér Professzor Úr nagy feladatot vállalt, amikor a rendszerváltás idején a szolnoki osztályvezetői állását az egyetemi katedrára cserélte fel. 1991-ben a Gyermekklinika szakmailag, etikailag igen magas szinten állt, de az épületét tekintve igen leromlott állapotban volt. Pintér Professzor Úr akkor arra vállalkozott, hogy az ellátás szerkezetét akkor átalakítva és a gyógyítás feltételeit lényegesen javítva a klinika megfeleljen a kor követelményeinek. A klinika épülete kívül-belül megújult. Néhány évvel később sok harc és küzdelem után az ellátás egy már megújult épületben folytatódhatott tovább itt Szegeden. Az elmúlt évszázad utolsó évtizedében kiváló gyermekgyógyász csapat volt a Gyermekklinikán. 1998-ban vezetésével szakmai szenzáció részesei lehettünk, amikor a kisperegi sziámi ikrek a klinikán szétválasztásra kerültek.

Mindezek mellett Pintér Professzor Úr számára talán a legfontosabb szakmai feladat a koraszülött-ellátás javítása és e babák szállítása volt. 1994-ben Kószó Péterrel és Bálint Péterrel együtt létrehozták az országban elsők között a Szegedi Újszülött Életmentő Alapítványt, amelynek egészen a haláláig elnöke volt. Munkabírása töretlen volt, mely kiváló szervezőképességgel párosult. Mindig mindenkihez volt egy kedves szava, kedvessége jelen volt a klinikán. Nemcsak helyben, de országosan is kiállt és harcolt a koraszülöttek szállításának ügyéért. Azt sem felejtjük el soha, hogy nyugdíjba vonulása után még maga is szállított, amikor azonban ezt már nem tudta megtenni, törékeny alakja városszerte feltűnt és népszerűsítette a koraszülött mentést és az alapítványt. Kis túlzással azt mondhatjuk, hogy nem volt olyan szegedi rendezvény, ahol ne gyűjtött volna adományt és ne népszerűsítette volna a koraszülött-szállítást és -ellátást.

2013-tól egészen betegségéig havi rendszerességgel beszélgettünk a klinikáról, a betegellátásról, de az élet nagy kérdéseiről is. Munkásságát számos elismeréssel jutalmazták, melyek közül Szeged díszpolgári címére volt talán a legbüszkébb. Hitvallása a következő volt: *„Mit szeretnék kívánni az intézetnek és magamnak a későbbiekben? Amennyiben Isten ad még néhány kegyelmi évet, szeretnék tovább örülni mások sikereinek, örülni annak, hogy a klinika belső és külső értékekben tovább növekszik, szeretnék többet együtt lenni a családommal, unokáimmal és szeretnék a kertben kedvenc fáim alatt a korábbinál több időt eltölteni."* 2006-ban így összegezte az életről való hitvallását.

Pintér Professzor Úr halálával a magyar gyermekgyógyászat és neonatológia kiemelkedő alakja távozott közülünk, 89 évesen. Emlékét mindörökre megőrizzük. Nyugodj békében, Professzor Úr!

Dr. Bereczki Csaba

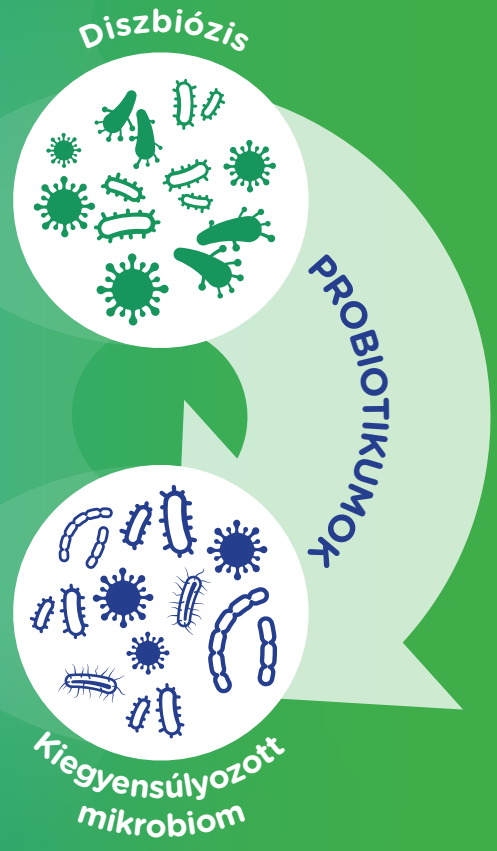
GÁTOLJA A PATOGÉNEK SZAPORODÁSÁT

A BACILLUS CLAUSII GÁTOLJA A PATOGÉNEK SZAPORODÁSÁT A KÖVETKEZŐ FELTÉTELEZETT HATÁSMECHANIZMUSOKKAL:

- a szabad ökológiai niche kolonizációja,
- kompetíció az epithelsejteken való megtapadásért,
- antibiotikum és/vagy enzimszekréció az emésztőrendszeri környezetbe; a Bacillus clausii bacteriocinek és antibiotikumok előállítása révén gátló hatást mutat a Gram-pozitív

  - STAPHYLOCOCCUS AUREUS,
  - CLOSTRIDIUM DIFFICILE
  - ÉS ENTEROCOCCUS FAECIUM

  baktériumokkal szemben.



A NORMAFLORE ANTIBIOTIKUM-KÚRA ESETÉN VÉDI ÉS HELYREÁLLÍTJA A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁT.

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A NORMAFLORE BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

NORMAFLORE belsőleges szuszpenzió

A Normaflore gyógyszerek használata az antibiotikum-kúra első napjától a kúra teljes ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig ajánlott. A Normaflore belsőleges szuszpenziót gyermekek és felnőttek kezelésére egyaránt alkalmazhatják. Négy fajta, többszörösen antibiotikum-rezisztens Bacillus clausii törzs (O/C, N/R, SIN, T) spóráit tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszer.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet,
Telefon: (+36 1) 505 0050, Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055,
Web: www.sanofi.hu, www.normaflore.hu MAT-HU-2300022 (2023.01.17.)

sanofi

ANTIBIOTIKUM-KÚRA ESETÉN VÉDI ÉS HELYREÁLLÍTJA A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁT, ÍGY HATÉKONYAN SEGÍTI A GYÓGYULÁS FOLYAMATÁT.

HOZZÁJÁRULHAT A SZERVEZET VÉDEKEZŐKÉPESSÉGÉHEZ.

CUKORMENTES

LAKTÓZMENTES

GLUTÉNMENTES

NO. 1.
Magyarország első számú probiotikuma*

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A NORMAFLORE GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

NORMAFLORE BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ

*Az IQVIA Pharmatrend MAT 07/2021 adatok alapján a Normaflore a legnagyobb dobozszámban eladott termék a 03F1+03D5 kategóriákban.

A Normaflore gyógyszerek használata az antibiotikum-kúra első napjától a kúra teljes ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig ajánlott. A Normaflore belsőleges szuszpenziót gyermekek és felnőttek kezelésére egyaránt alkalmazhatják. Négy fajta, többszörösen antibiotikum-rezisztens Bacillus clausii törzs (O/C, N/R, SIN, T) spóráit tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszer.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet
Telefon: (+36 1) 505 0050 Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.normaflore.hu MAT-HU-2300031 (2023.01.17.)

sanofi

Kedves Gyermekgyógyász Kollégák!

Nagy örömmel fogadtuk, hogy a *Gyermekgyógyászat* tematikus lapszámainak sorában a gyermekbőrgyógyászat is helyet kapott. Mindannyian tudjuk, hogy az alapellátásban megjelenő beteg csecsemők, gyermekek és serdülők igen nagy százalékban valamilyen bőrbetegséggel jelentkeznek, vagy olyan egyéb megbetegedéssel, melynek jellegzetes bőrtünetei is vannak; természetesen az újszülött-, csecsemő- és gyermekosztályokon dolgozó kollégák is napi szinten találkozhatnak diagnosztikai vagy terápiás nehézséget okozó gyermekbőrbeteggel. Elkerülhetetlen, hogy ezen szubspecialitás ismereteit folyamatosan gyarapítsuk. A sok lehetőség közül csak néhányra utalok: az elmúlt évtizedben a *Gyermekgyógyászat*ban rendszeresen olvashattunk gyermekbőrgyógyászattal foglalkozó közleményeket; alig két éve, hogy megjelent a Gyermekbőrgyógyászat c. legújabb magyar nyelvű kézikönyv; most egy gyermekbőrgyógyászattal foglalkozó tematikus lapszámot vehet kézbe a tisztelt olvasó.

Csecsemő- és gyermekkorban a leggyakoribb krónikus, gyulladásos megbetegedés az atopiás dermatitis (AD), mely multifaktoriális eredetű, kialakulásában genetikai, környezeti és immunológiai tényezők játszanak szerepet. Az utóbbi években bővültek az ismereteink a bőr mikrobiomról, AD-ben megjelenő változásairól, illetve az epidermalis faktorok és a mikrobiom közötti kölcsönhatásokról. *Szalai Zsuzsanna és mtsai* közleményükben áttekintik a bőr mikrobiommal kapcsolatos új ismereteket, melyek az AD patogenezisének pontosabb megismerését segítik, és utat mutatnak az új, mikrobiális változásokon alapuló terápiák alkalmazásához.

Az elmúlt évek, évtizedek klinikai kutatásai alapján az AD kezelési arzenálja számos új készítménnyel bővült, elsősorban a biológiai terápiás készítményekre és a kis molekulatömegű gyógyszerekre gondolok. *Csoma Zsanett Renáta* cikkében a gyermekkori AD kezelésében alkalmazott új szisztémás terápiás lehetőségeket, és az ilyen készítményekkel szerzett saját eredményeit, tapasztalatait mutatja be.

Az örökletes bőrgyógyászati betegségek, a genodermatosisok a ritka betegségek közé tartoznak. A klinikailag és genetikailag heterogén betegségcsoport diagnosztikája, kezelése és gondozása komplex feladat, ezért a betegek multidiszciplináris ellátását referencia hálózatokba szerveződött centrumok végzik. Az örökletes bőrgyógyászati betegségek genetikai hátterének feltérképezésében jelentős előrelépés történt az elmúlt 20 évben. *Medvecz Márta* az egyik ilyen hazai munkacsoport vezetője dolgozatában három jól ismert genodermatosis (ichthyosis, epidermolysis bullosa, Ehlers–Danlos-szindróma) kérdéskörét tekinti át, és hangsúlyozza, hogy a congenitalis vagy a gyermekkorban progresszíven felépülő fenotípus bőrtünetei gyakran megelőzik a belsőszervi manifesztációk kialakulását, ezért nagy jelentősége van a gyermekgyógyászok és bőrgyógyászok együttműködésének a társuló tünetek felderítése és a betegek követése, gondozása szempontjából.

Az elmúlt két évben a COVID-19-járvány az élet minden területén hatással volt az emberiség jelenére és jövőjére. Ez alól a bőrbetegségek, bőrtünetek sem voltak kivételek. A világban tapasztaltakhoz hasonlóan, Magyarországon is radikálisan visszaesett a személyes vizitek száma, és teret nyert a teledermatológiai ellátás. *Asbóth Dorottya és mtsai* a járvány első heteiben főként a közösségi média platformján, majd néhány hónap múlva, a személyes adatok biztonságát is garantálni tudó MedInnoscan applikáció segítségével nyújtottak teledermatológiai ellátást a gyermek bőrbetegek számára. Közleményükben tapasztalataikról és a nemzetközi megfigyelések összehasonlító adatairól számolnak be.

Noll Judit és mtsai cikkükben néhány bőrgyógyászati kórképet számba véve megállapították, hogy a járvány miatt megváltozott környezeti hatások jelentősen befolyásolták a bőr-agy-bél tengely működését, a mikrobiom összetételét, illetve a COVID-19 bizonyos kórképek előfordulási gyako-

riságát növelte, míg másokat, ha áttételesen is, de kedvezően befolyásolt, csökkentve az esetszámokat.

Csecsemő- és gyermekkorban a bőrfelszínen megjelenő új, esetleg már születés óta meglévő, de változást mutató festéksejtes anyajegy a szülőkben és a gondozó orvosokban is bizonytalanságot kelthet a teendőt illetően. A felesleges aggodalom és a szükségtelen beavatkozások elkerülése érdekében tisztában kell lennünk a pigmentsejtes anyajegyek legfőbb jellegzetességeivel, azok viselkedésével, olykor bekövetkező változásaival a helyes döntés meghozatala érdekében. *Csitos Ágnes* áttekintő cikke az elmúlt 15 év tapasztalatait gyűjti össze a pigmentált naevusok típusainak, evolúciójának, lokalizáció szerinti jellegzetességeinek, és a gyermekkori, felnőttkori melanoma gyanús képletek fenotípusos markereinek leírásával.

A hajzat hiánya vagy elvesztése minden betegben komoly pszichológiai terhet és kozmetikai hátrányt jelent. A hagyományos, többnyire lokális kezelési lehetőségek sok esetben nem vezetnek eredményre, és mérlegelni kell valamilyen szisztémás terápia bevezetését, akár az elmúlt években gyermekek számára is elérhetővé vált kismolekulatömegű JAK-gátlók alkalmazását. *Csernus Adriána Evelin* áttekintő cikkében bemutatja a gyermekkori alopeciában eredményesen használható lokális és szisztémás kezelési lehetőségeket, különös tekintettel a súlyos esetekben szóba jöhető JAK-inhibitorokra.

Az acne vulgaris a gyermek- és a serdülőkor egyik leggyakoribb gyulladásos bőrbetegsége. Fontos a súlyos acneformák korai felismerése és kezelése, mivel nagy a veszélye a maradványtünetekkel, kiterjedt hegekkel történő gyógyulásnak, jelentős esztétikai és pszichoszociológiai problémákat okozva a betegnek. *Tajti Zsanett* és *Csoma Zsanett Renáta* közleményükben bemutatják az acnekezelés alapelveit, a lokális és szisztémás kezelési eljárásokat, a legsúlyosabb acne formákra is koncentrálva.

A psoriasis pustulosa gyermekkorban rendkívül ritka, az összes gyermekkori psoriasis 0,6–13%-a. Terápiája hivatalos protokoll hiányában mindenkor kihívást jelent, jelenleg a nemzetközi irodalomban eddig közölt esetekre, valamint összefoglaló közleményekre támaszkodhatunk. *Fodor Annamária és mtsai* esetismertetésükben 3 generalizált pustulosában szenvedő betegük eredményes kezeléséről számolnak be. A lokális kezelés egyik betegben sem volt elegendő, acitretin, fototerápia, valamint ustekinumab adása mellett érték el a teljes remissziót.

Mikó Alexandra és mtsai egy congenitalis alopeciában szenvedő lánytestvérpár bemutatásával érzékeltetik, hogy a genetikai vizsgálatok a bőrgyógyászati kórképekben, így az alopecia esetében is fontos differenciáldiagnosztikai lehetőséget biztosítanak, valamint segítségükkel a betegség ismétlődési és öröklődési rizikójáról is információ nyerhető.

Valamennyi olvasónk nevében hálásan köszönöm a gyermekbőrgyógyászati tematikus lapszám szerzőinek a cikkek megírásával járó fáradozást, és a *Gyermekgyógyászat* szerkesztőségének a támogatást. Remélem, a közleményeket érdeklődéssel olvasó gyermekgyógyász kollégák sok új ismerettel gyarapodnak, a továbbiakban is nyomon követik a gyermekbőrgyógyászat fejlődését, és megbízható tudással, önbizalommal vállalkoznak a gyermek bőrbetegek kezelésére.

Dr. Harangi Ferenc

A mikrobiális flóra jelentősége atopiás dermatitisben – áttekintés

Szalai Zsuzsanna dr.[1], Bánki Dorottya dr.[1], Pajtók Csenge dr.[2]

[1] Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

[2] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Dr. Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Szalai Zsuzsanna dr.
1089 Budapest, Üllői út 86.
E-posta: szalai.zsuzsannadr@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A bőrön található számos mikroorganizmus közössége alakítja ki az egyénre specifikus bőrmikrobiomot. A leggyakoribb gyermekkori krónikus gyulladásos bőrbetegségben, az atopiás dermatitisben (AD) szenvedő páciensek bőrmikrobiomja sok szempontból eltér az egészségesekétől. Az elmúlt években végzett tanulmányok által bővültek az ismereteink az AD-ben a bőrflórán megjelenő patogén, illetve az őket ellensúlyozó kommenzalista baktériumok fajtáiról, illetve megoszlási arányukról egészséges és beteg bőrön. A bővülő ismeretek lehetővé tették a kommenzalista baktériumokkal alkalmazott lokális terápiára vonatkozó kísérleteket, melyek ígéretesnek bizonyultak. A napjainkban rohamosan fejlődő lokális és szisztémás AD terápiák mellett helye van a mikrobiom helyreállítását célzó, lokális bakterioterápia fejlesztésének is.

KULCSSZAVAK atopiás dermatitis, mikrobiom, kommenzalista baktériumok, célzott terápia

A fiziológiás bőr-mikrobiom

A humán mikrobiom rendszere a bőrben, a bélben és a légutakban a legkomplexebb, összetétele az életkorral folyamatosan változik. A mikrobiom különböző betegségekben betöltött szerepének pontosabb megértése hozzájárulhat az egyes kórállapotok prevenciójának és terápiájának fejlesztéséhez. A bőrflórát sokféle, régiónként eltérő összetételű kommenzális mikroorganizmus alkotja, 19 különböző törzsből származó több mint 1000 különböző baktériumfajjal. A bőrön lévő mikrobiom a patogének (pl. *Staphylococcus aureus*) kolonizációját gátolja, és az epidermalis barrier funkció kialakításáért is felelős. Korábbi tanulmányokban a különböző életszakaszokra jellemző dermalis mikrobiom-összetételt mutattak ki: pl. a pubertáskor előtt álló gyermekek bőrén kevesebb a *Corynebacterium* és *Cutibacterium* fajok relatív mennyisége, míg a kommenzális gombák diverzitása nagyobb. Az újszülöttek bőrflórája régiónként különböző, amely befolyásolhatja a betegségek kifejlődését és progresszióját (1, 2).

A mikrobiom csecsemőkorban

A csecsemők mikrobiom-összetétele eltér a későbbi életkorban észlelttől; kezdetben külső tényezők, így a születési mód és az anyai bőrflóra is befolyásolhatják. A kolonizáló mikrobák nagy szerepet játszhatnak bizonyos betegségek kialakulásában és lefolyásában. Ismert, hogy a tüdő- és bélflóra által kiváltott korai immunválasz befolyásolja a későbbi életkorban kialakuló colitisre, asthmára és anaphylaxiára való hajlamot.

A születést követő aktív adaptáció során az immunrendszer gyors érésen megy keresztül, mely folyamatot befolyásolhatja a bőrt kolonizáló baktériumokra és gombákra adott immunválasz. Újszülöttkorban az immunrendszer éretlenségének, valamint az immunválaszok eltérő mechanizmusának köszönhetően kisebb a gyulladások kialakulására való hajlam, nagyobb eséllyel alakulnak ki disszeminált fertőzések. A bőrmikrobiom korai zavarának hatása a gyulladásos bőrbetegségek kialakulására máig nem tisztázott. A közelmúltban végzett vizsgálatok során AD-ben szenvedő betegek bőrflórájában olyan elváltozásokat találtak, amelyek megjósolhatják a betegség kialakulását. A korai időszakban a gazdaszervezet és a bőr mikroorganizmusai között kialakuló szimbiózis pontos megértése a jövőben hozzájárulhat a gyulladásos bőrbetegségek terápiájának fejlesztéséhez.

Egy csecsemők bőr-mikrobiomján végzett vizsgálat kimutatta, hogy a baktériumok összetételében és diverzitásában szignifikáns változások történnek az első 6 hónapban.

Azoknál a csecsemőknél, akiknél AD alakult ki, eltérések mutatkoztak a baktériumok összetételében. A kommenzalista *Staphylococcusok* szignifi-

kánsan kisebb számban voltak jelen az érintett csecsemőknél 12 hónapos korban, ez azt sugallja, hogy ezek a baktériumok protektívak lehetnek az AD kialakulása szempontjából. A *Staphylococcus* kolonizációban is különbséget észleltek az AD predilekciós helyein, mely időben megelőzte a betegség megjelenését. Az első életévben a csecsemő bőr élettani összetételét a stratum corneum hidratáltsága, a bőr pH-ja és a faggyútermelés mértéke, illetve az ebben bekövetkező változások is alakítják (1).

Atopiás dermatitis gyermekkorban

Az AD gyakori, krónikus, gyulladásos bőrbetegség. Viszkető ekzemás plakkok képében jelentkezik, melyek csecsemő- és gyermekkorban különböző megoszlási mintázatot mutatnak (3). A prevalencia gyermekkorban 15–20% (4). Multifaktoriális eredetű betegség, genetikai, környezeti és immunológiai faktorok határozzák meg. A T-helper sejt (Th)2 által termelt citokinek; interleukin (IL)4, IL5, IL13 és IL31 vesznek részt a betegség patogenezisében (5). A tünetek fellángolását gyakran a bőr baktériummal, gombával, illetve vírussal való felülfertőződése okozza. Az AD-s páciensek bőre kevesebb barrierstabilizáló fehérjét és lipidet tartalmaz. A környezeti faktorok közül a dohányfüst, a páratartalom és a hőmérséklet fontos szerepet játszanak az AD kialakulásában. A környezetben található dohányfüst megduplázhatja az AD kialakulásának rizikóját, valamint a környezeti hőmérséklet és páratartalom változásai is triggerei az AD-nek. Gyermekek körében készült vizsgálatok szerint a magas páratartalom és a magas UV-sugárzás protektívnek bizonyult az AD kialakulása szempontjából. Egy, AD-vel kezelt gyermekek körében végzett vizsgálat szerint a páciensek 76,8%-a fájdalmasnak ítélte a tüneteket, és a fájdalom összefüggött a viszketéssel és a vakarózással.

Az AD-s pácienseknél nagyobb valószínűséggel alakul ki asthma, ételallergia, kontakt dermatitis, és rhinitis allergica. Számos pszichoszociális komorbiditás is társulhat az AD-hez, gyermekeknél gyakran ADHD-val társulhat. Az AD köztudottan alvási problémát okoz, az alvás pedig elengedhetetlen az idegrendszer fejlődéséhez. Az AD gyermekek körében összefüggést mutat az obesitas kialakulásával is (4).

A mikrobiom és az epidermis sajátosságai atopiás dermatitisben

A *Staphylococcus aureus* **(S. aureus)** baktérium gyakran megtalálható az atopiás dermatitisben szenvedők bőrén. Az még nem pontosan tisztázott, hogy a *S. aureus* elősegíti-e az AD fellángolását, vagy csupán visszatükrözi a bőr megváltozott bakteriális összetételét (3). AD-ben a betegség súlyossága és a bakteriális kolonizáció mértéke összefügg a mikrobiom diverzitásának csökkenésével. A *S. aureus* baktérium az AD-s betegek bőrén 30–100%-ban, míg az egészségesek bőrén csupán 20%-ban van jelen. A betegek bőre fogékonyabb a S. aureussal szemben, mint az egészséges bőr. Ez az antimikrobiális peptidek (LL-37, β-defensin, dermicidin) csökkent mennyiségének köszönhető (6). Az AD-s betegek bőrének magasabb pH-ja kedvező feltételt teremt a *S. aureus* baktérium elszaporodásához. Emellett az AD-ben gyakori filaggrindeficiencia deformált keratinocyták kialakulásához vezet, a filaggrinlebontási termékek elősegítik a *S. aureus* kötődési képességét a módosult keratinocytákhoz (2, 7).

Egy, AD-s gyermekeket vizsgáló tanulmányban különböző mikriobiális összetételt találtak az orrból és a bőrről vett mintákban. Szignifikáns összefüggés mutatkozott a bőr és az orr mikrobiomja, valamint az AD súlyossága között. A bőrmikrobiom diverzitása erősebben befolyásolta az AD súlyosságát, mint az orrban található mikrobiális összetétel.

Gyermekek esetében az ekzemás plakkok 50%-ában volt jelen a *S. aureus*. Más baktériumfajták is szerepet játszanak az AD progressziójában. Ezek további megismerése hozzásegíthet a mikrobiom változtatását célzó, új specifikus kezelési stratégiák kifejlesztéséhez (8).

Az epidermalis lipidösszetétel hatással van a bőr baktériumkolonizációjára. A hosszú szénláncú telítetlen zsírsavak magasabb szintje a lipofil *Propionibacteriumok* és *Corynebacteriumok* számának emelkedését okozza, melyek a zsírsavszintáz enzim hiánya miatt exogén zsírsavforrást igényelnek. A *S. aureus* mennyisége a bőrön a ceramid alfa-hidroxi-zsírsav magas szintjével összefüggést mutat. Ezzel szemben a transepidermalis vízvesztés, amelyre az epidermalis barrier funkció egyik felelőseként tekintünk, nem áll direkt kapcsolatban a bőrmikrobiom összetételével. A filaggrin epidermalis strukturális protein öröklött defektusa a bőr mikrobiom összetételének változását vonja maga után. Ez a mutáció a népesség kb. 10%-ában van jelen. A stratum corneum szerkezetének károsodásán keresztül generalizált bőrszárazságot okoz, mely növeli az AD rizikóját. A filaggrin mutációját hordozó egyének bőre csökkent bakteriális diverzitást mutat: az *Acinetobacteriumok* kisebb számban vannak jelen, amelyek képesek lennének meggátolni a *S. aureus*ra adott citokinválaszt. AD-ben a megváltozott mikrobiom-összetétel (megnövekedett *Staphylococcus*-, leginkább *S. aureus*-kolonizáció) leginkább a predilekciós helyeken, de a tünetmentes bőrfelszíneken is megfigyelhető. Mindezek alapján megállapítható, hogy az epidermis molekuláris

1. táblázat: Az epidermis összetételének hatása a bőr baktériumkolonizációjára

Hosszúláncú telítetlen zsírsavak ↑	Propionibacteriumok ↑ Corynebacteriumok ↑
Ceramid alfahidroxi-zsírsav ↑	*S. aureus* ↑
Filaggrindefektus	Acinetobacteriumok ↓

összetétele és funkciója hatással van a bőrmikrobiom *(1. táblázat)* összetételére (9).

A lokális terápia hatása a mikrobiomra atopiás dermatitisben

Egy, 2 hónapostól 5 éves életkorú, AD-s gyermekek bőrének mikrobiomját egészséges gyermekekével összehasonlító vizsgálat szerint az AD-s betegek tünetes és tünetmentes bőrén is nagyobb a *S. aureus*-kolonizáció a kontrollcsoporttal összehasonlítva, valamint a *S. aureus* mennyisége korrelál a betegség súlyosságával. Ebben a prospektív klinikai vizsgálatban a résztvevők 4 hétig lokális fluticason kezelésben részesültek. AD fellángolása esetén a *S. aureus* és epidermidis nagyobb számban volt kimutatható. A betegség súlyossága és a baktériumok diverzitása fordított arányban álltak egymással, az AD-s betegek tünetmentes bőréről vett mintákban is csökkent mértékű volt a baktériumok diverzitása a kontrollcsoporthoz képest. A lokális kortikoszteroid kezelést követően a tünetes bőr bakteriális összetétele megközelítette a nemlézionális bőr baktérium-összetételét, de különbözött a kontrollcsoportétól. Szignifikáns klinikai javulás történt, a mikrobiális diverzitás is helyreállt és a *Staphylococcus* batériumok mennyisége is csökkent.

A kommenzalista baktériumok akadályozhatják a *S. aureus* működését, és segíthetnek helyreállítani a mikrobiális egyensúlyt. Tapasztalatok szerint a nempatogén baktériumok enyhíthetik az AD fellángolását, lefolyását. A *S. aureus* populációban történő változások a betegség kialakulásában másodlagos szerepet játszhatnak, a megváltozott barrier funkció lehet az elsődleges etiológiai tényező. A gyulladás mérséklése és a javuló barrier funkció elegendő lehet a *S. aureus* redukálásához és a bakteriális összetétel normalizálásához AD-ben (3).

Új lehetőségek az AD lokális kezelésében

Foszfodiészteráz-4- (PDE4-) gátlók

A PDE4-gátlók emelik az AD-ben csökkent ciklikus adenozin-monofoszfát szintjét, ezáltal csökkentik a proinflammatorikus citokinek expresszióját. Az elsőként alkalmazott lokális PDE4-gátló, a 2%-os crisaborole kenőcs – gyermekek körében is végzett vizsgálatok szerint – igen hatékonynak bizonyult. Egyéb lokális PDE4-gátlókkal további vizsgálatok folynak (10).

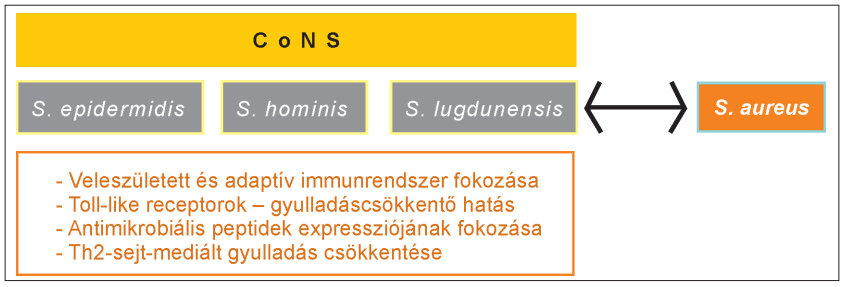
Janus kináz- (JAK-) gátlók

A Janus kináz- (JAK-) szignál transzducer folyamat számos citokint és növekedési faktort hasznosít a hatékonyság eléréséhez. A JAK-gátló tofacitinib különböző citokinreceptorok gátlásán keresztül hat. Egy fázis II vizsgálatban a lokális tofacitinib kezelés hatékonynak bizonyult AD-s betegeknél, a vizsgálat során az EASI érték szignifikáns javulást mutatott, és a viszketés mértéke is kifejezetten csökkent. A JAK-gátlók lokális alkalmazása ígéretes lehetőség az AD terápiájában (5). A legutóbbi eredmények szerint a ruxolitinib terápiás alkalmazása is elfogadott (11).

Kommenzalista baktériumok lokális alkalmazása

Számos bizonyíték utal arra, hogy a koaguláz-negatív *Staphylococcusok* (CoNS) fajok jelenléte a bőrflórában megelőzheti az AD kialakulását (1, 12). Ezenkívül egyes CoNS fajok direkt védelmet nyújtanak a patogén kórokozók ellen (13). Krónikus AD-ben szenvedő betegeknél *S. aureus* elleni veleszületett antimikrobiális védekezési hiányt írtak le, ezzel szemben egyes dermalis CoNS fajok *(S. epidermidis, S. hominis, S. lugdunensis) S. aureus* elleni molekulákat termelhetnek, amelyek segítik az AD-ben leggyakrabban kolonizáló patogén eliminálását (14, 15). Az AD-s betegek bőrén ezek a baktériumok kisebb számban vannak jelen (2).

Egy tanulmány az AD terápiájaként használt, egészséges emberi bőrről vett *Staphylococcus hominis* A9 baktérium mechanizmusát és biztonságosságát vizsgálta. A vizsgálat alapján az alkalmazott terápia mellett az AD súlyosságában nem volt szignifikáns változás, de szignifikáns csökkenést észleltek a *S. aureus* baktérium mennyiségében, és növekedést a *Staphylococcus hominis* A9 mennyiségében. A vizsgálatok szerint a különböző CoNS fajok bőrön való elszaporodása fokozhatja a veleszületett és az adaptív immunrendszer működését, és gyulladáscsökkentő hatást fejthetnek ki a toll-like receptorokon keresztül *(1. ábra)*. A célzott bakterioterápia során a mikrobiális diverzitás fokozódik, többféle jótékony hatású CoNS szaporodhat el, melyek a terápiaként alkalmazott baktériummal szinergista módon együttműködnek. A *Staphylococcus hominis* A9 lantibiotikum az antimikrobiális peptidek expressziójának fokozásán és a Th2-sejt mediálta gyulladás csökkentésén keresztül javítja a bőr védekező funkcióját (a lantibiotikumok riboszomálisan szintetizált, posztranszlációval módosított peptidek csoportja, ame-



1. ábra: A koaguláz-negatív *Staphylococcusok* hatásmechanizmusai

lyek szokatlan aminosavakat, például dehidratált és lantinoinmaradékokat tartalmaznak). A jelenlegi klinikai eredmények tehát alátámasztják a kommenzális bőrbaktériumok alkalmazását az AD terápiájában, azonban még további vizsgálatok szükségesek (16).

Célzott szisztémás terápiák atopiás dermatitisben

Dupilumab

A dupilumab egy monoklonális antitest, mely az IL4-receptor alfa-lánc alegységét blokkolja az IL4 és IL13 receptorokon. Az IL4 és IL13 a Th2-mediált gyulladás részei, és AD-ben mindkét citokin szintje korrelál a betegség aktivitásával. Korábbi tanulmányokban a dupilumab számos jótékony hatását leírták. A bőrben szabályozza a gyulladásos mediátorokat és az epidermalis sejtosztódást, valamint aktiválja a bőr barrier funkcióért felelős géneket (17).

Egy, dupilumab kezelés alatt az AD-s bőr mikrobiális összetételét vizsgáló tanulmány eredményei szerint a kezelés megkezdése előtt a bőrfelszínen alacsony mikrobiális diverzitás és magasabb *S. aureus* mennyiség volt látható. Szignifikáns változás történt a mikrobiom összetételében 16 hét dupilumab kezelést követően, növekvő mikrobiális diverzitás mutatkozott a *S. aureus* mennyiségének csökkenése mellett. A növekvő diverzitás a lézionális bőrön kifejezettebb volt, de a nemlézionális bőrön is csökkenés volt látható a *S. aureus* mennyiségében. Ezek értelmében az IL4-receptor alfa-blokádon keresztül az IL4/IL13-at célzó szabályozás képes redukálni a *S. aureus* kolonizációt, amely súlyos AD-ben tapasztalható (18).

Upadacitinib

Az upadacitinib kezelés esetében a hatás gyors, és a tünetmentesség hamar elérhető, illetve a viszketés mértékének a csökkenése figyelhető meg. A terápiát általánosságban jól tolerálják a páciensek. Az AD patogenezisében JAK1 jelátviteli rendszeren keresztül működő fontos gyulladásos citokinek szerepelnek: IL4, IL13, IL22, IL31, IFNγ és TSLP. A JAK1 szelektív gátlásával az upadacitinib a proinflammatorikus mediátorok jelátviteli folyamatait gátolja. A tanulmányban mellékhatásként acne, súlyos fertőzés, ekzema herpeticum, herpes zoster és laboratóriumi eltérések nagyobb számban jelentkeztek az upadacitinib alkalmazása mellett a dupilumabhoz képest, míg a conjunctivitis és az injekció helyén jelentkező lokális reakciók a dupilumabnál fordultak elő gyakrabban. A vizsgálat alapján az upadacitinib hatásos kezelésnek bizonyult AD-ben, a középsúlyos, illetve súlyos AD esetén a terápiás döntésben megfontolandó lehet (19).

Összefoglalás

A bőrmikrobiomról, AD-ben megjelenő változásairól, illetve az epidermalis faktorok és a mikrobiom közötti kölcsönhatásokról bővültek az ismereteink az utóbbi években. Ezek az új ismeretek hozzásegítenek az AD patogenezisének további megismeréséhez, valamint további új, mikrobiális változásokon alapuló terápiák bevezetéséhez is utat mutathatnak. A mikrobiom további vizsgálata, valamint ezzel egyidejűleg a lokális és szisztémás terápiák további fejlődése és megismerése az AD-ben szenvedő betegek életminőségének javulásához vezethet.

Summary

The role of the microbiome in atopic dermatitis – overview
Zsuzsanna Szalai, Heim Pál National Pediatric Institute

The microbiome of the skin is the community composed by numerous bacterial species. Patients who suffer from atopic dermatitis have a is a community composed, than healthy children. In the recent years there were several researches, which examined the distribution of the pathogenic bacteria and commensals in humans. A few clinical trial results strongly support the use of commensal skin bacteria for the therapy. Microbiome manipulation with topically applied commensals has the potential to be a successful treatment option for atopic dermatitis.

KEYWORDS atopic dermatitis, microbiome, commensals, target therapy

Irodalom

1. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JOB, Fallon PG, McLean WHI, Murray D, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017; 139(1):166-72.
2. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019; 143(1):26-35.
3. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 75(3): 481-93.e8.
4. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New Developments. Dermatologic Clinics. 2019; 37(1):11-20.
5. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. British Journal of Dermatology. 2016; 175(5):902-11.
6. Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, Taylor P, Paik A, Jackson M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human β-defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 2010; 163(3):659-61.
7. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(6): 1184-90.e3.
8. Totté JEE, Pardo LM, Fieten KB, Vos MC, van den Broek TJ, Schuren FHJ, et al. Nasal and skin microbiomes are associated with disease severity in paediatric atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 2019; 181(4):796-804.
9. Baurecht H, Rühlemann MC, Rodríguez E, Thielking F, Harder I, Erkens A-S, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018; 141(5):1668-76.e16.
10. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2021; 126(1):21-31.
11. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021; 148(4):927-40.
12. Meylan P, Lang C, Mermoud S, Johannsen A, Norrenberg S, Hohl D, et al. Skin Colonization by Staphylococcus aureus Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. Journal of Investigative Dermatology. 2017; 137(12):2497-504.
13. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? British Journal of Dermatology. 2008; 158(3):442-55.
14. Nakatsuji T, Chen Tiffany H, Narala S, Chun Kimberly A, Two Aimee M, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. Science Translational Medicine. 2017; 9(378):eaah4680.
15. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. Nature. 2016; 535(7613):511-6.
16. Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, Cheng JY, Shafiq F, Butcher AM, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. Nature Medicine. 2021; 27(4):700-9.
17. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020; 8(1):91-101.
18. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolek T, Vrbanac A, Kotol P, et al. IL-4Rá Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2020; 140(1): 191-202.e7.
19. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatology. 2021; 157(9):1047-55.

Útravaló tudnivaló

- AD-ben a bőr mikrobiomban a patogén *(S. aureus)* és a kommenzalista baktériumok megoszlási aránya felborul az egészségesek mikrobiomjához képest.
- Az epidermis tulajdonságaiban számos egyéb eltérés ismert: antimikrobiális peptidek csökkent mennyisége, filaggrin deficiencia, magasabb pH, melyek fokozott rizikót jelentenek az AD kialakulására.
- Számos tanulmány vizsgálja a kommenzalista baktériumok általi lokális terápia lehetőségét, mely az eddigi eredmények alapján ígéretesnek bizonyulhat.

Tesztkérdések

1. Atopiás dermatitisben melyik a leggyakoribb kolonizáló patogén?

a) *Staphylococcus aureus*
b) *Streptococcus pyogenes*
c) *Staphylococcus lugdunensis*
d) *Staphylococcus hominis*
e) *Acinetobacterium*

2. Az atopiás dermatitis triggerei, KIVÉVE?

a) a bőr baktériummal, gombával, illetve vírussal való felülfertőződése
b) dohányfüst
c) magas páratartalom, magas UV-sugárzás
d) filaggrindeficiencia
e) bőrszárazság

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Új szisztémás terápiás lehetőségek a gyermekkori atopiás ekzema kezelésében

Csoma Zsanett Renáta dr.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológai Klinika, Szeged (Igazgató: Kemény Lajos dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Csoma Zsanett Renáta dr.
6720 Szeged, Korányi fasor 6.
E-posta: csoma.zsanett@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az atopiás ekzema igen gyakori, krónikus, gyulladásos bőrbetegség, amely az esetek jelentős százalékában már csecsemő- vagy kisdedkorban manifesztálódik. A gyulladásos bőrtünetek, a bőrszárazság és a bőrviszketés szignifikánsan befolyásolják a betegek életminőségét, így a korszerű és hatékony terápia beállítása elengedhetetlen. Enyhe és mérsékelten súlyos ekzemában általában elegendő az emolliensek rendszeres alkalmazása, illetve szükség esetén a helyi gyulladáscsökkentő kezelés. A betegek közel egyharmada azonban nem reagál megfelelően a lokális terápiákra, ezekben az esetekben szisztémás kezelés beállítása szükséges. Az alapkutatás, a transzlációs medicina és a klinikai kutatás összekapcsolódása révén lehetőség nyílik a betegség pathomechanizmusának egyre pontosabb megismerésére, új terápiás célpontok azonosítására és a hatékony, személyre szabott kezelés alkalmazására ebben az igen heterogén betegcsoportban.

KULCSSZAVAK atopiás dermatitis, terápiás útmutató, konvencionális szisztémás kezelések, biológiai terápiás készítmények, JAK-gátlók

Az atopiás ekzema igen gyakori, krónikus, nem fertőző, gyulladásos bőrbetegség, amelynek jellegzetes tünetei közé tartozik a bőrszárazság, a kifejezett bőrviszketés, valamint az akut és krónikus gyulladásos tünetek jelenléte. Patogenezisében a genetikai hajlam, az immunregulációs eltérések, az epidermalis barrier funkció károsodása egyaránt szerepet játszanak. A betegség lefolyását, a klinikai tünetek fellángolását szignifikánsan befolyásolja számos külső és belső környezeti faktor, így hormonális, emocionális, éghajlati tényezők, infekciók, inhalatív allergének, kontakt allergének, bizonyos élelmiszerek. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján a betegség előfordulási gyakorisága a fejlett országokban folyamatosan emelkedik, a gyermekpopuláció közel 15–20%-át érinti. Az elmúlt években, évtizedekben zajló alap- és klinikai kutatások jelentősen hozzájárultak a betegség patogenezisének pontos körvonalazásához mind az epidermalis barrier funkciót, mind a kóros immunológiai folyamatokat illetően. A betegség hátterében álló 2-es típusú gyulladás elindításában és fenntartásában a veleszületett és szerzett immunválasz sejtjei és mediátorai egyaránt kulcsfontosságú szerepet játszanak (1-4).

Az atopiás ekzema igen heterogén betegség; a klinikai tünetek kiterjedése, súlyossága, a fellángolások gyakorisága jelentős egyéni különbségeket mutat. A bőrbetegség terápiája lépcsőzetes. Az ún. bázisterápia magában foglalja a bőr megfelelő, hatékony, de kíméletes tisztítását és a rendszeres zsírozó, hidratáló kezelést. Az emolliens kezelés célja az epidermalis barrier funkció helyreállítása és a bőrszárazság megszüntetése, hosszú távon az akut exacerbációk gyakoriságának csökkentése (1-4).

A konvencionális helyi gyulladáscsökkentő készítmények közül a kortikoszteroidok és a kalcineurin-inhibitorok alkalmazása terjedt el. Az akut gyulladás megszüntetésének standard és elsővonalbeli gyógyszerei a lokális kortikoszteroid készítmények: általában a tünetek gyors javulását eredményezik. Többfajta hatáserősségű (enyhe, közepesen erős, potens, szuperpotens) és típusú (zsíros kenőcs, kenőcs, krém, gél, lotio, oldat, emulzió, hab) externa áll rendelkezésre. Nagy áttörést jelentett a lokális kalcineurin-inhibitorok, a tacrolimus és a pimecrolimus bevezetése, amelyek jelenleg a második vonalbeli terápiát jelentik az atopiás ekzema kezelésében. Hatásukat több támadásponton keresztül fejtik ki, immunmoduláns és gyulladáscsökkentő tulajdonságuknak köszönhetően a terápiás algoritmus fontos részét képezik mind a rövid, mind a hosszú távú kezelésben (1-4).

Az akut gyulladásos tünetek gyors, hatékony megszüntetése mellett ma már igen nagy hangsúlyt helyezünk a fenntartó, proaktív kezelésre is. Ha az ekzemás tünetek gyakori recidívája tapasztalható, a tünetmentesség elérését követően heti két alka-

lommal szükséges a gyulladáscsökkentő készítményeket alkalmazni elhúzódóan, hosszú távon. A klinikai vizsgálatok és tapasztalatok alapján a methylprednisolone-aceponate (metilprednizolon-aceponát) és a fluticasone-propionate (fluticason-propionát) biztonságosan és hatékonyan alkalmazható 3 hónapon át, míg a tacrolimus kenőcs 1 éven át fenntartó kezelés céljára (1-4).

Klasszikus, konvencionális szisztémás kezelések

Amennyiben a helyesen alkalmazott bázis és helyi gyulladáscsökkentő terápia, fenntartó kezelés mellett nem megfelelő mértékű a beteg tüneteinek javulása, szisztémás kezelés bevezetése indokolt. Ezekben az esetekben nagyon fontos a kezelőorvosnak meggyőződnie arról, hogy valóban megfelelően történik-e a helyi készítmények használata, megfelelő-e a beteg együttműködése. Célszerű a beteget hospitalizálni bőrgyógyászati osztályon a terápia beállítása céljából, valamint lényeges a későbbi folyamatos ellenőrzése is.

Szisztémás glükokortikoszteroidok

A kortikoszteroidokat igen széles körben alkalmazzuk számos gyulladásos és autoimmun bőrbetegség kezelésben hatékony, gyors gyulladáscsökkentő hatásuknak köszönhetően. Súlyos atopiás ekzemában csak rövid távon, 1–3 hétig javasolt a gyógyszer alkalmazása, a bőrtünetek súlyos fellángolása vagy erythroderma jelentkezése esetén. A kezdő dózis 0,5 mg/ttkg/nap, maximális dózisa 1 mg/ttkg/nap. A jól ismert mellékhatások és a gyakori rebound effektus miatt (a kezelés leállítását követően a bőrtünetek gyorsan recidiválnak) a szteroid kezelés hosszú távon nem javasolt az atopiás dermatitis kezelésében. Kombinálható emolliensekkel és helyi gyulladáscsökkentő készítményekkel (1-4).

Cyclosporin-A

A cyclosporin-A igen hatékonyan alkalmazható, biztonságos és jól tolerálható immunszuppresszív készítmény súlyos atopiás ekzemában felnőttek és gyermekek kezelésére egyaránt. A gyógyszer adagolása: 2,5–5 mg/kg/nap, napi kétszeri adagolásban. A kezelés mellett a gyulladásos tünetek gyors javulása várható; a terápia ajánlott időtartama 3 hónap–1 év (a kezelés hosszabb ideig is jól tolerálható gyermekkorban). A gyógyszer bevezetése előtt hepatitis-B, -C és HIV szerológiai vizsgálatok elvégzése javasolt. A kezelés során igen fontos a vérnyomás, valamint a vérkép, a máj- és a vesefunkció rendszeres monitorizálása (a kezelés indításakor, 4 hét múlva, majd 3 havonta). A klinikai gyakorlatban a cyclopsorin igen gyakran az első választandó szisztémás terápia súlyos atopiás ekzema kezelésében gyermek- és felnőttkorban; 18 éves kor alatt off-label alkalmazható. A gyógyszer szedése során is nagyon fontos a rendszeres emolliens kezelés, kombinálható lokális kortikoszteroid és kalcineurin-inhibitor készítményekkel (1-4).

Methotrexat

A klasszikus immunmoduláns készítmények közé tartozik a methotrexat. Közepesen súlyos és súlyos ekzemában szenvedő betegekben off-label alkalmazható. Gyermekekben 0,2–0,5 mg/ttkg/hét dózisban szükséges alkalmazni (maximális dózis 25 mg/hét), külön hangsúlyozni kell a folsavszubsztitúció fontosságát. A maximális hatás kialakulása viszonylag lassan, 8–12 hét múlva várható. A betegek hosszú távon is jól tolerálják a gyógyszert; leggyakrabban gastrointestinalis mellékhatások kialakulásával számolhatunk. Hepato- és myelotoxicus, teratogén hatású, a megnövekedett infekcióhajlam ugyancsak lényeges mellékhatás. A gyógyszer bevezetése előtt hepatitis-B, -C és HIV szerológiai vizsgálatok és Quantiferon TB teszt elvégzése javasolt. A kezelés indításakor, majd 3 hónapon át négyhetente, ezt követően 2–3 havonta szükséges a vérkép, a máj- és a vesefunkció ellenőrzése. A gyógyszer szedése során is nagyon fontos a rendszeres emolliens kezelés, kombinálható lokális kortikoszteroid és kalcineurin-inhibitor készítményekkel, valamint szűk spektrumú UVB fényterápiával (1-4).

Azathioprin

Az azathioprin primer immunszuppresszív hatását antimetabolitja, a 6-mercaptopurin révén fejti ki. Gyermekkorban off-label alkalmazható közepesen súlyos–súlyos atopiás ekzema kezelésében, hatékonysága hasonló a methotrexatéhoz, azonban a cyclosporinnál és a dupilumabnál kevésbé bizonyult effektívnek. Javasolt adagja: 1-3 mg/ttkg/nap; amennyiben a klinikai tünetek súlyossága nem csökkent 3 hónap alatt, a gyógyszer leállítása javasolt. A gyógyszer bevezetése előtt hepatitis-B, -C és HIV szerológiai vizsgálatok elvégzése szükséges, illetve amennyiben lehetséges, a tiopurin-S-metiltranszferáz (TPMT) enzim aktivitását célszerű meghatározni. Az enzimaktivitás mértékétől függően kell a gyógyszer dózisát beállítani. A kezelés során leggyakrabban gastrointestinalis mellékhatások jelentkeznek, ismert myelo- és hepatotoxicus hatása, emellett idioszinkráziás hiperszenzitivitási reakciók léphetnek fel (láz, myalgia, arthralgia, pancreatitis).

A szűrő és ellenőrző laborvizsgálatok kapcsán a teljes vérkép, a máj- és a vesefunkció ellenőrzése szükséges kéthetente két hónapon át, majd havonta egyszer 4 hónapig, ezt követően elegendő 2 havonta elvégezni a kontrollvizsgálatokat.

A gyógyszeres kezelés kombinálható emolliensekkel, helyi gyulladáscsökkentő készítményekkel. Fényterápia egyidejű alkalmazása nem javasolt (1-4).

Mycophenolate-mofetil

Az immunszuppresszív gyógyszerek csoportjába tartozó mycophenolate-mofetil a T- és B-lymphocyták proliferációját gátolja. Off-label terápiaként alkalmazható súlyos atopiás ekzema kezelésére. Javasolt dózisa gyermekkorban 30–50 mg/ttkg/nap, napi két részre osztva. A gyógyszer bevezetése előtt hepatitis-B, -C és HIV szerológiai vizsgálatok elvégzése javasolt. A szűrő és ellenőrző laborvizsgálatok kapcsán a teljes vérkép, a máj- és a vesefunkció ellenőrzése szükséges kéthetente egy hónapon át, majd havonta egyszer 3 hónapig, ezt követően elegendő 2–3 havonta elvégezni a kontrollvizsgálatokat. A kezelés során az alábbi mellékhatások előfordulása figyelhető meg: fejfájás, gastrointestinalis panaszok, infekciók. A súlyosabb vérképeltérések – anaemia, leukopenia, neutropenia és thrombocytopenia – viszonylag ritkán alakulnak ki. A gyógyszeres kezelés kombinálható emolliensekkel, helyi gyulladáscsökkentő készítményekkel (1-4).

Biológiai terápiás készítmények

Dupilumab

A dupilumab egy, az interleukin-4- és az interleukin-13 jelátvitelt gátló, rekombináns, humán IgG4 monoklonális antitest (az első FDA és EMA által engedélyezett monoklonális antitest az atopiás ekzema kezelésében). A dupilumab az I. típusú receptoron (IL4Rα/γc) keresztül gátolja az IL4 jelátvitelt, a II. típusú receptoron (IL4Rα/IL13Rα) keresztül pedig az IL4 és az IL13 jelátvitelt egyaránt. Az IL4 és az IL13 az atopiás ekzema patomechanizmusában kulcsfontosságú szerepet játszik; az IL4/IL13 útvonal dupilumabbal való gátlása szignifikánsan csökkenti számos, II. típusú gyulladásos mediátor szintjét. A gyógyszer hatékonyságát és biztonságosságát számos klinikai vizsgálat igazolta a felnőtt- és a gyermekpopulációban egyaránt. A klinikai vizsgálatok eredményei, az elsődleges és másodlagos mérő végpontok adatai alapján a dupilumab hatására szignifikánsan csökken az atopiás ekzema súlyossága, kiterjedése, a bőrviszketés mértéke és jelentősen javul a betegek életminősége.

Az alkalmazási előírat szerint közepesen súlyos és súlyos atopiás ekzemában szenvedő felnőttek, valamint 12 év feletti gyermekek és serdülők, illetve súlyos atopiás ekzemában szenvedő 6–12 éves korú gyermekek kezelésére javasolható a biológiai terápiás készítmény, azokban az esetekben, amikor a szisztémás kezelés bevezetése szükséges.

Adagolása a következőképpen javasolt: 12 és 18 év között, 60 kg-os testsúly felett 600 mg-os kezdődózis, majd kéthetente 300 mg injekció a fenntartó kezelésre, 60 kg-os testtömeg alatt az indukciós dózis 400 mg, a fenntartó dózis pedig 200 mg kéthetente történő adagolással. 6 és 12 éves kor között, 60 kg testtömeg felett az indukciós dózis 600 mg, a fenntartó dózis 300 mg kéthetente, 15–60 kg közötti testtömeg esetén a kezdő dózis 300 mg, ezt követően 2 hét múlva ismételten 300 mg injekció beadása javasolt, majd négyhetente 300 mg fenntartó dózis adása szükséges. A kezelőorvos javaslata alapján ez utóbbi dózis megemelhető kéthetente 200 mg-ra.

A leggyakoribb mellékhatások: az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (erythema, oedema, pruritus, fájdalom, duzzanat), a kötőhártya-gyulladás, az allergiás kötőhártya-gyulladás, az arthralgia, a herpes labialis és az eosinophilia. A gyógyszer szedése alatt laboratóriumi ellenőrző vizsgálat nem szükségesek.

Élő, valamint élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltások nem adhatók be dupilumabbal egyidejűleg (2-11).

Egyéb biológiai terápiás készítmények

Napjainkban számos biológiai terápiás készítmény hatékonyságát vizsgálják az atopiás dermatitis kezelésében.

A ***tralokinumab*** humán, nagy affinitású IgG4 típusú monoklonális antitest, amely az IL13 citokin neutralizálásán keresztül fejti ki hatását. 2021 nyarán az Európai Gyógyszerfelügyeleti Hatóság engedélyezte a gyógyszer forgalomba hozatalát 18 éves kor felett, hazánkban még nem érhető el. Felnőttekben az alábbi adagolási séma javasolt: 600 mg indukciós dózis subcutan injekció formájában, majd kéthetente 300 mg subcutan injekció fenntartó kezelésre. Amennyiben a beteg a 16 hetes kezelési periódust követően tünetmentes vagy csaknem tünetmentes lesz (IGA 0 vagy 1), a fenntartó, 300 mg-os kezelést elegendő négyhetente adni. Leggyakrabban jelentkező mellékhatások: helyi reakció az injekció beadásának helyén, conjunctivitis, felső légúti infekciók és a fejfájás. A kezelés során nem szükséges a laboratóriumi ellenőrzés.

A ***nemolizumab*** humanizált monoklonális antitest, amely az IL31 receptor α-láncához kapcsolódik. A fázis II és fázis III vizsgálatok eddig publikált eredményei alapján a gyógyszer hatékonyan csökkenti a viszketést, az atopiás ekzema kiterjedését és súlyosságát, javítja a betegek élet- és alvásminőségét.

A ***lebrikizumab*** humanizált IgG4 típusú monoklonális antitest, amely specifikusan kapcsolódik a szolubilis IL13-hoz és szelektíven gátolja az IL13Rα1/IL4Rα heterodimer receptor jelátviteli komplex kialakulását. A fázis II és fázis III vizsgála-

tokban az atopiás ekzema kiterjedése és súlyossága, valamint a viszketés mértéke is szignifikánsan csökkent a placebocsoporthoz képest.
Az ***omalizumab*** anti-IgE antitest, az allergiás asthma, a nasalis polyposissal társult krónikus rhinosinusitis, valamint a krónikus spontán urticaria kezelésére már törzskönyvezett készítmény. Mind a felnőttek, mind a serdülők és a gyermekek körében végzett klinikai vizsgálatok eredményei egyelőre nem egyértelműek az atopiás ekzema kezelésének hatékonyságára vonatkozóan.
Természetesen a felsoroltakon kívül még számos készítmény vizsgálata zajlik jelenleg is, emiatt igen fontos tájékozódnunk a fázis II, fázis III vizsgálatok publikált eredményeiről, hiszen újabb és újabb gyógyszerek forgalomba hozatala várható a jövőben (2-4, 7-10).

Kis molekulatömegű gyógyszerek

A kis molekulatömegű új gyógyszerek közé sorolhatók a JAK-gátlók, a foszfodiészteráz-gátlók és a hisztaminreceptor-antagonisták. Nem biológiai gyógyszerek, a gyulladásos sejtek jelátviteli mechanizmusának és citokin termelésének modulálása révén fejtik ki hatásukat.

JAK-gátlók

A JAK-STAT (Janus kinaze/signal transducers and activator of transcription) jelátviteli út kulcsfontosságú szerepet játszik az immunregulációban (Th2-sejtek, eosinophil granulocyták, B-sejtek, epidermalis kemokinek regulációja, antimikrobiális peptidek regulációja). Széles hatásspektrumuk révén számos proinflammatorikus citokin termelődését gátolják, ennek köszönhető markáns gyulladáscsökkentő és antiproliferatív hatásuk. Kedvező biológiai hasznosulásuk és az immonogenitás hiánya révén mind a lokális, mind az orális készítmények széles körű elterjedése várható. A szisztémás készítmények közül a ***baricitinib***, az ***upadacitinib*** és az ***abrocitinib*** kapcsán rendelkezünk a legtöbb ismerettel és tapasztalattal. A klinikai vizsgálatok nagyfokú hatékonyságot igazolnak a placebo készítménnyel szemben felnőttekben és gyermekekben egyaránt; a gyulladásos tünetek kiterjedése, súlyossága és a betegek életminőségét igen jelentősen befolyásoló viszketés mértéke gyorsan csökken a terápia bevezetését követően (2-4, 8-10, 12-17).

Upadacitinib. Az upadacitinib szelektív oralis JAK1-inhibitor, amely 12 éves kor felett már hazánkban is alkalmazható közepesen súlyos-súlyos atopiás dermatitis kezelésére. 12–17 éves kor felett napi 15 mg, felnőttkorban napi 15–30 mg, míg 65 éves kor felett ugyancsak napi 15 mg dózisban javasolt az adagolása *(1. és 2. ábra)*. Az upadacitinib kiemelkedő hatékonyságának köszönhetően

1. ábra: Súlyos atopiás ekzemás gyermek kiterjedt bőrtünetei; a korábbi lokális gyulladáscsökkentő és szisztémás cyclosporin kezelés nem bizonyult hatékonynak.

2. ábra: Upadacitinib kezelés beállítását követően 4 héttel az ekzemás tünetek szignifikáns javulása észlelhető.

„breakthrough" minősítést kapott az Amerikai Gyógyszerfelügyeleti Hatóságtól. A gyógyszer szedése alatt leggyakrabban felső légúti infekciók és acnés tünetek megjelenését észlelhetjük.
A gyógyszeres kezelés kombinálható emolliensekkel, helyi gyulladáscsökkentő készítményekkel; egyéb szisztémás szerekkel való együttes kezelésről egyelőre nem állnak rendelkezésre adatok atopiás ekzemában (18).

Baricitinib. A baricitinib hatásosságát és biztonságosságát több III. fázisú, randomizált, kettős vak placebokontrollos vizsgálatban értékelték rövid távon és kiterjesztett periódusban egyaránt. A baricitinib orális szelektív JAK1- és JAK2-inhibitor, a gyógyszer törzskönyvezett, 2020. októberében az Európai Gyógyszerfelügyeleti Hatóság engedélyezte alkalmazását 18 éves kor felett közepesen súlyos–súlyos fokú atopiás ekzema kezelésére. A fázis III. vizsgálatok során a 2 és 4 mg-os adagolás mellett a klinikai tünetek súlyossága és kiterjedése, valamint a viszketés szignifikánsan és jelentősen csökkent a placebocsoporthoz képest. Javasolt adagolás: 4 mg/nap, megfelelő javulás esetén a dózis napi 2 mg-ra csökkenthető.
Jelenleg is folyamatban van a BREEZE-AD-PEDS vizsgálat, amely 2 és 17 év közötti közepesen súlyos – súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermekek esetében vizsgálja a baricitinib hatásossá-

gát (III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak és placebokontrollos vizsgálat), így a gyermekkori bevezetése is a közeljövőben várható.
A baricitinib kezelés során az alábbi nem kívánatos események előfordulása figyelhető meg leggyakrabban: fejfájás, LDL-koleszterin-szint emelkedése, felső légúti infekciók, illetve a CPK-szint (kreatin-foszfokináz) átmeneti emelkedése.
A gyógyszeres kezelés kombinálható emolliensekkel, helyi gyulladáscsökkentő készítményekkel; egyéb szisztémás szerekkel való együttes alkalmazásról egyelőre nem állnak rendelkezésre adatok atopiás ekzemában (19).

Abrocitinib. Az abrocitinib oralis szelektív JAK1-inhibitor, hatékonyságát számos, nagy betegszámú placebo kontrollált, randomizált vizsgálat igazolta. Az Egyesült Királyságban törzskönyvezett 12 éves kor felett súlyos és közepesen súlyos atopiás ekzema kezelésére napi 100 vagy 200 mg dózisban. A kezelés során a következő mellékhatásokat észlelték leggyakrabban: fejfájás, hányinger, a vérlemezkeszám csökkenése, herpes zoster és herpes simpex fertőzés.
A gyógyszeres kezelés kombinálható emolliensekkel, helyi gyulladáscsökkentő készítményekkel; egyéb szisztémás szerekkel való együttes alkalmazásáról egyelőre nem állnak rendelkezésre adatok atopiás ekzemában (20).

A JAK-gátlók bevezetése előtt és a gyógyszeres kezelés alatt szükséges vizsgálatok. A JAK-gátlók bevezetése előtt az alábbi laborvizsgálatok elvégzése szükséges: teljes vérkép, máj- és vesefunkció, lipidek meghatározása. A vizsgálatokat 4 hét múlva, majd rendszeresen 3 havonta szükséges elvégezni. A kezelés megkezdése előtt hepatitis vírusszerológia, Quantiferon TB-teszt, mellkasi röntgen- és hasi-kismedencei UH-vizsgálat elvégése is előírt. A korábbi anamnézisben szereplő thromboemboliás betegségek tisztázása igen fontos (a súlyos thromboemboliás betegségek – pulmonalis embolia, mélyvénás thrombosis – kontraindikációját jelenhetik a kezelésnek) (18-20).

Megbeszélés

A közepesen súlyos–súlyos atopiás ekzemában szenvedő gyermekeknél a szisztémás kezelés kiválasztását számos tényező befolyásolja. A klasszikus immunmoduláns, immunszuppresszív készítmények gyermekkorban off-label alkalmazhatók, Magyarországon jelenleg 6 éves kor felett a dupilumab, 12 éves kor felett pedig az upadacitinib alkalmazható egyedi méltányossági engedély kérését követően.
A kezelés hatékonysága (klinikai vizsgálatok eredményei és klinikai gyakorlat alapján), tolerálhatósága, a potenciális mellékhatások, a terápia inicializálásához és monitorizálásához szükséges vizsgálatok, a terápiás válasz kialakulásának ideje, az adagolás módja és gyakorisága egyaránt lényeges szempontok, jelentősen befolyásolják a terápia megválasztását és természetesen a betegek és a szülők terápiás együttműködését. A fenti szempontokat nagyon alaposan, részletesen át kell beszélnünk a családtagokkal. A szisztémás kezelések sok esetben hatékonyan csökkentik a gyulladásos reakciót, azonban a bázis kezelés megfelelő alkalmazása, a rendszeres emolliens terápia nélkülözhetetlen a bőrszárazság megszüntetése és a barrier funkció helyreállítása céljából. Szükség esetén valamennyi szisztémás kezelés mellett lehet lokális gyulladáscsökkentő készítményeket alkalmazni. Amennyiben a beállított szisztémás kezelés hatékonysága nem megfelelő, annak váltása javasolt.
Az elmúlt évek, évtizedek klinikai kutatásai alapján az atopiás ekzema kezelési arzenálja számos új készítménnyel bővült és bővül majd várhatóan. Az atopiás dermatitis patomechanizmusának egyre pontosabb feltárása lehetővé teszi a betegség egyes altípusainak pontos definiálását és a szisztémás kezelést igénylő betegek korai azonosítását. Az új, célzott terápiás módozatok megváltoztatják a hagyományos kezelési algoritmust, lehetővé teszik a terápia individualizálását és optimalizálását. Krónikus betegségekben, így atopiás ekzemában is jelentős probléma a betegek nem megfelelő terápiás együttműködése. Az új hatékony, kedvező mellékhatás profillal rendelkező készítmények betegpreferencia szerinti kiválasztása és alkalmazása az adherencia jelentős fokú javulását is eredményezheti egyben.

Köszönetnyilvánítás
Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában részesül (2019–2022). A közlemény a *Bolyai + Felsőoktatási Fiatal Oktatói, Kutatói ösztöndíj* keretén belül az Innovációs és Technológiai Minisztérium támogatásával, az *Új Nemzeti Kiválóság Program* keretében belül készült

Summary

Novel systemic treatment modalities in the management of childhood atopic dermatitis

Zsanett Renáta Csoma, University of Szeged, Albert Szent-Györgyi Medical School, Department of Dermatology and Allergology

Atopic dermatitis is a frequent, chronic, inflammatory skin disorder, usually its first clinical manifestations can be observed in the infant and toddler population. The acute and chronic inflammatory skin symptoms, skin dryness and

the severe pruritus all significantly influence the life quality of patients, so the introduction of adequate and effective treatment modalities is pivotal. Regular emollient treatment and local anti-inflammatory therapy are usually sufficient for the management of mild and moderate atopic dermatitis. In case of severe atopic ekcema, the application of systemic treatments is recommended. The interconnections among basic research, translational medicine and clinical investigations allow to gain a significant amount of valuable knowledge regarding the exact pathomechanism of the skin disorder, to identify new therapeutic targets and to the introduction of more and more efficient, individualized therapies in this really heterogenous patient population.

KEYWORDS atopic dermatitis, treatment guideline, conventional systemic therapies, biologics, JAK-inhibitors

Irodalom

1. Csoma Zs. Az atopiás ekzema terápiája. Háziorvos Továbbképző Szemle 2013; 18:247–50.
2. Csoma Zs. Új kezelési lehetőségek az atopiás ekzema kezelésében. Háziorvos Továbbképző Szemle 2022; 27:116-20.
3. Chia-Yu C. Treatments for childhood atopic dermatitis: an update on emerging therapies. Clin Rev Allergy Immunol 2021; 61:114-27.
4. Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. JEADV 2020; 34:2717–44.
5. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2020; 156:44–56.
6. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, et al. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2018; 78:S28–S36.
7. Ahn J, Choi Y, Simpson LE. Therapeutic new era for atopic dermatitis: Part 1. biologics. Ann Dermatol 2021; 33:1–10.
8. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, et al. New and emerging systemic treatments for atopic dermatitis. Drugs 2020; 80:1041–52.
9. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. Nat Rev Drug Discov 2022; 21:21-40.
10. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. Ann Allergy Asthma Immunol 2020; 124:28–35.
11. Dupixent alkalmazási előírás. 2022. Elérhető online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_hu.pd
12. Ahn J, Choi Y, Simpson LE. Therapeutic new era for atopic dermatitis: Part 2. small molecules. Ann Dermatol 2021; 33:101–7.
13. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. Am J Clin Dermatol 2019; 20:181–92.
14. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib. Am J Clin Dermatol 2020; 21:783–98.
15. Rodrigues MA, Torres T. The changing landscape of atopic dermatitis – focusing on JAK inhibitors. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2020; 52:45–8.
16. Cotter DG, Schairer D, Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. J Am Acad Dermatol 2018; 78:S53–S62.
17. Arora CH, Khattak FA, Yousafzai MT, et al. The effectiveness of Janus kinase inhibitors in treating atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther 2020; 33:e13685.
18. RINVOQ alkalmazási előírás. 2022. Elérhető online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_hu.pdf
19. Olumiant alkalmazási előírás. 2022. Elérhető online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_hu.pdf
20. Cibinqo alkalmazási előírás. 2022. Elérhető online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_hu.pdf

Útravaló tudnivaló

- Az atopiás ekzema patogenetikai hátterének pontos feltárása jelentős mértékben hozzájárult az új, célzott támadáspontú terápiás készítmények felfedezéséhez
- A súlyos és közepesen súlyos atopiás ekzema kezelésében eddig használt konvencionális immunszuppresszív, immunmoduláns gyógyszerek alkalmazhatóságát jelentős mértékben korlátozza a relatíve súlyos mellékhatások jelentkezése, a limitált hatékonyság és a hosszú távú alkalmazás biztonságossága kapcsán felmerülő problémák
- A dupilumab az első törzskönyvezett biológiai terápiás készítmény az atopiás ekzema kezelésében, jelenleg már 6 éves kor felett alkalmazható súlyos atopiás ekzema kezelésében.
- A JAK-gátlók közé tartozó upadacitinib hazánkban már 12 éves kor felett használható közepesen súlyos/súlyos atopiás ekzema kezelésében

Tesztkérdések

1. Melyik állítás igaz az alábbiak közül?

a) A dupilumab humán monoklonális IgG4 típusú antitest, mely az IL31-receptorhoz való kapcsolódása révén fejti ki hatását.
b) A dupilumab 12 éves kor felett használható közepesen súlyos/súlyos atopiás ekzema kezelésében.
c) A dupilumab szelektív orális JAK1-inhibitor készítmény.
d) Az upadacitinib az első törzskönyvezett biológiai terápiás készítmény az atopiás ekzema kezelésében.
e) A dupilumab az interleukin-4- és az interleukin-13 jelátvitelt gátló, rekombináns, humán IgG4 monoklonális antitest.

2. A JAK-gátló készítmények bevezetése előtt az alábbi vizsgálatok elvégzése szükséges:

a) Vérkép, máj- és vesefunkció, lipidek meghatározása
b) Mellkas-röntgenvizsgálat
c) Quantiferon TB teszt
d) Hepatitis B/C szerológiai vizsgálatok
e) Mindegyik

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Genodermatosisok aktualitásai

Medvecz Márta dr.
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest (Igazgató: Holló Péter dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Medvecz Márta dr.
1085 Budapest, Mária utca 41.
E-posta: medvecz.marta@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az örökletes bőrgyógyászati betegségek (genodermatosisok) több száz formája ismert, többségük monogénes, a klasszikus mendeli szabályok szerint öröklődő, ún. ritka betegség. Egyes típusai congenitalis, mások progresszíven felépülő fenotípussal jellemezhetők. Ellátásuk multidiszciplináris elvek szerint szerveződik, diagnosztikájuk és kezelésük magas szintű komplexitást igényel, hiszen a betegek életminősége nagyfokban romlik, egyes formái letálisak. A genotípus-fenotípus korrelációs adatok mennyiségének gyors növekedése miatt reklasszifikációjuk gyakori. Az örökletes bőrbetegségek személyre szabott, fejlett terápiás modalitásainak klinikai transzlációja napjainkra elérhető közelségbe került.

KULCSSZAVAK genodermatosis, genetika, ichthyosis, epidermolysis bullosa, Ehlers–Danlos-szindróma

Bevezetés

Az Európai Unió országaiban azokat a megbetegedéseket tekintik ún. ritka betegségnek, amelyek 10 000 emberből ötnél kevesebbet érintenek (prevalencia 1:2000). Az örökletes bőrgyógyászati betegségek, a genodermatosisok többsége a ritka betegségek közé tartozik (1). A klinikailag és genetikailag heterogén betegségcsoport diagnosztikája, kezelése és gondozása komplex feladat, ezért a betegek multidiszciplináris ellátását referenciahálózatokba szerveződött centrumok végzik. A Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikája bőrgyógyászati szakértői központként tagja a Ritka és Alacsony Prevalenciájú Komplex Betegségek Európai Referencia Hálózatának [European Reference Network for rare or low-prevalence complex diseases (ERN-Skin)]. Centrumunk az alábbi tematikus munkacsoportokban akkreditált:

- Ichthyosis és Palmoplantaris Keratoderma,
- Örökletes Epidermolysis Bullosa és bőrfragilitási szindrómák – Darier-betegség – Hailey–Hailey-betegség,
- Mendeli kötőszöveti betegségek.

Genodermatosis gyanúja esetén a pontos klinikai diagnózis (fenotípus) meghatározásához elengedhetetlen az egyéni és családi anamnézis adatainak részletes elemzése. Tájékozódni kell a várandósság, a születés körülményiről, esetleges vérrokonság fennállásáról. Fontos annak ismerete, hogy az első bőrtünetek már születéskor, vagy az első heteket követően, esetleg a pubertás környékén jelentkeztek. A családfa megrajzolása az öröklődésmenet tisztázásában nyújt fontos segítséget. Fizikális vizsgálatok során a bőr és függelékei (haj, köröm) mellett a nyálkahártyafelszínek állapotát is fel kell mérni. Belszervi manifesztációk célzott szűrővizsgálata a társszakmák bevonásával történik. Bőrszövettani mintavétel elvégzése előtt javasolt annak speciális technikai részleteiről, a mintát befogadó, feldolgozó diagnosztikai centrumtól információt nyerni. Citogenetikai vagy molekuláris genetikai vizsgálatra a klinikai genetikai tanácsadást követően, a fenotípus klinikai azonosításának megfelelően kerül sor (1).
Terápiás klinikai vizsgálat több genodermatosis esetében zajlik világszerte, azonban a genodermatosisok többségének specifikus, oki terápiája (sejt- vagy génterápia) széleskörűen még nem érhető el, ezért a dermatológiai és belszervi komplikációk megelőzése és kezelése az orvosi munka elsődleges célja. A klinikai genetikai tanácsadói munka feladata az érintettek körében a betegség természetéről, etiológiájáról és az ismétlődés kockázatáról való információ nyújtása, valamint a prevenció lehetőségéről való tájékoztatás.

Örökletes elszarusodási zavarok – ichthyosisok

Az ichthyosisok a hám terminális differenciációjának és elszarusodásának örökletes zavarai (MeDOC, Mendelian Disorders of Cornification). A száraz, pikkelyes bőr és a bőrbarrier deficiencia az ichthyosisok minden formájának meghatározó jellemzője. A deskriptív elnevezés etiológiailag jelentősen eltérő hátterű csoportokat jelöl. A herediter ichthyosisok a genodermatosisok klasszikus példái, autoszomális és nemhez kötött öröklődésmenettel jellemezhető kórképek mellett mozaik megjelenésű formái is ismertek (22). Az örökletes ichthyosisok klinikailag és genetikailag heterogén csoportját lokalizált vagy generalizált ichthyosiform hámlás jellemzi, amihez palmoplantaris keratoderma, erythroderma, infekció és hypohidrosis társulhat (2). Napjainkig több mint 50 gén kóroki mutációiról számoltak be, amelyek ún. nem szindrómás (izolált) és szindrómás (társult) ichthyosisok hátterében állnak, az epidermis változatos elszarusodási zavarát eredményezve, hatásuk a keratinocita struktúrfehérjéket; a lipidmetabolizmust, összeszerelést és/vagy -szállítást; a sejt-sejt kohéziót; valamint a DNS-átírást és -javítást érintik (4-7). A tünetek súlyossága eltérő lehet, spektruma a legenyhébb, leggyakoribb ichthyosis vulgaristól a rendkívül ritka Harlequin-ichthyosisig terjedhet.

Nem szindrómás (izolált) ichthyosisok

A nem szindrómás ichthyosisok elsődlegesen bőrtünetekkel manifesztálódnak. Epidemiológiai szempontból a leggyakrabban előforduló formaként az ichthyosis vulgaris (IV) mellett az X-hez kötött ichthyosis (XLRI) nem szindrómás formáit említik. Ritka entitások az autoszomális recesszív congenitalis ichthyosis (ARCI) csoport tagjai, valamint a keratinopathiás ichthyosisok.

Gyakori, nem szindrómás ichthyosisok

Az **ichthyosis vulgaris** (IV, OMIM 146700) az ichthyosisok legenyhébb, szemidominánsan öröklődő formája, prevalenciája 1/100-ra tehető (2). Hátterében az epidermalis differenciációban fontos filaggrin (*FLG*) gén funkcióvesztő mutációi állnak. A filaggrin fehérje derivátumok hiányának – a természetes hidratáló faktor (NMF) redukcióján keresztül – patofiziológiai szerepe atopiás dermatitisben is igazolódott, gyakori a két kórkép együttes előfordulása (8, 9). A bőr testszerte száraz, döntően a végtagok feszítő felszínén apró elemű világos, szürkésfehér színű ichthyosiform hámlás figyelhető meg, melyet a tenyér és a talp bőrlécrajzolatának hiperlinearitása (I-tenyér és talp) és keratosis pilaris kísérhet (10).

Az **X-hez kötött recesszív ichthyosis** (XLRI, OMIM 308100) incidenciája 1/ 2000 a fiúgyermekek körében (3). A kórképet leggyakrabban a szteroid szulfatáz gén (*STS*, Xp22.31) deléciója vagy ritkábban mutációja okozza (2). Az szteroid szulfatáz enzim a koleszterin-szulfát ciklus fontos eleme, a koleszterin-szulfát hidrolízisét végzi a bőrben, melynek hibás működése következtében a differenciáció, a sejtadhézió és a barrierfunkció sérül (11). Kezdetben finom, apróelemű, világos ichthyosiform hámlás észlelhető, amit a kor előrehaladtával nagyelemű, barna, rhomboidalis pikkelyes vagy lemezes hámlás vált fel, mely a hajas fejbőrt, törzset, a végtagokat egyaránt érinti, azonban a hajlatok megkíméltek *(1. ábra a, b)* (11).

1. ábra: X-hez kötött recesszív ichthyosis. Nagyelemű, barna pikkelyes hámlás a törzsön

Ritka, nem szindrómás ichthyosisok

Az **autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok** (ARCI) csoportját az előbbi kórformáknál lényegesen ritkábban előforduló (incidencia: 1,6/ 100 000), klinikailag és genetikailag is nagy variabilitást mutató kórképek alkotják (2, 3). Gyakori a születéskor észlelhető iniciatív tünet, a **collodium ichthyosis**. A collodium membrán az újszülöttet borító lokalizált vagy generalizált feszes, fényes, celofánszerű membrán, mely ectropiummal, eclabiummal, végtagi kontraktúrákkal társulhat, valamint infekciókhoz és jelentős víz- és hőháztartásbeli zavarokhoz vezethet (16-18). Számos gén kóroki mutációit azonosították napjainkig az elszarusodási zavarok hátterében: *TGM1, ALOX12B, ALOXE3, NIPAL4/ICHTHYIN, CYP4F22, ABCA12, PNPLA1, CERS3, SDR9C7 és SULT2B1*(13-15). A későbbi fenotípust döntően meghatározó klinikai paraméterek, az ichthyosis és az erythroderma súlyossága alapján több, olykor átfedést mutató és dinamikusan változó klinikai entitást definiáltak. A **lamellaris ichthyosist** (LI, OMIM 242300) generalizált, a hajlatokat is érintő nagyméretű, szürkésbarna pikkelyes hámlás jellemzi diszkrét vagy hiányzó erythroderma mellett.

A **congenitalis ichthyosiform erythroderma** (CIE) jellemzően generalizált, apró elemű szürkésfehér színű ichthyosiform hámlással és súlyosabb fokú erythrodermával, gyakori infekciókkal jár (14). Az esetek mintegy 10%-ában a membrán leválását követően csupán enyhe, az elszarusodási zavar maradványtünetei észlelhetők [**spontán javuló collodium ichthyosis** (self-improving collodion ichthyosis, SICI)] (16, 18).
A csoport legsúlyosabb, akár fatális kimenetelű formája az ún. **Harlequin-ichthyosis** (HI, OMIM 242500), mely az *ABCA12* lipidtranszporter gén defektusa következtében alakul ki (12, 13). A koraszülöttként világra jövő újszülötteket a cardiorespiratoricus adaptációt is nehezítő vastag, páncélszerű, feltöredező collodium fedi, nagyfokú ectropiummal és eclabiummal társul.
A **keratinopathiás ichthyosisok** (KPI, incidencia: 1/300 000) a suprabasalis keratinocyták rétegspecifikus keratin génmutációira vezethetők vissza. Közös jellemzője, hogy a hullámzó intenzitású elszarusodási zavar, hyperkeratosis mellett bőrfragilitás, intraepidermalis hólyagképződés is megfigyelhető. Mozaik, klinikailag epidermolyticus naevusra emlékeztető formái is ismertek. A *KRT1* és *KRT10* gének kóroki mutációi következtében **epidermolyticus ichthyosis** (EI, OMIM 113800; korábban epidermolyticus hyperkeratosis vagy bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma Brocq), míg a *KRT2* gén mutációi hatására **superficialis epidermolyticus ichthyosis** (SEI, OMIM 146800; korábban ichthyosis bullosa Siemens) alakul ki (2, 5, 6, 25).

Szindrómás ichthyosisok

A nem szindrómás ichthyosisoktól eltérően, a tünetek nemcsak a bőrre korlátozódnak, hanem más szervrendszert is érintenek. A szindrómás ichthyosisok nagyon ritka előfordulásúak. Az **X-hez kötött szindrómás ichthyosisok** csoportjába tartoznak a szindrómás X-hez kötött recesszív ichthyosisok (XLRI szindróma), az ichthyosis follicularis, alopecia és fotofóbia szindróma (IFAP szindróma) és az XD chondrodysplasia punctata 2 (CDPX2, Conradi–Hünermann–Happle-szindróma).
Autoszomális recesszív ichthyosis szindrómák kifejezett hajanomáliával (Netherton-szindróma, ichthyosis-hypotrichosis-szindróma, trichothiodystrophia), neurológiai eltérésekkel (Sjögren–Larsson-szindróma, Refsum-betegség, MEDNIK-szindróma) vagy letális kimenetelű formákkal (2-es típusú Gaucher-szindróma, multiplex szulfatázdeficiencia, CEDNIK-szindróma) jellemezhetőek, emellett ún. egyéb besorolású ichthyosis szindrómákat is elkülönítenek (keratitis-ichthyosis-süketség (KID) szindróma, neutrális lipidtárolási betegség, ichthyosis-praematuritas-szindróma) (19-24).

Hólyagképződéssel járó zavarok – epidermolysis bullosa csoport

Az örökletes hólyagos betegségek közé tartozó **herediter epidermolysis bullosa** (EB) betegségcsoportra a hám fokozott sérülékenysége jellemző, mechanikai traumát követően vagy látszólag spontán, a bőrön és a nyálkahártyákon hólyagképződés zajlik (mechanobullosus genodermatosis). Az EB számos, klinikailag sokszínű alcsoportjának hátterében leggyakrabban a bőr bazálmembrán zóna (BMZ), dermoepidermalis junkciós zóna (DEJZ) struktúrproteinjeit meghatározó gének mutációi állnak (26-33). Az EB klasszikus klinikai felosztása a bőr BMZ-jében zajló hólyagképződés szintjét figyelembe vevő módon történt: 1. intraepidermalis (epidermolitikus), 2. intralamina lucida (lamina lucidolitikus), 3. sublamina densa (dermolitikus). Napjainkra a klinikailag, hisztológiailag és prognosztikailag is jelentősen különböző epidermolysis bullosa alcsoportok hátterében sikerült az érintett target proteinek és az ezeket meghatározó gének azonosítása. Az EB négy fő klinikai típusa a következő: EB simplex (EBS), junctionalis EB (JEB), dystrophiás EB (DEB), valamint a Kindler-szindróma (26, 31). A hólyagképződés szintjének pontos meghatározásához, és a BMZ/DEJZ struktúrproteinjeinek elemzéséhez a bőrbiopsiás minta immunfluoreszcens antigén mapping és/vagy ultrastrukturális (elektronmikroszkópos) vizsgálata szükséges (26, 27, 29, 31).
Epidermolysis bullosa simplex (EBS, OMIM 131800, 131760, 131900) variánsok elsősorban az életminőséget változó fokban rontó, hegképződéssel nem járó, lokalizált (a tenyerekre és talpakra korlátozódó) vagy generalizált hólyagképződéssel járnak. További struktúrprotein gének mellett a legnagyobb arányban a bazális keratinocyták cytoskeleton hálózatát alkotó keratin-5 és keratin-14 intermedier filamentum fehérjéket meghatározó *KRT5* és *KRT14* gének mutációi okozzák (26, 28, 35, 37, 38).
Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ) egyes formáit atrophiával gyógyuló hólyagok, alopecia jellemzi, melynek hátterében α6β4-integrin és XVII. típusú kollagén gének patogén variánsai állnak. Súlyos, generalizált, újszülöttkorban kiterjedt hólyagképződéssel induló formája gyakran fatális kimenetű (sg-JEB korábban Herlitz variáns, OMIM 226700) oka a laminin-332 bazálmembrán heterotrimer protein egyes láncainak hiánya (26).
A fibrózissal, hegképződéssel járó **epidermolysis bullosa dystrophica** (EBD, OMIM 131750, 226600) oka a dermalis anchor fibrillumokat alkotó VII. típusú kollagén rostok strukturális zavara vagy hiánya. Domináns öröklődésű klinikai formái enyhébb, körülírt bőrtünetekkel járnak *(2. ábra)*, a recesszív módon öröklődő variációi az életminősé-

2. ábra: Epidermolysis bullosa dystrophica. Mechanikai traumának kitett predilekciós területeken hólyagképződés és erosiók nyomán kialakuló hegek, miliumok

get súlyos fokban rontják, az acrák mutilációjával és adhéziójával járnak (26). A *COL7A1* gén rekurráló, domináló gyakoriságú mutációja a közép-európai régióban a c.425A>G, p.K142R splice-site mutáció (36). Kiemelt fontosságú a hegképződéssel járó EBD betegek onkodermatológiai obszervációja (34, 39, 40). Az alcsoportok egymástól lényegesen eltérő, társuló belszervi tüneteinek és komplikációinak megfelelően szemészeti, fogászati, gasztroenterológiai, urológiai, ortopédiai, sebészeti, pszichológiai kezelés és gondozás válhat szükségessé (27-34).

A **Kindler-szindróma** (OMIM 173650) ritka, autoszomális recesszív öröklődésű EB variáns, amit congenitalis hólyagképződés, bőr és nyálkahártya fragilitás, fényérzékenység és poikiloderma (hipopigmentáció, hiperpigmentáció, teleangiectasia, atrophia) jellemez.

Örökletes kötőszöveti betegség – Ehlers–Danlos-szindróma

Az **Ehlers–Danlos-szindróma** (EDS) örökletes kötőszöveti betegségek heterogén csoportja, melynek vezető tünete az ízületi hipermobilitás, a bőr hyperextensibilitasa és az általános szöveti fragilitás (41-43). Az Ehlers–Danlos-szindróma csoport becsült incidenciája nemzetközi adatok alapján összességében 1:5000-re tehető, pontos hazai epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre (43). Az EDS a ritka betegségek közé tartozik, a betegek felismerése és a pontos fenotípusuk azonosítása gyakran elmarad.

Az Ehlers–Danlos-szindróma klinikailag és genetikailag nagyfokú heterogenitást mutató multidiszciplináris jelentőségű betegségcsoport. Az EDS gyakori előfordulású alcsoportjainak hátterében elsősorban a kötőszöveti fibrilláris kollagénrostok primer struktúráját vagy feldolgozását, módosulását, keresztkötéseit befolyásoló struktúrprotein vagy enzim gének mutációi állnak (collagenopathiás formák). Az EDS további, ritka megjelenésű altípusai által érintett betegek genomjában a myomatrix funkcióját, az izom és az extracellularis matrix kapcsolatát befolyásoló, a glukózaminoglikán-bioszintézist meghatározó, a komplementrendszer elemeit alkotó vagy egyéb intracelluláris folyamatokban résztvevő molekulákat meghatározó gének mutációi azonosíthatók (41).

Az elsősorban ízületi tünetekkel járó **hipermobilis EDS** (OMIM 130020) alcsoportjának genetikai háttere továbbra is ismeretlen a számunkra, a gyermekek ortopédiai gondozása az elsődleges (41).

A **klasszikus EDS** (OMIM 130000; *COL5A1, COL5A2, COL1A1* kollagén gének) bőrgyógyászati tünetei a sérülékeny, gyakran suffusiókkal tarkított az alapjáról könnyel elemelhető hyperextensibilis bőr, az atrophiás széles hegek, a molluscoid pszeudotumorok, a subcutan spheroidok, emellett epicanthus redő, kék sclera, sérvek kialakulása a generalizált ízületi lazaság és annak szövődményei árulkodóak *(3. ábra)* (41-43).

3. ábra: Ehlers–Danlos-szindróma. Kötőszöveti gyengeségre, sebgyógyulási zavarra utaló széles, atrophiás hegek a térdeken

A mindennapi orvosi gyakorlatban az Ehlers–Danlos-szindrómák által érintett betegek azonosítása a klinikai gondozás feladatainak meghatározását és ezáltal a súlyos szövődmények prevencióját szolgálja. Kiemelt jelentőségű a **vascularis EDS** (OMIM 130050; *COL3A1, COL1A1* kollagén gének) betegek azonosítása, amire az egyéni vagy családi anamnézis alarmírozó adatai hívhatják fel a figyelmet (korai életkorban arteriaruptura; spontán colon sigmoideum perforatio diverticulosis vagy más bélbetegség hiányában; méhruptura a harmadik trimeszterben előzmények nélkül; carotideocavernosus sinus fistula) (41-45).

Összefoglalás

A genodermatosisok többsége multidiszciplináris jelentőségű kórkép. A congenitalis vagy a gyermekkorban progresszíven felépülő fenotípus bőrtünetei gyakran megelőzik a belszervi manifesztációk kialakulását, ezért nagy jelentősége van a gyermekgyógyászok és bőrgyógyászok együttműködésének a társuló tünetek felderítése és a betegek követése, gondozása szempontjából (22, 31, 43).

A genetikai diagnosztika nagyívű technológiai fejlődése nyomán az örökletes bőrgyógyászati betegségek genetikai hátterének feltérképezésében jelentős előrelépés történt az elmúlt 20 évben. A genodermatosisok heterogén csoportját a változatos klinikai tünetek spektrumának megfelelően szerteágazó genetikai háttér jellemzi. Patogenezisük megértésének köszönhetően folyamatosan bővül a diagnosztikai és az innovatív terápiás modalitások száma (pl. biologikumok terápiás adaptációja ichthyosisokban; sejt- és génterápiát célzó, vagy a fibrosist gátló klinikai vizsgálatok epidermolysis bullosában), valamint súlyos formái esetén a DNS-alapú prevenció lehetősége is (22). A dermatológiai *ex vivo* hisztológiai és optikai képalkotó vizsgálatok a diagnosztikát az *in vivo* vizsgálatok a terápia hatékonyságának követését segítik (22, 44, 45).

Szerzői köszönetnyilvánítás
Köszönettel tartozom a betegek ellátásában és a közlemény szerkesztésében résztvevő munkatársaimnak: *Anker Pálma dr, Farkas Klára dr., Pálla Sára dr. és Plázár Dóra dr.*

Nyilatkozat
A közlemény a NKFI FK 19-131916 azonosítószámú *„Új neminvazív optikai képalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben”* projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin *„European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases”* tagja.

Summary

Actualities of genodermatoses

Marta Medvecz; Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

There are hundreds of known forms of hereditary dermatological diseases (genodermatoses), most of them monogenic, so-called rare diseases inherited according to the classical Mendelian rules.
Some types are congenital, others are characterised by a progressive phenotype. Their management is organised according to multidisciplinary principles, and their diagnosis and treatment require a high level of complexity, as patients' quality of life is severely compromised and some forms are lethal. Due to the rapid increase in genotype-phenotype correlation data, reclassification is common. Clinical translation of personalised advanced therapeutic modalities for hereditary skin diseases is now available.

KEYWORDS genodermatosis, genetics, ichthyosis, epidermolysis bullosa, Ehlers-Danlos syndrome

Irodalom

1. Medvecz M, Nagy N, Széll M. Genetikai alapismeretek a gyermekbőrgyógyászatban. In: Szalai Zs. szerk. Gyermekbőrgyógyászat. Medicina Könyvkiadó Zrt, 2020. P. 39-60.
2. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses–an update. J Dtsch Dermatol Ges. 2014; 12(2):109-21.
3. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2018; 19(1):51-66.
4. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorčze 2009. J Am Acad Dermatol. 2010; 63(4):607-41.
5. Csikós M, Becker K, Kárpáti S. A keratinok szerkezete és funkciója. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 1999; 75(2):53-57.
6. Csikós M, Becker K, Kárpáti S. Keratin mutációk okozta örökletes bőrbetegségek. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2001; 77(4):149-55.
7. Oji V, Preil ML, Kleinow B, et al. S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. J Dtsch Dermatol Ges. 2017; 15(10):1053-65.
8. Anker P, Medvecz M. Ichthyosisok patogenezise: a terminális differenciáció zavarai. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2020; 96(1):3-10.
9. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51(3):315-28.
10. Rabinowitz LG, Esterly NB. Atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. Pediatr Rev. 1994; 15(6):220-6.
11. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. J Dermatol. 2016; 43(3):242-51.
12. Auriti C, Rotunno R, Diociaiuti A, et al. Juvenile idiopathic arthritis in infants with Harlequin Ichthyosis: two cases report and literature review. Ital J Pediatr. 2020; 46(1):44.
13. Hotz A, Kopp J, Bourrat E, et al. Meta-Analysis of Mutations in ALOX12B or ALOXE3 Identified in a Large Cohort of 224 Patients. Genes (Basel). 2021; 12(1).
14. Becker K, Csikos M, Sardy M, et al. Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. Exp Dermatol. 2003; 12(3):324-9.
15. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. J Invest Dermatol. 2009; 129(6):1319-21.
16. Anker P, Kiss N, Kocsis I, et al. Report of a Novel ALOX12B Mutation in Self-Improving Collodion Ichthyosis with an Overview of the Genetic Background of the Collodion Baby Phenotype. Life (Basel). 2021; 11(7):624.

17. Besonhe P, Docquier P-L. Ischemic Risk in Collodion Baby: An Orthopaedic Perspective. Case Rep Orthop. 2020; Article ID 1397465 (Online).
18. Csoma ZS. R., Tóth-Molnár E., Doró P, et al. Magától gyógyuló kollodium bébi. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2015; 91(3):113–6.
19. Fischer J, Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. Acta Derm Venereol. 2020; Mar 25: 100(7):adv00096 (Online).
20. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. Br J Dermatol. 2019; 180(2):272-81.
21. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole E, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. Br J Dermatol. 2019; 180(3):484-95.
22. Medvecz M, Anker P, Pálla S, et al. Örökletes ichthyosisok klinikai és genetikai vonatkozásai. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2022; 98(2):44-54.
23. Becker K, Csikos M, Horvath A, et al. Identification of a novel mutation in 3β-hydroxysteroid-Δ8-Δ7-isomerase in a case of Conradi–Hünermann–Happle syndrome. Exp Dermatol. 2001; 10(4):286-9.
24. Benkő R, Csikós M, Becker K, et al. Comčl-Netherton szindróma és molekuláris biológiai háttere. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2005; 81(2):54-7.
25. Anker P, Fésűs L, Kiss N, et al. Visualization of Keratin with Diffuse Reflectance and Autofluorescence Imaging and Nonlinear Optical Microscopy in a Rare Keratinopathic Ichthyosis. Sensors (Basel). 2021; 21(4).
26. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020 Oct; 183(4): 614-27.
27. Kárpáti S, Csikós M, Cserhalmi-Friedman P, et al. Az Országos Epidermolysis Bullosa Centrum megalakulása és öt éves működése. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2000; 76(6):283-85.
28. Szalai Zs, Csikós M, Kárpáti S. Epidermolysis Bullosa Herpetiformis Dowling-Meara típusa – két eset ismertetése és az irodalom áttekintése. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2000; 76(6): 247-50.
29. Csikós M, Becker K, Rácz E, et al. Herediter epidermolysis bullosa molekuláris genetikai vizsgálata. (Molecular genetic analysis of herediter epidermolysis bullosa). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2004; 80(4):195-202.
30. Medvecz M, Kárpáti S. Epidermolysis bullosa care in Hungary. Dermatol Clin. 2010; 28(2):421-23.
31. Medvecz M, Becker K, Silló P, et al. Epidermolysis bullosa epidemológiai és molekuláris genetikai vizsgálata. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2015; 91(1):10-6.
32. Csikós M. Genodermatosisok. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2005; 10:480-86.
33. Csikós M. Epidermolysis bullosa. Focus Medicinae. 2006; 3:26-30.
34. Csikós M, Orosz Zs, Bottlik Gy, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by cutaneous squamous cell carcinoma and pulmonary and renal amyloidosis. Clin Exp Dermatol. 2003; 28:163-66.
35. Csikós M, Szalai Zs, Becker K, et al. Novel Keratin 14 Gene Mutations in Hungarian Patients with Epidermolysis Bullosa Simplex. Exp Dermatol. 2004; 13(3):185-91.
36. Csikós M, Szőcs HI, Lászik A, et al. 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. 2005; 152(5):879-86.
37. Glász-Bóna A, Medvecz M, Sajó R, et al. Easy method for keratin 14 gene amplification to exclude pseudogene sequences: new keratin 5 and 14 mutations in epidermolysis bullosa simplex. J Invest Dermatol. 2009; 129(1):229-31.
38. Glŕsz-Bóna A, Medvecz M, Virágh Zs, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation – mutation analysis proved the diagnosis in a four-generation pedigree. Eur J Dermatol. 2010; 20(6):698-700.
39. Kivisaari AK, Kallajoki M, Mirtti T, et al. Transformation-specific matrix metalloproteinases (MMP)-7 and MMP13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosaassociated squamous cell carcinomas. Br J Dermatol. 2008; 158(4):778-85.
40. Kivisaari AK, Kallajoki M, Ala-aho R, et al. Matrix metalloproteinase-7 activates heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. 2010; 163(4):726-35.
41. Malfait F, Francomano, Byers P, et al. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. Am J Med Genet. 2017; 175C:8-26.
42. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet. 1998; 77:31-7.
43. Ralovich FV, Kiss N, Horváth K, et al. Az Ehlers–Danlos-szindrómák korszerű osztályozása és multidiszciplináris tünettana. Orvosi Hetilap. 2019; 160(16):603-612.
44. Kiss N, Bozsányi Sz, Fésűs L, et al. Vascularis Ehlers–Danlos-szindróma genetikai és nemlineáris optikai vizsgálata. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2019; 95(3):122-8.
45. Kiss N, Haluszka D, Lőrincz K, et al. Ex vivo nonlinear microscopy imaging of Ehlers–Danlos syndrome-affected skin. Arch Derm Res. 2018; 5:463-73.

Útravaló tudnivaló

- Az örökletes bőrgyógyászati betegségek (genodermatosisok) heterogén csoportját változatos klinikai tünetek spektruma és szerteágazó genetikai háttér jellemzi.
- A genodermatosisok ellátása multidiszciplináris feladat. A diagnosztika és az egyénre szabott terápia referenciahálózatokba szerveződött centrumokban érhető el.

Tesztkérdések

1. Ichthyosis vulgaris jellemzője:

a) prevalencia 1:100
b) autoszomális szemidomináns öröklődésmenet
c) *FLG* (filaggrin gén) mutáció
d) atopia magas rizikója
e) mindegyik

2. Ehlers–Danlos-szindróma jellemzője:

a) hyperextensibilis bőr
b) hipermobilis ízületek
c) szöveti fragilitás jelei
d) multidiszciplináris manifesztációk
e) mindegyik

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

A telemedicina helye bőrbeteg gyermekek ellátásában, a járvánnyal terhes időkben, ma Magyarországon

Asbóth Dorottya dr., Noll Judit dr., Rutkai Krisztina dr.
Észak-Közép-Budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budai Gyermekkórház Telephely, Budai Gyermekbőrgyógyászati Központ
(Intézményvezető főigazgató: Ralovich Zsolt dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Asbóth Dorottya dr.
1023 Budapest, Bolyai u, 5-9,
E-posta: dr.asboth.dorottya@gmail.com

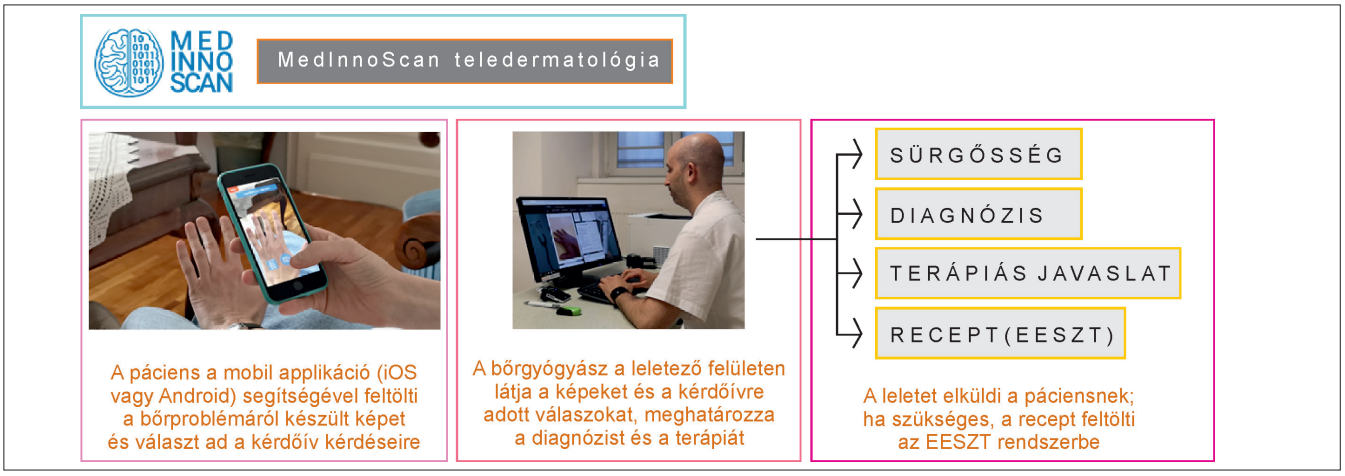
ÖSSZEFOGLALÁS A teledermatológia (TD) a COVID-világjárvány előtt korlátozottan működött, csak néhány bőrgyógyászati területen, illetve azokban az országokban, ahol kevés számú bőrgyógyász dolgozott. A nem személyes orvosi konzultáció – amilyen a telemedicina is – orvosi cselekménynek minősül, etikai, jogi megfontolása és következményei vannak. Ezért is fontos a szabályozása, a biztosítás, a felelősségi körök meghatározása. Már folyamatban voltak kutatások a mesterséges intelligencia (MI) lehetséges bevezetésére a bőrgyógyászati diagnosztikában, így a járvány kitörésekor ennek eredményeit felhasználva, gyorsan alakulhatott személyes kontaktus nélküli segítségnyújtás. A járvány első heteiben, főként a közösségi média platformján, majd néhány hónap múlva a személyes adatok biztonságát is garantálni tudó MedInnoScan applikáción keresztül nyújtottunk ellátást a gyermek bőrbetegeknek. A nemzetközi összehasonlításról és a saját kb. 4–4 ezer eset után szerzett tapasztalatokról számolunk be. A járvány enyhülése mellett ezen rendszerek további alkalmazhatóságának kidolgozása a következő időszak feladata.

KULCSSZAVAK teledermatológia, „online" triage, adatbiztonság, egészségtudatosság, mesterséges intelligencia

A teledermatológia (TD) COVID-19 világjárvány előtt, azaz a telefonon, sms-ben , emailben történő orvosi tanács kérése szinte csak a szívesség-orvoslás szintjén működött. Mindannyian ismerjük, nap mint nap átéljük: *„Átküldenék neked egy képet a telefonodra a sógorom bőréről, mondd már meg kérlek, mit kenjen rá!"*
Már évek óta folyamatban voltak kutatások a mesterséges intelligencia (MI) lehetséges bevezetésére, pl. a krónikus sebek kezelésének standardizálására. Azt célozta, hogy mozgásában fizikailag vagy anyagilag korlátozott betegeket az MI segítségével kezelni lehessen aktuális orvosi vizit nélkül is. Ezek a kutatások több ezer adatot gyűjtöttek össze hasonló kórképekről, orvosok mondtak véleményt róla, „megtanították" a számítógépet, hogy milyen képhez, milyen terápia tartozik. Más kutatások dermatoszkópos képeket dolgoztak fel, onkológiai diagnózisok felállítását segítették, akár más országok szakértőinek közreműködésével is. Alkalmazhatóságuknak határt szabott a biztosítás, a felelősségi körök meghatározásának hiánya és az engedélyezési korlátozások.
A járvány kezdetekor hirtelen alakult ki az orvoshiány, és hogy a keletkezett űrt megszüntessék egészségügyi rendszereket fejlesztettek és alakítottak át annak érdekében, hogy a személyes találkozásokat csökkenteni lehessen az ellátás kára nélkül. Magyarországon is az első reakció a videovizitek elterjedése volt az adott közösségi média terein, de hamar felépültek olyan adatbiztonság szempontját is figyelembe vevő rendszerek, mint pl. a **MedInnoScan** applikáció *(1. ábra)*.

Nemzetközi tapasztalatok

WHO felmérése szerint, TD-i szolgáltatás 2009-ben a 114 ország 16%-ában volt elérhető. 2015-ben ezt a felmérést megismételve, az akkori 125 ország 46%-a használta valamilyen módon a TD-t. Olyan országokban, ahol kevés bőrgyógyász van, mint pl. Spanyolország, Hollandia, UK, és legtöbben az állami ellátásban dolgoznak, már komoly tapasztalatuk volt a TD-vel.
A COVID-járvány kezdetekor Észak-Amerikában a bőrgyógyászok 53%-a szüntette meg a személyes rendelését, és 49%-uk tért át a TD-re. Egy másik felmérésben 700 bőrgyógyász praxisának adatait feldolgozva 3-szoros emelkedést mutatott a TD-t használók száma. Egyértelmű előnyöket fogalmaztak meg: a várakozási idő lecsökkentése, a hatékonyság növekedése, az egészségügy anyagi ráfordításának csökkentése, a nehezen elérhető régiók bevonása az ellátásba. Fontos az ellátásbeli egyenlőtlenségek csökkentése a szakellátás elérhetősé-



1. ábra: A teledermatológiai ellátás menete

gének könnyítésével, de ezek az egyenlőtlenségek a digitális világ lefedettségét képezik le, ami elzárhat rétegeket (2).

A telemedicina (TM) térhódításának az is oka volt, hogy az egészségügyi kormányzatok felismerték, pl. Kanadában, az Egyesült Királyságban vagy Szaud-Arábiában is, hogy a költségeket csökkenthetik, és speciális egészségügyi segítséget tudnak nyújtani, térben és időben egyaránt. Ennek érdekében pl. Kanada 500 millió USD-t költött 2021-ben, hogy az elszigetelt területeket széles sávú internettel lássa el. Eleinte ezekben az országokban is a közösségi média és a videokonferenciák nyújtottak terepet, de hamar fejlesztettek ki speciális rendszereket is, pl. Indonéziában, ahol a kormányzat segítséget és ajánlást is adott. Több ázsiai ország is azonnal bevezette a COVID-gyanús esetek videókonzultációját, ezzel csökkentve a járvány terjedésének esélyét, és minimalizálva az időt a COVID kiszűrésére (3).

Közlemények könnyebb elérhetősége és felhasználhatósága érdekében a következő kijelentést tette az Elsevier kiadó: *„2020 januárja óta az Elsevier egy COVID-19 forrásközpontot hozott létre, amely ingyenes angol és* mandarin *nyelvű információkat tartalmaz az új koronavírus okozta COVID-19 betegségről. A COVID-19 forrásközpont az 'Elsevier Connect'-en, a vállalat nyilvános hír- és információs webhelyén található. Az Elsevier ezennel engedélyt ad arra, hogy a COVID-19 forrásközpontban elérhető összes COVID-19-hez kapcsolódó kutatását – ideértve a kutatási tartalmakat is – azonnal elérhetővé tegye a PubMed Centralban és más közfinanszírozott adattárban, például a WHO COVID adatbázisában. Korlátlan kutatási újrafelhasználás és elemzés bármilyen formában vagy eszközzel, az eredeti forrás elismerése mellett kivitelezhető. Ezeket az engedélyeket az Elsevier ingyenesen adja mindaddig, amíg a COVID-19 erőforrásközpont aktív marad."*

Ez a lehetőség határozottan hozzájárult az adatok gyors eléréséhez, és a nemzetközi tapasztalatok helyi eredményeivel való összehasonlításához.

Egy tanulmány a TD és a COVID-19 keresőszavakkal, angol nyelven, 285 közleményt talált, melyek 2021. szeptember 1. előtt jelentek meg. Ebből 26 olyan közlemény adatait elemezték, ami az online ellátással kapcsolatos véleményeket fogalmazta meg. 1 egyiptomi, 6 olasz, 4 nemzetközi, 6 amerikai, 1 francia, 1 spanyol, 2 német, 2 indiai, 1 török, 1 ausztrál, 1 ír adatokat feldolgozó közlemény alapján átlagosan az elégedettség 90% feletti volt, mind a beteg és mind a bőrgyógyász részéről. Az onkológiai betegségek diagnózisának aránya több százalékkal visszaesett, pl. egy olasz elemzés 14%-os állapotromlást mutatott ki az onkológiai páciensek között. Amerikában, ahol a bőrgyógyászati rendelések 86%-a ajánlott TD ellátást, acne betegséggel jelentkeztek a legtöbben online. Indiában 88% használta a TD-t, különösen a nagyvárosokban. Egy török ambulancián a járvány előtti TD arány megkétszereződött. Németországi adatok alapján 54% nagyon örült a lehetőségnek, nagyobb arányban a férfiak, mint a nők, és 23%-uk a jövőben is szívesen használná a TD-t. Írországban fotó-triage rendszert alakítottak ki a járvány kapcsán, mely diagnózist és terápiát is ad.

A magyar helyzet

A világban tapasztaltakhoz hasonlóan, Magyarországon is radikálisan visszaesett a személyes vizitek száma, és ez a gyermek bőrbetegek esetében súlyos ellátási zavart idézett elő. A kórházi bőrgyógyászati osztály COVID betegeket fogadott, a hospitalizációt igénylő bőrbetegeket gyerekgyógyászati osztályokon ápoltak lehetőség szerint. A gyermekbőrgyógyász rendelők, köztük a Budai Gyermekbőrgyógyászati Központ is, a hatályos rendeletek miatt bezárta kapuit. Néhány napon be-

lül telefonon és a közösségi medián keresztül elértek bennünket a kérések és a kérdések a beteg gyermekekkel kapcsolatban. A szakambulanciákon meglévő, eddig lényegileg nem használt e-mail csatornán keresztül, néhány hét alatt megszaporodott a megkeresések száma. Azért, hogy ezt a tevékenységet szabályozottan végezhessük, minden levelet dokumentáltunk, rögzítettük a kérés tényét a kórház egészségügyi rendszerében és az adott választ is, illetve az EESZT felhőjében az ajánlott és felírt gyógyszereket is, melyet a szülő a lakóhelyén a patikában kiválthatott.

1. táblázat: Az MI helye az ellátásban a jövő évtizedekben

Ellátási hiány:
- a testközeli kontaktus, a tapintás is része a bőrgyógyászati vizsgálatnak,
- több bőrgyógyász is megbetegedett vagy karanténba került,
- illetve a rendeléseket bezárták megelőzés céljából.

Megnőtt igény
- **Ambulánsan:**

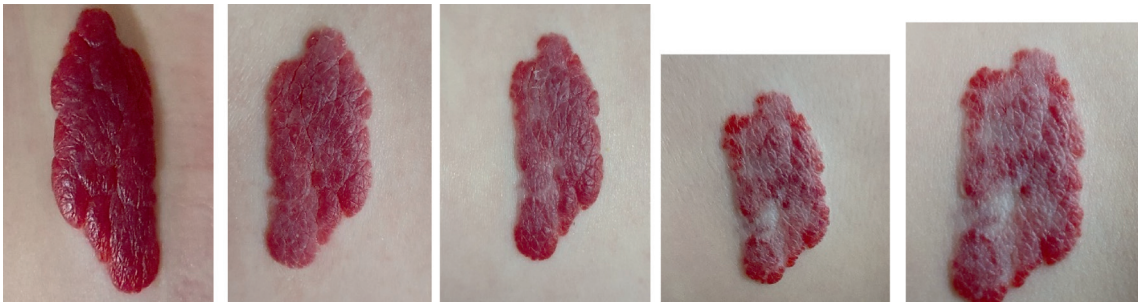
COVID-19 betegeknél bőrtünetek jelentkeztek. Leggyakrabban, és enyhe fertőzéseknél is előfordultak a „COVID lábujjak" – pernioszerű, livid plakkok. Oka, hogy a fiatalabbak immunrendszerében nagyobb mennyiségű interferon található, mely erős választ vált ki a vírussal szemben, és így a gyulladás késleltetett következményeként körülírt érgyulladás alakul ki. Kevésbé hajlamosak az endothelium károsodása okozta súlyos betegségekre a fiatalok, eltérő antitestválaszokat mutatnak a SARS-CoV-2 fertőzésre, és erősebb vírusellenes veleszületett és adaptív immunitásuk van, mint az idősebbeknek (több citokin, fokozott interferontermelés, megnövekedett CD41/CD81 T-sejtek és erőteljesebb CD81 T-sejtes válasz az új antigénekre).

- **Kórházban:**

– A kezelt COVID-19 pozitív gyermekbetegek több mint 8%-ánál jelentkezett mucocutan tünet a multiszisztémás gyulladásos szindróma (MIS-C) jeleként (targetoid, reticularis, livid-erythemás, urticariform, scarlatiniform, maculopapulosus, hámló vagy mulitforme-szerű jelenségekkel) (1)
– A fertőtlenítés, a rendszeres, alapos, erős detergensekkel való kézmosás, a különböző védőeszközök használata is rontotta a bőrbetegségeket, gyakran kézekcémát idézett elő.
– Az immunszuppresszív terápiában részesülő bőrbetegek is aggodalommal fordultak orvosukhoz a megemelkedett fertőzésveszély miatt.

Egyre nagyobb nyomás nehezedett ránk, orvosokra, egyre több volt a megkeresés, és az adatbiztonság kérdése is szorongatott. Sok problémát okozott, hogy nem küldték el a beteg gyermek adatait, melyeket a rendszerünkbe rögzíthettünk volna, illetve hogy az előzményeket láthassuk, és nem küldtek fényképeket, vagy értékelhetetlen fotók érkeztek. Minimális információból vártak diagnózist és terápiás javaslatot. Nemegyszer többszöri levélváltás után tudtunk csak dűlőre jutni.

Ekkor került a látóterünkbe a **MedInnoScan** applikáció, melyet a budapesti Bőrklinika, már hetek óta alkalmazott, de itt a gyermekkorú betegek csak ritkán tudtak definitív ellátáshoz jutni. Néhány héten belüli szerződés megkötése után, a fejlesztő, MedInnoScan Kft. nagyvonalúságának következményeként, díjazás nélkül, felkerült az ingyenesen választható ellátó helyek közé a Budai Gyermekbőrgyógyászati Központ is. Segítségével nagyban lerövidült az egy beteggel eltöltött idő, mivel csak a szükséges adatok és 5 fénykép feltöltése után tudták a kérést elküldeni, így lényegesen több információ állt rendelkezésre a diagnózis felállításához. Így is előfordultak olyan megnevettető helyzetek, hogy a bőrtünetek fényképe helyett az óvodai ünnepség vagy egy bicikli fotóit küldték el, vagy néhányszor az adatokat meghamisították. Látva, hogy így ellátáshoz jutnak a gyerekek, a felnőttkorúak leleményesen, olyan születési évet írtak be, hogy a rendszer engedje tovább küldeni a kérést.
A beérkező eseteket a Budai Gyermekbőrgyógyászati Központban 3 főorvos *(Rutkai Krisztina, Noll Judit, Asbóth Dorottya)* válaszolta meg naponta, eleinte az egész munkaidőt erre áldozva, később a járványhelyzet javulásával beállított könnyítések után a személyes vizitek mellett. 2020 tavasza óta kb. 4000 e-mailt és 4000 applikáción beérkezett kérést válaszoltunk meg. Az esetek között, a normál időkhöz hasonlatosan leggyakrabban ekzemás és szemölcsös tünetekre adtunk megoldást, de jól működött az idült bőrbetegségek gondozása, gyógyszerrel való ellátása is. Több olyan helyzet is adódott, ahol a távolság is nagy szerepet játszott, hathatós segítséget tudtunk adni vidéken, akár a tanyavilágban lakó gyermekek részére is, ahol a gyermekbőrgyógyászati ellátás egyébként elérhetetlen volt. Kommunikáltunk a lakóhelyen a beteg gyermekorvosával, ajánlásokat adtunk a kivizsgálásokra, irányítottuk a kezelést elhúzódó és krónikus betegek esetében is. Ha azonnali személyes vizitet ajánlottunk, kikerestük, hogy melyik, a lakóhelyéhez közeli intézményhez fordulhat ellátásért, és volt rá példa, hogy meg is beszéltük, hogy fogadják őket. Akik vállalták, hogy a rendelőnkbe bejönnek, azoknak időpontot adtunk és fogadtuk.
Számunkra is sok, értékes tapasztalattal járt ez az időszak. Az írásban adott válaszlehetőség és a közvetlenebb hangnem olyan információk átadását is segíti, amit egy ambuláns lap keretébe nem lehetne beszorítani, ezt a szülő is elolvassa, értelmezi – hiszen várja a választ – akár többször is átnézheti, megmutathatja a másik szülőnek is, így mindketten részesei lehetnek a konzultációnak. Rendezettebb a betegek részéről a kérdés feltevése, rá vannak kényszerítve a szoros megfigyelésre, a fotódokumentációra, ezzel több figyelmet is fordítanak gyermekükre. Ilyen volt például egy édesanya, aki az infantilis haemangioma propranolol krémes ke-



2. ábra: Az anya által kéthavonta (1., 3., 5., 7., 9. hó) készített képek infantilis haemangioma propranolol kenőcsös kezeléséről

zelését rendszeresen fényképpel dokumentálta, így önmaguk számára is egyértelműen láthatóvá vált a kezelés eredményessége *(2. ábra)*. Hasonlóan történt egy acrodermatitis entheropathicában szenvedő beteg dokumentálása cink-szirup kezelése kapcsán.

Az új módszer alkalmazása leghasznosabb a krónikus betegségek gondozásában és az egyszerű esetek diagnosztizálásában volt. Az összetettebb esetekben továbbra is személyes vizitet igényeltek, nekik a súlyosságtól függően tudtunk irányítottan időpontot adni. Úgy gondolom és remélem, hogy a társadalom azon része, akik elfogadják ezt a lehetőséget a saját egészségtudatosságukban is fejlődnek, jobban tudják az egészségük-betegségük helyzetét megítélni, rákényszerülnek, hogy önellátóbbak legyenek. Nagy szükség van ezekre a folyamatokra, mert tapasztalatom szerint, sokszor egyszerűbb beszaladni a rendelőbe, mint elgondolkozni, egy idősebb családtagot megkérdezni, hogy vajon tudnának-e gyermeküknek segíteni. Persze itt nem lehet az internet sokszor tapasztalt negatív hatását nem említeni, pl. a különböző szülői facebook csoportok véleménycseréje sokszor ront a helyzeten, de sok helyes információ is elhangzik. A józan ész kell, hogy felülkerekedjen ahhoz, hogy segítségükre legyen és ne kárukra.

Mivel ennek a rendszernek az üzemeltetéséhez és fenntartásához semmilyen anyagi érdek nem fűződik részünkről, érdeklődéssel figyeljük az egészségügyi rendszereket fejlesztők munkáját, és reménykedünk eredményességükben. A múltból át kell venni az értékes hagyományokat: a betegek legjobb tudásunk szerinti és minden körülmények közötti ellátása, kiszolgálása, és a jövőt alakítani kell olyan megoldásokkal, ami pl. a világot megrengető helyzetben is alkalmazható a cél érdekében, figyelembe veszi az egészségügyi személyzet jól-létét is, és ezzel a fennmaradás esélyét javítja. Valljuk, hogy rugalmasan és gyorsan kell a változásokra reagálni, és örülnénk, ha a piaci viszonyok alakulása minél kevésbé, az észszerűség pedig egyre jobban irányítaná a helyzetünket. Látjuk, hogy a világban egyértelmű az ilyen irányú változás, és mivel úttörői voltunk COVID idején a magyar betegellátási folyamatoknak, a tapasztalatok megosztásával segítségére lehetünk a még kétkedőknek.

Teledermatológia helye a nem járványos időszakokban, a mesterséges intelligencia szerepe a jövőben

Minden nagyforgalmú ambulancián megfigyelhető, hogy amennyiben beutaló nélkül lehet érkezni, mindenféle szűrő nélkül beözönlenek a betegek, tömegesen, órákig várakoznak, melynek eredménye, hogy ideges a szülő, fáradt, nyűgös a gyermek, végletekig elcsigázott az orvos és a nővér. A megoldások kétélűek: korlátozni kell a napi ellátható betegek számát, sorszámot kell osztani, időpontot adni, mindennek megvan a hátránya, és az orvosi munka jellegéből adódóan nem is lehet tökéletesen betartani, ami újabb elégedetlenséget idéz elő. Az egyik megoldás lehet, hogy triage-ként alkalmazható az applikáció, az adatok feltöltése, a probléma felvázolása és néhány fénykép alapján eldönthető a személyes vizit sürgőssége; a beteg a várakozás ideje alatt tanácsokkal, sőt kezeléssel is ellátható – gyakorlatilag a panasz megfogalmazása és az igény felmerülése után néhány napon belül; a személyes vizsgálatra optimális időpont adható, „kimazsolázva" a sürgős betegeket. Így kevésbé fordulhat elő, hogy a sürgős beavatkozást igénylő bőrbeteg nem kerül időben felismerésre, illetve ellátásra.

Az értékelés történhet a valós időben szinkron módon vagy később, a tárolt információk, képek birtokában aszinkron módon. Előnye a beteg szempontjából, hogy nem kell hosszasan botladoznia az egészségügy útvesztőiben, az orvosnak is nyugodtabb körülmények közötti, tervezhetőbb, hatékonyabb munkavégzést tesz lehetővé. Több idő és figyelem marad azokra a betegekre, akiknek gyógyítása további konzultációt, vizsgálatot, konzíliumot és szorosabb megfigyelést igényel. Ezzel lényegében megelőzhető a hospitalizáció, mely gyermek bőrbetegek esetében különösen vitatott téma. Jól működő ambulanciák, a kezelések betanítására,

2. táblázat: A teledermatológiai előnyei és nehézségei

Előnyök	Hátrányok, nehézségek
■ gyors ellátásra, terápiára ad lehetőséget, rövid a várakozási idő ■ nagy távolságra lévő, ellátatlan területen élő betegek is bevonhatóak ■ nincs utazási költség ■ nincs szükség iskolából, munkahelyről távolmaradásra ■ orvosi felvilágosítás, egészségnevelés fontos eszköze ■ tervezhető munkavégzés az egészségügyi személyzetnek ■ személyes kontaktus hiányában a fertőzések átvitelének lehetősége megszűnik	■ hardver eszközök és softver ismeretek szükségesek a beteg és az orvos részéről is ■ rossz internet elérhetőség ■ korlátozott információ alapján jön létre a döntés ■ személyes kontaktus hatásának hiánya

néhány órás megfigyelésre is alkalmas helyiségek és személyzet biztosítása, az online-triage-on átesett, időpontra vagy sürgősséggel behívott beteg gyermekek esetében hatékonyabbá, humánusabbá teheti a gyógyulás folyamatát *(2. táblázat)*.

A mesterséges intelligencia beépítése a mindennapi munkába azt eredményezheti, hogy az orvos tényleges jelenlét nélkül is széles körben tud gyógyító tevékenységet végezni meghatározott körülmények között. A mesterséges intelligencia (MI) a filozófián (i.e. 428-tól), a logikán (800-tól), a komplexitás elméleten (1970-tól), a valószínűségelméleten (1500-tól), a pszichológián (1879-től), a számítógépes tudományokon (1940-től) és a nyelvészeten (1957-től) alapszik.

John McCarthy által összehívott munkatalálkozón 1955-ban, 10 kutatótársa jelenlétében bemutatta a Logic Theorist programját, az új szakterületet mesterséges intelligenciának nevezte el (Artificial Intelligence). A MI legegyszerűbb definíciója: minden olyan gép, robot, algoritmus, mely intelligenciát alkalmaz. 3 szintje van: a szűk, az általános és a szuper MI. A szűk MI egy feladatra összpontosít, amit hibátlanul el tud végezni, az általános egy ember feladatait tudja átlátni, és a szuper MI a teljes emberiség kognitív funkciójával bír. A mai ember feladata és a kutatások célja, hogy a MI alkalmazásának kiterjesztése az általános MI kritériumának megfeleljen.

Dr. Meskó Bálint, a Medical Futurist Institute világhírű kutatója, a MI mindennapi életünkben és az orvostudományban betöltött szerepéről készített közleményében felvázolja a benne rejlő lehetőséget. Azt állítja, ha az MI fejlesztésére tett törekvéseket meg tudjuk állítani abban a stádiumban, ami nem haladja meg egy ember kognitív képességeit, tehát az általános MI elérése előtti stádiumban, feltétlenül esélyünk van egy hosszabb és egészségesebb életre. A világon kb. 5 millió orvos hiányzik az egészségügyből, az orvoshiány mindig velünk élő probléma lesz. Az MI nem a hiányzó orvosokat fogja helyettesíteni, hanem annak használatával felvértezett orvosok egyre jobb eredményeket fognak elérni. A fejlődést nem elfogadó orvosok az elképzelések szerint fokozatosan kihullanak a rendszerből. Az MI-nak a legnagyobb jelentősége az emberek által fel nem fogható, fel nem dolgozható óriási adattömegből megfelelő következtetések levonása; ilyen volt pl. egy kanadai MI, mely a WHO bejelentése előtt egy héttel jelezte, hogy a COVID-19 járvány ki fog törni (5).

A nem személyes orvosi konzultáció – amilyen a TM is – orvosi cselekménynek minősül. Etikai, jogi megfontolása és következményei vannak. Ezért elengedhetetlenül fontos a TM szabályozása, a betegekkel meg kell értetni és el kell fogadtatni alkalmazásának határait, és csak olyan rendszerek használatát szabad engedélyezni, melyek az adatkezelés biztonságát garantálják. Minőségi ellátást kell nyújtani. A bőrgyógyásznak függetlennek kell lennie, magának kell döntenie arról, hogy elfogadja-e a körülményeket, választhat a személyes vizit és a TD lehetősége között, természetesen szakmai felelősséget is vállal. Döntenie kell, hogy az MI által ajánlott diagnózis és terápia megfelelő-e, és ezt a beteg felé kommunikálnia kell. Ki kell építenie a bizalmat önmagában a rendszerekkel szemben, illetve a betegekben kialakult véleménnyel szemben. Történelmi lehetőség a TD észszerű használatának elfogadása és folytatása.

Summary

The role of telemedicine for children with skin deseases in pandemic times, in Hungary, today

Dorottya Asbóth; North-Middle-Buda Center, New St James Hospital and Outpatient Department, Children's Hospital in Buda, Paediatric Dermatology Center in Buda

Teledermatology (TD) was of limited use prior to the COVID pandemic in only a few dermatological areas, respectively in countries, where a small number of dermatologists have worked. Non-personal medical consultation, like telemedicine, is a medical act with ethical, legal considerations and consequences. That is why its regulation, insurance and the definition of responsibilities are important. Research into the possible introduction of artificial intelligence (AI) in dermatological diagnostics is already underway. Using the results of this outbreak, assistance without personal contact could develop quickly. In the first weeks of the epidemic, we provided care to pediatric skin patients mainly through the social media platform, and then in a few months, through the MedInnoscan application, which can also guarantee the security of personal data. We report on international comparisons and our own experience after about 4-4 thousand cases. In addition to the alleviation of the epidemic, the elaboration of the further applicability of these systems was abandoned in the next period.

KEYWORDS teledermatology, „online" triage, GDPR compliance, health awareness, artificial intelligence

Irodalom

1. Neale H, Hawryluk EB. COVID-19 Pediatric Dermatology, Dermatol Clinic. 2021; 39(4):505-519.
2. Ly S, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on perceptions of teledermatology. Dermatol Online J 2021; 15:27.
3. Stadler P-C, et al. Teledermatology in times of COVID-19. J Dermatol. 2021; 48:620-624.
4. Ibrahim AE, et al. Teledermatology in the time of COVID-19. Int J Clin Pract. 2021; 4:e15000.
5. https://www.youtube.com/watch?v=-ZubQ6nLsZA

Útravaló tudnivaló

- A TD különösen a gyermekek esetében, hatékonyan kitöltheti a teret a COVID-19 járvány által keltett ellátási hiány és a megnövekedett gyermekbőrgyógyászati igény között.
- Elérhető, kipróbált, bevezetett és jól működő rendszerek állnak rendelkezésre már ma is Magyarországon, ezek további fejlesztése és terjedése várható.
- A TD alkalmazó orvosoknak tisztában kell lenniük a TD jogi hátterével, a szakmai és technikai kihívásokkal.

Tesztkérdések

1. Teledermatológiára igaz: (1) gyors ellátásra, terápiára ad lehetőséget, rövid a várakozási idő; (2) nagy távolságra lévő, ellátatlan területen élő betegek is bevonhatók; (3) nincs utazási költség; (4) nincs szükség iskolából, munkahelyről távolmaradásra; (5) orvosi felvilágosítás, egészségnevelés fontos eszköze; (6) tervezhető munkavégzés az egészségügyi személyzetnek; (7) személyes kontaktus hiányában a fertőzések átvitelének lehetősége megszűnik

a) 1, 3, 5, 7
b) mindegyik
c) 1, 2, 3, 7
d) csak a 7

2. A mesterséges intelligencia

a) helyettesíti az orvosi munkát
b) csak informatikusok használják
c) szűk, általános és szuper szintje van
d) nincs jelen a mindennapi életünkben

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Bőrbetegségek COVID-19 idején

Noll Judit dr., Asbóth Dorottya dr., Rutkai Krisztina dr.
Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budai Gyermekkórházi Telephely, Budai Gyermekbőrgyógyászati Központ
(Intézményvezető főigazgató: Ralovich Zsolt dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Noll Judit dr.
1023 Budapest, Bolyai u. 5-9.
E-posta: nolljudit@gmail.com

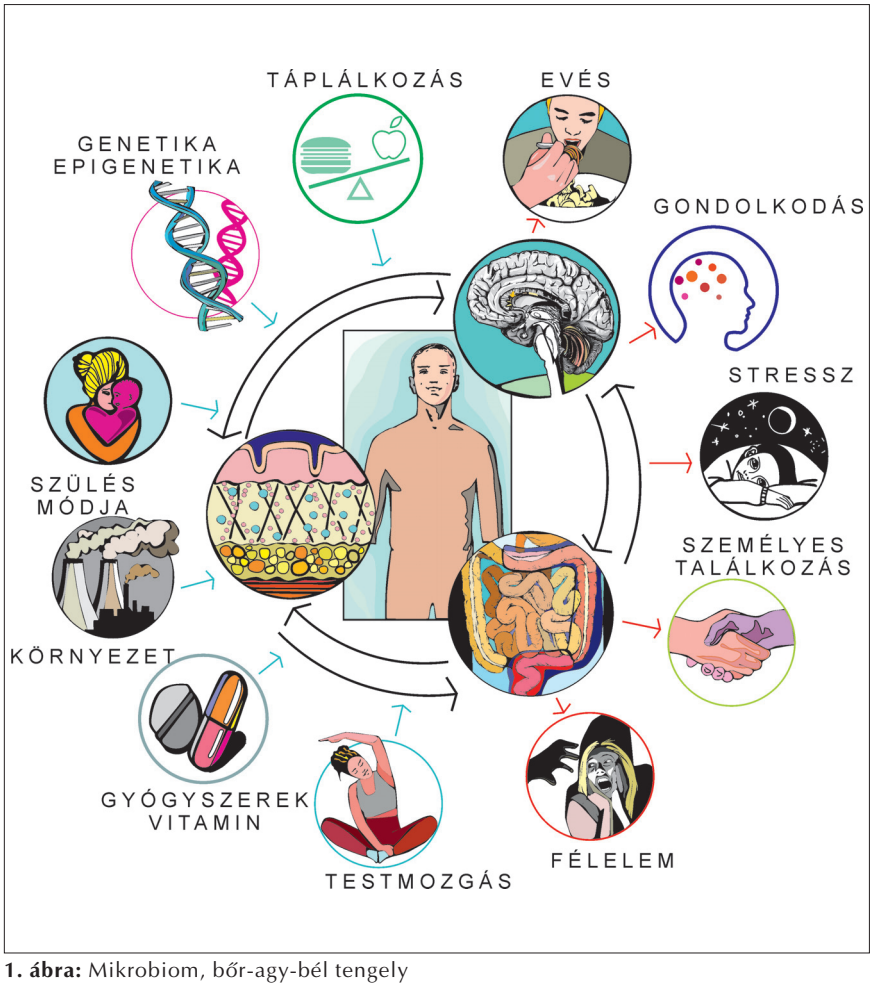
ÖSSZEFOGLALÁS Az eltelt két évben a COVID-19 járvány az élet minden területén hatással volt az emberiség jelenére és jövőjére. Ez alól az egészségügy, de a bőrbetegségek, bőrtünetek sem voltak kivételek. Az elmúlt 30 év kutatásai már korábban ráirányították a figyelmet a mikrobiom és az egészség kapcsolatára. A járvány miatt megváltozott környezeti hatások jelentősen befolyásolták a bőr-agy-bél tengely működését, a mikrobiom összetételét. A COVID-19 bizonyos kórképek előfordulását növelte, míg másokat, ha áttételesen is, de kedvezően befolyásolt, csökkentve az esetszámokat. Az inga azonban mindkét irányban kileng, a járvány lecsengésével várhatóan visszatér a régi megoszlás.

KULCSSZAVAK környezeti hatások, mikrobiom, telemedicina

Bevezetés

A fekete halál, a XIV. századi nagy pestisjárvány, majd a XX. század spanyolnáthája után a COVID-19 az emberi történelem harmadik legtöbb áldozatot követelő világjárványa. A már két éve tartó pandémia komoly mentális, társadalmi, gazdasági, egészségügyi terhet rótt az emberiségre. Megváltoztatta a mindennapjainkat, befészkelte magát a gondolatainkba (1). Bergamo koporsóit nézve rádöbbenhettünk, hogy az életünk gyökeres fordulatot vesz. De hogyan hatott mindez az egészségünkre, bőrbetegségeinkre?

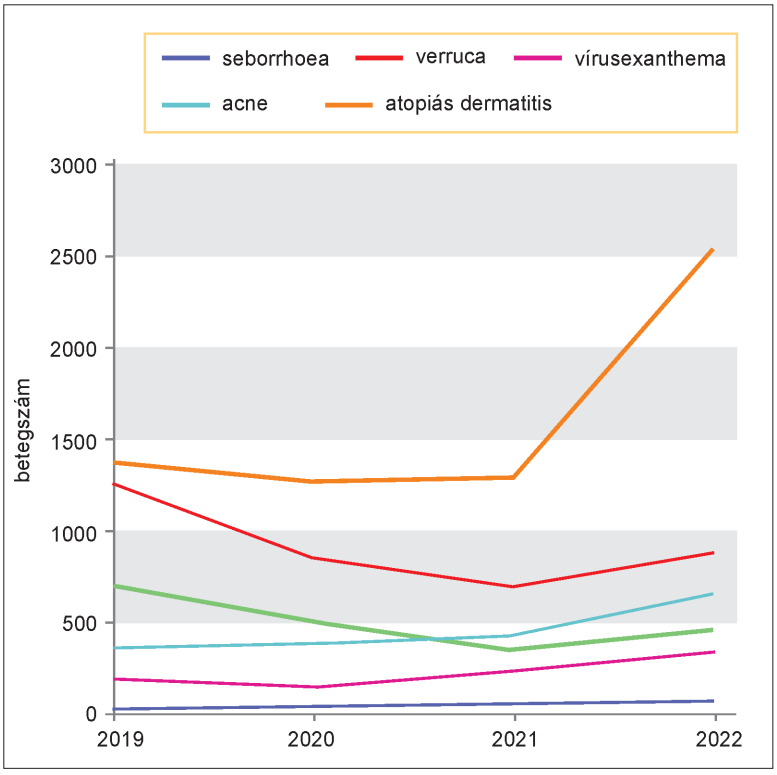
Az 1990-es években a mikrobiom, majd a bél-agy-bőr tengely felismerése végső bizonyítékul szolgált arra, hogy egészségünk, testi-lelki jólétünk milyen nagymértékben függ a környezetünktől (2, 3). Szervezetünk elsődleges védelmi vonala, legnagyobb szervünk a bőr, mely a teljes testtömeg 12–15%-a, 2 m^2 testfelülettel. Egyes tanulmányok szerint a bőr mikrobaflórája a dermisben is jelen van, tehát a bőr mélyebb réte-



1. ábra: Mikrobiom, bőr-agy-bél tengely

gei is bakteriális védelem alatt állnak. Ezek alapján a mikrobák által kolonizált emberi bőrfelszín nem 2 m^2, hanem 30 m^2, mely a hozzávetőleg 5 millió bőrfüggeléket (verejtékmirigy, szőrtüsző) is magában foglalja. Ehhez adódik még a vékonybélboholy felszín, mely szintén növeli a védelmi területet (4, 5).

Napjainkra számos tényezőről bebizonyosodott, hogy képes módosítani a mikrobiom összetételét és az agyi működést *(1. ábra)*. Az emberi genom és a mikrobiom kapcsolata meghatározó az agyi egészség szempontjából. A születés módja nagymértékben befolyásolja az újszülött flórájának kialakulását. A diéta az egyik legkritikusabb tényező a bél mikrobiom összetétel, ezáltal az agy és a viselkedés szempontjából. Közvetlen környezetünk gyakorolja talán a legnagyobb hatást a mikrobiom összetételre és az egészségre. A rendszeres testmozgás a jó egészség, beleértve az agyi egészség szinonimája. A különféle gyógyszercsoportok közül kétségtelenül az antibiotikumok hatnak legnagyobb mértékben a bél mikrobiom-összetételére, de más gyógyszerek is módosítják. Stresszhelyzetben a valóságos vagy vélt fenyegetés megzavarja a szervezet normális homeosztázisát. Hogy nagy valószínűséggel mit és mikor eszünk a mikrobiom összetételének és működésének függvénye, de érdekes módon a szociális kapcsolatainkra, gondolkodásunkra, félelmeinkre is befolyást gyakorol. A COVID-19 járványt pedig stresszként éltük meg félelemben, mely hatással volt gondolkodásunkra, személyes találkozásainkra, étkezésünkre, testmozgásunkra, megváltoztatta a környezetünket, befolyásolta a születés módját (császármetszések számának emelkedése).



2. ábra: Kórképek előfordulása éves bontásban

Bőrgyógyászati betegek és ellátásuk COVID-19 idején

A Budai Bőrgyógyászati Központ ambulanciáján a járvány kezdetén, a lezárások alatt is folyamatos volt a betegellátás. Eleinte telefonon és e-mailben, portára lerakott, majd felhőbe lőtt receptek segítségével dolgoztunk. Kis idő elteltével pedig áttértünk a MedInnoScan applikáció alkalmazására, a GDPR kritériumoknak is megfelelő telemedicinára. Gyermekbőrgyógyászati rendeléseinken tehát érdemben nem csökkent az egy év alatt ellátott esetszám, ami lehetővé tette az egyes kórképek éves előfordulásának összehasonlítását. A két év során bizonyos diagnózisok száma megkétszereződött, másoké radikálisan csökkent, sőt volt, ami állandó maradt, függetlenedve az eseményektől, a 2019-es „békeévvel" összevetve *(2. ábra)*.

Seborrhoeás dermatitis

A bőrbetegségek közül a legszembetűnőbb változást a seborrhoeás dermatitis előfordulásának megkétszereződése jelentette, ami nem csoda, hiszen egy stresszre, emocionális ingerekre adott alkati válaszreakció, következményes fokozott faggyútermeléssel, másodlagos Malassezia-fertőzéssel. Tünetei az arc T vonalában erythemás hámló plakkok, hajas fejbőrön korpádzó hámlás, pontszerű excoriatiók formájában jelentkeznek (6). Esetszám-emelkedést láttunk már korábban is iskolai felvételi, érettségi időszakában, de nem ilyen mértékűt. Az is érdekes, hogy a sokszor csak az orrnyílások körül, ujjbegynyi területen megjelenő bőrtünetet milyen nagy problémának tartják az érintettek és szüleik. Nemegyszer ragaszkodtak a személyes találkozáshoz, nem megelégedve a telemedicina keretében megkapott válasszal, jelentős betegséget feltételezve.

Arteficialis dermatitis

Az arteficialis bőrtünetek száma szintén igen megugrott, a feszültség levezetése, a segélykérés ezen sajátos formája. Láttunk a beteg által előidézett égési sérülést, a kézujj végperc bőrének leszakítását *(3. ábra)*, télen bizarr alakú, fitofotodermatosisra emlékeztető (növény és napfény együttes hatása) erythemás foltok visszatérő megjelenését csak az egyik végtagon *(4. ábra)*, kézujjak tartós mechanikus irritációját, de ide sorolható a combra fekte-

3. ábra: Arteficialis dermatitis a végperc bőrének mechanikus eltávolítása

4. ábra: Arteficialis dermatitis, bizarr alakú erythemás plakkok

tett laptop okozta hőkárosodás bőrtünete is. Hiszen a dolgozatírás, oktatás otthon, ágyban fekve, ülve zajlott laptoppal a lábon. (Számszerű adatok a nem egységes kódolás miatt nem voltak feltüntethetők a 2. ábrában).

Vírusos szemölcsök

A betegeink anyagának nagy részét kitevő vírusos szemölcsök száma radikálisan csökkent a bezárások idején, majd 2022-ben ismét emelkedni kezdett. Az uszodaszemölcsökre – molluscum contagiosum – jótékonyan hatott az uszodabezárás és beigazolódott az a régi tétel, hogy idővel az egyes szemölcsök mindenféle beavatkozás nélkül maguktól is elmúlnak. A közönséges vírusos szemölcsök – verruca vulgaris – számának csökkenésében ezen felül az is szerepet játszhatott, hogy a szülőknek több idejük volt a szemölcsök kezelésére, illetve kényszerültek foglalkozni vele, hiszen sokáig zárva voltak a rendelők. Sajnos a futószemölcsök – verruca plana – esetén nem tapasztaltunk hasonló kedvező alakulást, hiszen szóródásában, fennmaradásában a stressz alapvetően közrejátszik.

Vírusexanthema

A maszkviselés és a lezárások miatt a találkozások ellehetetlenülése radikálisan csökkentette a vírusfertőzésekhez kapcsolható bőrtünetek számát, mely a cikk írásakor ismét meredeken emelkedik. Utóbbiban még az is szerepet játszhat, hogy az eltelt két év során elmaradt a nyálkahártyát érő folyamatos antigénstimulus, ezért fogékonyabbak lettünk a fertőzések iránt. Így az eltelt két évben lényegesen kevesebb pityriasis rosea (rózsahámlás), acrodermatitis papulosa, kéz-láb-száj betegség, EBV-fertőzés okozta maculopapulosus exanthema került a látóterünkbe. Erythema infectiosum – lepkehimlő – pedig csak 1-1 esetben. Nem specifikus COVID-tünetként leginkább rózsahámlást azonosítottunk, illetve két esetben a lábujjak fagyási sérülésére emlékeztető bőrelváltozással találkoztunk a fertőzést követő 1 hónappal.

Acne

Érdekes volt az acnés betegszámok alakulása is. A kezdeti lezárások idején csökkent, majd ismét meredeken emelkedett. Az acne a pilosebaceus egység krónikus gyulladása megnövekedett faggyútermeléssel, a folliculusok kóros elszarusodásával és a pilosebaceus egységen belüli *Cutibacterium acnes* (korábban Propionibacterium acnes), egy anaerob baktérium felszaporodásával. Az 1A típusú *C. acnes* törzs az acne folyamatának előre- haladásáért, a hegek mélyüléséért egyértelműen felelőssé tehető (7). Az elgondolások szerint a bőr-mikrobiom diverzitásának csökkenése a veleszületett immunrendszert provokálva a gyulladás kialakulását eredményezi. A bél-mikrobiom és a probiotikumok szintén képesek befolyásolni a szisztémás gyulladásos folyamatokat, a vércukorszintet, a szövetek lipid-összetételét, tehát hatással vannak az acnéra. A pilosebaceus egységen az elmúlt években eddig nem ismert receptorokat azonosítottak. A genetikai tényezőkön túl a stressz neurotranszmitterek felszabadításával, az androgén hormonok, a hisztamin, a zsírsejtek által termelt leptin, a szabad zsírsavak és a koleszterin, illetve a vércukorszint-emelkedés egyaránt kedvezőtlenül befolyásolja az acne folyamatát (8). Nem meglepő tehát a COVID-19 járvány előrehaladtával észlelt esetszám emelkedés.

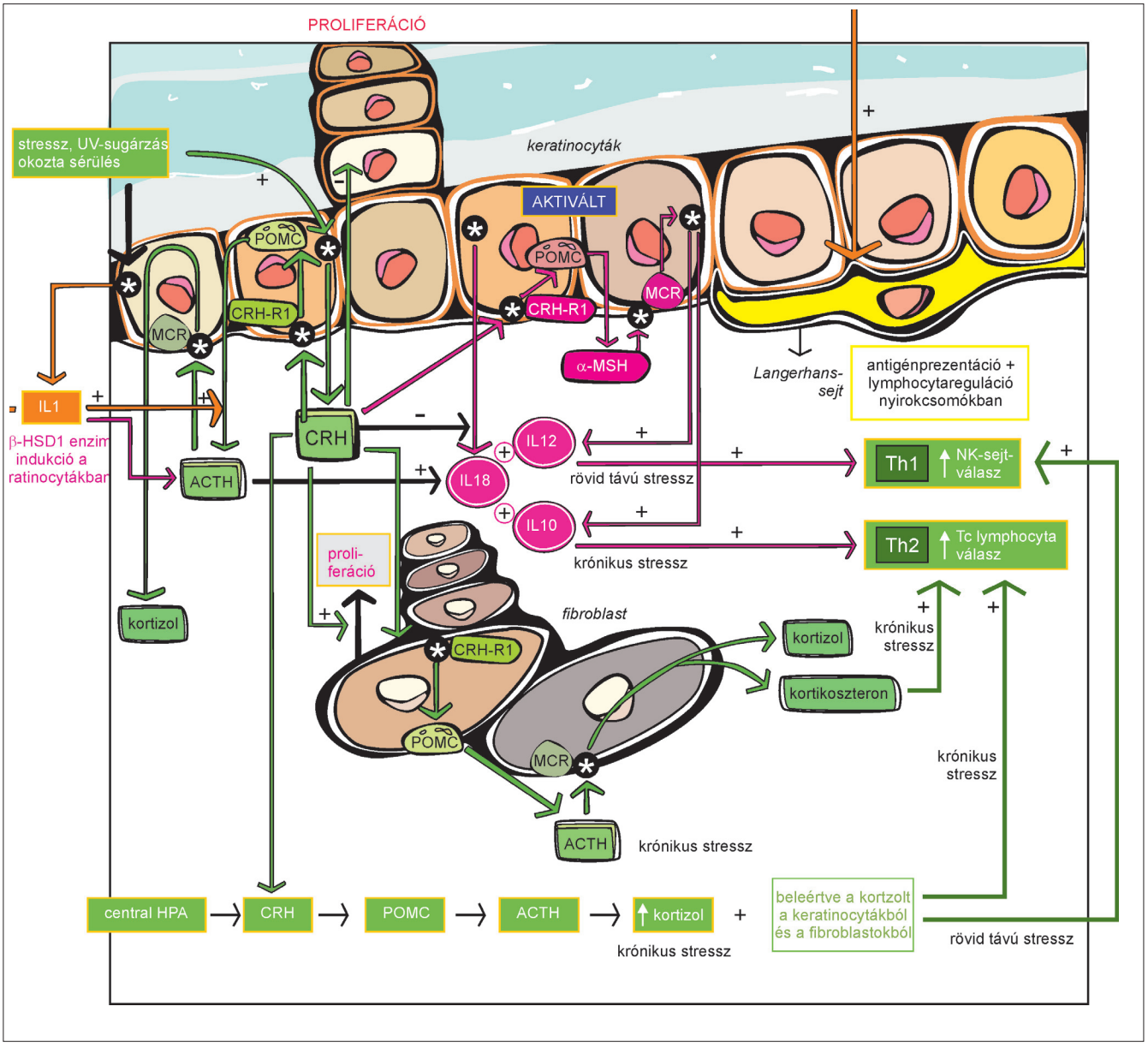
Atopiás dermatitis

Végül nézzük, hogy alakultak az atopiás dermatitis, a viszkető, száraz erythemás plakkok által jellemzett akut vagy krónikus bőrgyulladás esetszámai. A pandémia alatt gyakorlatilag azonos szinten mozgott, majd 2021. december–2022. januártól meredeken emelkedni kezdett. Tudjuk, hogy számos környezeti tényező szerepet játszik a kiváltásában, így az irritáció, a bőrszárazság, a vakaródzás, a fertőzések, az izzadás, az allergének, az időjárás, a klíma és nem utolsó sorban a stressz is. A mikrobiom szerepe itt sem elhanyagolható, a koaguláz-negatív *Staphylococcus* törzsek számának ingadozásával megbomlik a *Streptococcus, Cutibacterium, Prevotella, Acinetobacter* és *Coryneobacterium* fajok egyensúlya, gyulladást eredményezve (9). Az *5. ábrán* látható, hogy a betegség alapja nem a korábban gondolt allergiás

szenzáció, hanem sokkal inkább a barrier epithelsejtjeinek aktiválódása különböző genetikai és/vagy szerzett okokból. Az epithelsejtek immunológiai aktivitása során termelt citokinek, kemokinek speciális, döntően 2-es típusú gyulladást indítanak, melyben a veleszületett (eosinophil sejtek, basophil sejtek, hízósejtek, dendriticus sejtek, éretlen lymphocyták) és a szerzett immunválasz sejtjei és mediátorai egyaránt szerephez jutnak (10, 11). Mindezek ismeretében különösen érthetetlen volt az esetszámok stagnálása. Talán itt is az játszhatott szerepet, mint korábban a vírusos szemölcsök csökkenésében, hogy a szülőknek volt idejük a gyermekek bőrápolására, illetve az együtt töltött megnövekedett idő jótékonyan hatott a lelkekre. De mindez még mindig nem magyarázza az aktuálisan tapasztalt meredek emelkedést.

2022. április végén a budai kertes házakban arra ébredtek az emberek, hogy a kertben, teraszokon mindent bevon egy apró szemű sárga por. Némi találgatás után kiderült, hogy a sárga por nem más, mint az akkori tél nagy szárazságát nehezen viselő fenyőfák pollene, tulajdonképpen a fenyők vészjelzése. Nem lehetetlen, hogy az idén észlelt atopiás dermatitis esetszám emelkedésért szintén a kimondottan csapadékszegény, hideg tél, főleg annak a korábbiaknál erőteljesebb szárító hatása felel.

„Megértem én már
eleget,
ennél is zordabb
teleket.
De olyat eddig
sohasem,
hogy vége egyszer
ne legyen.”
Kányádi Sándor: Zsörtölődő (részlet)



5. ábra: *A bőr immunsejtek, hormonok és neurotranszmitterek stressz indukálta interakciói*

Summary

Skin disorders during the COVID-19 pandemic
Judit Noll, North-Middle-Buda Center, New St James Hospital and Outpatient Department, Children's Hospital in Buda, Paediatric Dermatology Center in Buda

Over the past two years, the COVID-19 epidemic has affected the present and future of humanity in all territory of life. In that situation healthcare, but even the skin diseases and symptoms were no exception. Researches over the past 30 years has previously drawn attention to the relationship between the microbiome and health. Due to epidemic, the altered environmental effects significantly influenced the function of skin-brain-intestinal axis, the composition of microbiome. COVID-19 increased the incidence of many diseases, but otherwise even indirectly reduced the number of some cases. However, the pendulum swings in both directions, with the decay of the epidemic it is expected to return to the old distribution.

KEYWORDS environmental effects, microbiome, telemedicine

Irodalom

1. Demetrovics Zs, Király O: A COVID-19 világjárvány hatása a mentális egészségre. mta.hu/alumni, 2021. március 2.
2. Cryan JF, et al: The Microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev 2019; 99:1877-2013.
3. Sullivan JN, et al: Protecting the outside: biological tools to manipulate the skin microbiota. Microbiology Ecology, 2020; 96(10):1093.
4. Lange-Aschenfeldt B, et al: Distribution of Bacteria in the epidermal layers and hair follicles of the human skin. Skin Pharmacol Physiol 2011; 24:305-11.
5. Nakatsuji T et al: The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. Nat Commun 2013; 4:1431.
6. BordaLJ et al: Seborrheic Dermatitis and Dandruff. J Clin Invest Dermatol 2015; 3(2):2373.
7. Fitz-Gibon S, et al: Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol 2014; 133:2152-60.
8. Bowe WP, et al: Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis – back to the future. Gut Pathogens 2011; 3:1.
9. Dekio I, et al: Characterization of skin microbiata in patients with atopic dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. J Med Microbiol 2007; 56:1675-83.
10. Pondeljak N, et al: Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. Clin Therapeutics 2020; 42;5.
11. Szegedi A: A kutatások nehézségeitől a klinikai alkalmazásig vezető út. Medica Mente 2021; 9:7.

Útravaló tudnivaló

- A bőrbetegségek, bőrtünetek szempontjából is meghatározóak a környezeti behatások, a mentális egészség.
- Egyes bőrbetegségek kialakulásában felértékelődött a mikrobiom szerepe.
- A telemedicina segítségével járvány, lezárás idején is biztosítható a bőrgyógyászati betegek jelentős hányadának ellátása.

Tesztkérdések

1. Hol található leptinreceptor?
a) lepkék szárnyán
b) a pilosebaceus egységen
c) az agyban

2. Mi a Propionibacterium új elnevezése?
a) *Corynebacterium*
b) *Cutibacterium*
c) *Corisabacterium*

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Csatár Éva, Sárdy Miklós

PERIANÁLIS BŐRBETEGSÉGEK ATLASZA ÉS KÉZIKÖNYVE

Ezt az atlaszt mindazoknak az orvosoknak szánjuk, akiknek gondot jelent a napi rutinban a perianális bőrelváltozások felismerése, és szeretnénk felhívni a figyelmet e terület alapos vizsgálatára, annak fontosságára.

Mérete: A4 ■ **Terjedelme: 192 oldal** ■ **Ára: 18 000 Ft**

www.semmelweiskiado.hu

Gyermekkori festéksejtes anyajegyek

Csitos Ágnes dr.
MRE Bethesda Gyermekkórház, Budapest (Főigazgató: Velkey György dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Csitos Ágnes dr.
1146 Budapest, Ilka u.57.
E-posta: csitos.agnes@bethesda.hu

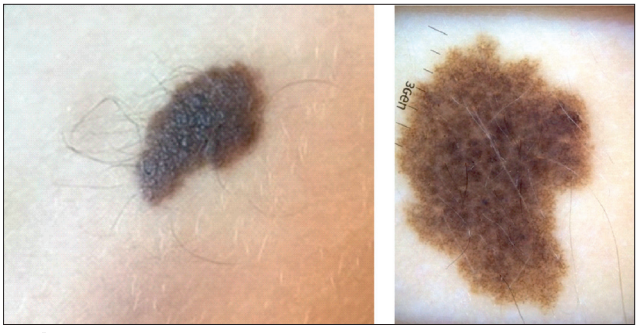
ÖSSZEFOGLALÁS Kisgyermekkorban vagy serdülőkorban a bőrfelszínen megjelenő új, esetleg már meglévő, de változó festéksejtes anyajegy a szülőknél és gondozó orvosoknál is aggodalomra adhat okot. Tisztában kell lennünk a gyermekkori anyajegyek legfőbb jellegzetességeivel, viselkedésükkel és változásaikkal, melyek akár sürgős beavatkozást is követelhetnek, de ismeretük birtokában a felesleges riadalom és beavatkozások is elkerülhetők. Ez az áttekintő cikk az elmúlt 15 év tapasztalatait, publikációit gyűjti össze az anyajegyek típusainak, evolúciójának, lokalizáció szerinti jellegzetességeinek és a gyermekkori – felnőttkori melanomagyanús képletek fenotípusos markereinek leírásával.

KULCSSZAVAK anyajegy, veleszületett, szerzett, gyermekkor

Kisgyermekkorban vagy serdülőkorban a bőrfelszínen megjelenő új, esetleg már meglévő, de változást mutató festéksejtes anyajegy a szülőknél és gondozó orvosoknál is aggodalomra adhat okot. A szükségtelen riadalom és felesleges beavatkozások elkerülése érdekében tisztában kell lennünk a gyermekkori anyajegyek legfőbb jellegzetességeivel, azok viselkedésével és azon változásokkal is, melyek beavatkozást sürgetnek. A gyermekkori anyajegyeket megjelenésük idejét tekintve a veleszületett (congenitalis) és szerzett (közönséges) naevusok közé sorolhatjuk.

Congenitalis anyajegyek

Congenitalis melanocytás naevusnak (CMN) nevezünk minden olyan anyajegyet, amely születéskor már észlelhető vagy az élet első évében jelentkezik a bőrfelszínen. Az újszülöttek 1–3%-ánál már születéskor jelen van a festéksejtes anyajegy. Nagyon változatos képet mutathatnak. Méretük alapján kis, közepes, nagy és óriás congenitalis anyajegyeket különböztetünk meg, ahol a nagyság a várható felnőttkori méretre utal. A kisméretű (small) congenitalis melanocytás naevus <1,5 cm, a közepes méretű (medium) 1,5–20 cm, a nagyméretű (large) 20–40 cm, az óriás (giant) naevus >40 cm.
Színük homogén *(1. ábra)* és változatos is lehet *(2. ábra)*, sokszor egy anyajegyen belül rózsaszín, többféle barna, szürkésfekete árnyalatot különíthetünk el. Minél nagyobb, és színét tekintve „cifrább" egy anyajegy, annál szorosabb megfigyelést igényel; nagyon ritkán, de a veleszületett anyajegyből is kialakulhat festéksejtes bőrrák (congenitalis melanoma malignum). Az anyajegy méretén túl



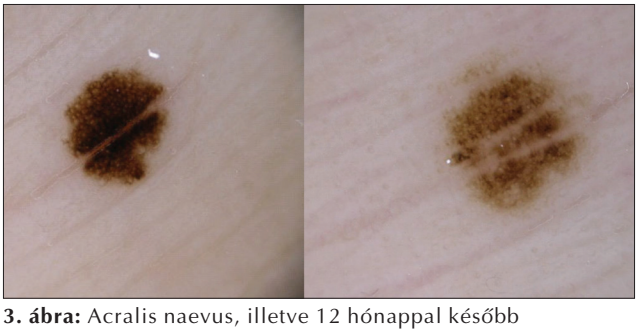
1. ábra: Homogén congenitalis naevus klinikai képe és dermatoszkópos képe (b)

2. ábra: Heterogén színű congenitalis naevus

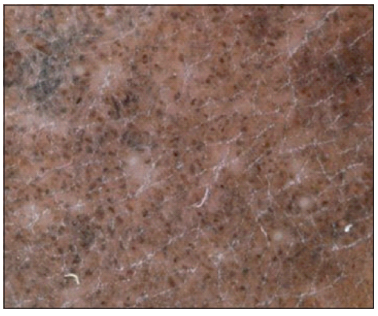
számos egyéb fontos jellemző lehet figyelmeztető jel a vizsgáló orvos számára.
Krengel és munkatársai (1) a korábbi Ruíz-Maldonado-féle csoportosítást további fontos ismérvekkel bővítették. Az anyajegyek leírásakor a színbeli heterogenitáson és méretén túl fontos egyéb tulajdonságaira is figyelni. Fokozza a tumorrizikót, ha testszerte társuló, kisebb méretű congenitalis anyajegyek (korábbi elnevezése: szatellit naevusok) jelentkeznek az „eredeti" naevus környezetében, vagy ha axialis gerinc közeli az anyajegy elhelyezkedése, felszíne egyenetlen és hypetrichosis is kíséri (Tierfell-naevus), valamint ha az anyajegyben subcutan nodus jelentkezik.
Amennyiben fej-nyak vagy törzsi (gerinc feletti) lokalizációban óriás CMN észlelhető, nagyszámú kisebb CMN-val (szatellittel) társulva, neurocutan melanosis lehetőségére is gondolnunk kell. Ez a kórkép szerencsére ritka, de nagyon súlyos, neurológiai-bőrgyógyászati-onkológiai kihívást jelentő megbetegedés, melyben nemcsak a bőrön, de az idegrendszerben is melanocytaer léziók észlelhetők. Az óriás CMN-nál 2–45%-ban a háttérben neurocutan melanosis állhat.

Szerzett anyajegyek

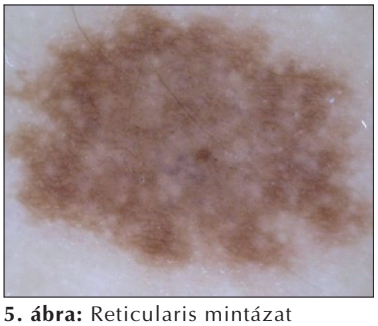
Az első életév után jelentkező, néhány mm-es (1–6 mm) anyajegyeket szerzett anyajegyeknek nevezzük. Epidemiológiáját tekintve az első évtized végén általában 5–10 anyajegy észlelhető egy afrikai vagy ázsiai gyermek bőrén, a kaukázusi fehér bőrű gyerekeken ez a szám 15–30-ra tehető. Serdülőkorban, a hormonális hatásoknak köszönhetően, az anyajegyek ugrásszerű szaporodása várható, évente 5–6 újabb anyajegy jelentkezhet a bőrön, de fel is szívódhat néhány. Felnőttkorban lassuló számbeli növekedés a jellemző, egészen 40–50 éves életkorig. Idősebb korban az anyajegyek lassan felszívódnak vagy fibroticusan átalakulnak.
A gyermekkori anyajegyeket, szemben a felnőttkorban jelentkező naevusokkal, a változékonyság jellemzi. Az ijesztő, sötéten pigmentált naevus idővel szelídülhet, jellemzően akár el is tűnhet a bőrfelszínről *(3. ábra)*. Több tanulmány is vizsgálta kiskamaszoknál az anyajegyek változását (2, 3). *Scope és mtsai* (3) 366 gyereket követtek 2–3 éven át, és azt tapasztalták, hogy legalább 1 anyajegy a gyermekek 28%-nál eltűnt a bőrfelszínről. *Kittler és mtsai* (4) a tinédzserkori anyajegyeket vizsgálva 1 év alatt azok 60%-os növekedését figyelték meg, szabálytalanság, riasztó változás jelei nélkül.
Dermatoszkópos vizsgálattal szerkezetüket tekintve *globularis (4. ábra)*, *reticularis (5. ábra)* és *vegyes típusú (6. ábra)* anyajegyeket különböztetünk meg. A globularis mintázat a congenitalis, valamint a gyermekkori szerzett anyajegyeknél fej, nyak és törzsi lokalizációban fordul el; reticularis rajzolatú anyajegyeket gyermekkorban főleg a végtagokon láthatunk, egyébként jellemzően a felnőttkori anyajegyek szerkezete is ilyen. Reticularis naevus széli globularis mintázattal pedig a növekvő, változó anyajegyek ismérve, 14–25 éves életkorra jellemző.



3. ábra: Acralis naevus, illetve 12 hónappal később



4. ábra: Globularis mintázat dermatoszkópos képe



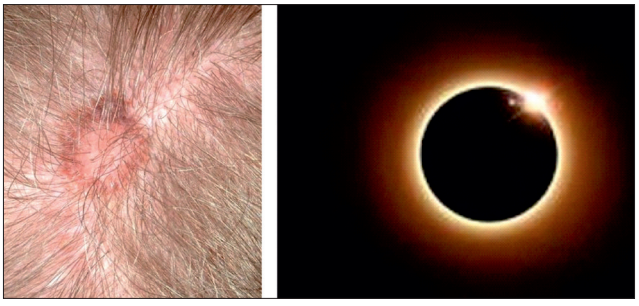
5. ábra: Reticularis mintázat dermatoszkópos képe

6. ábra: Növekedési fázisban lévő anyajegy dermatoszkópos képe

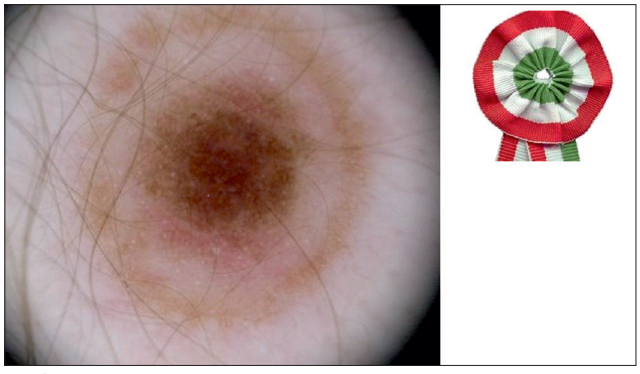
Lokalizációjuk miatt különleges anyajegyek

Hajas fejbőr anyajegyei

A hajas fejbőr területén már pubertáskor előtt nagyszámú anyajegy jelentkezése arra utal, hogy a későbbiekben sok új naevus kialakulása várható (ehhez hasonlóan kisgyermekkorban a glutealis tájon lévő anyajegyek nagy száma is előrevetíti az „anyajegyes" bőrt) (5, 6). A parietalis régióban, a vertexen gyakran találkozunk két tónusú, akár 6 mm-nél is nagyobb anyajeggyel (eclipse) *(7. ábra)*, kokárda *(8. ábra)*, tükörtojás *(9. ábra)*. Ha az anyajegy „furcsa" formájú, de szimmetrikus, teendőt nem igényel, gyakran lassú felszívódása várható. Hasonló anyajegyek előfordulhatnak a törzsön is (lásd lent: Clark-naevus), ezek azonban már fokozott figyelmet érdemelnek. Figyelemreméltó, hogy a hajas fejbőr kisebb-nagyobb congenitalis anyajegyei is, hasonlóan a szerzett naevusokhoz ebben a lokalizációban, 3–5 év alatt fakulást, halványodást mutatnak *(10. ábra)*.



7. ábra: Eclipse típusú anyajegy (eclipse – napfogyatkozás)



8. ábra: Kokárda formájú anyajegy a hajas fejbőrön

9. ábra: Tükörtojás naevus serdülőkorú gyermek hátán

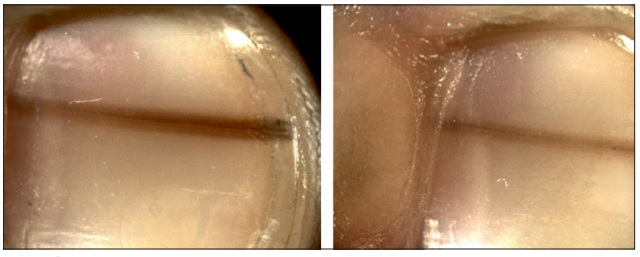
10. ábra: Hajas fejbőr congenitalis anyajegye, illetve 6 hónappal később

Genitalis régió anyajegyei

A 2 éves életkor előtt jelentkező genitalis naevusoknak gyakran papillomatosus jellege van, hasonlóan a felnőttekben jelentkező genitalis naevushoz, az egyéb lokalizációjú naevusokhoz képest sötétebb a pigmentációjuk, szabálytalan az alakjuk, ami aggodalomra adhat okot; amennyiben gyors változást az anyajegy nem mutat, az agresszív beavatkozás kerülendő, ugyanis ijesztő küllemük ellenére általában békés természetűek.

Melanonychia longitudinalis

Elsősorban sötétebb bőrű (pl. afroamerikai) személyeknél jelentkezik a körömlemezen lineáris rajzolatot mutató barna pigmentáció, mely a körömvégtől a matrixig terjed. A kaukázusi rasszban még felnőttekben is csak ritkán fordul elő, gyermekkorban csak elvétve (7), malignizálódás (köröm matrix melanoma) csak kivételesen. Nyomon követése szükséges, de a gyermekkori forma idővel szelídül. *(11. ábra)*.



11. ábra: Melanonychia longitudinalis, illetve 8 hónappal később

Acralis naevus

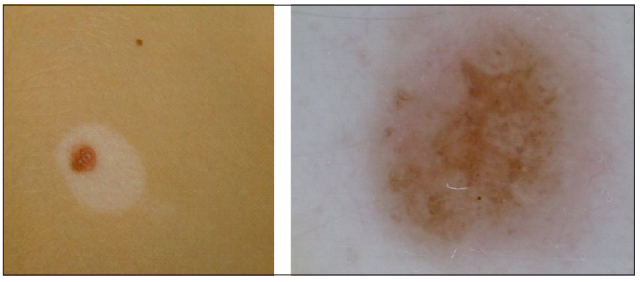
Az acralis naevust gyermekkorban is fibrillaris vagy reticularis rajzolat jellemzi. Az acralis congenitalis naevusok gyermekkorban 7 mm-nél is nagyobbak lehetnek, ami még nem jelent feltétlenül műtéti indikációt.(8) Nyomon követés javasolt *(12. ábra)*.

12. ábra: Nagy 9x6mm-es acralis naevus és dermatoszkópos képe

Viselkedésük miatt különleges anyajegyek

Halo naevus (Sutton-naevus)

Gyermek- és serdülőkorban gyakran észlelhetünk halo naevust. Az anyajegy addig normális környezetében 1–5 mm-es hipo- vagy depigmentált gyűrű (udvar) jelentkezik. Leggyakrabban a háton, mellkason, compound és intradermalis anyajegy esetében *(13. ábra)*, de ritkábban congenitalis naevus körül is kialakulhat *(14. ábra)*. Lassan, évek alatt az anyajegy felszívódhat, és/vagy a halo sáv repigmentálódik. Gyakran vitiligóval társulva is előfordul. Amennyiben az anyajegy a halo területben homogén, nyugodt, műtéti beavatkozást nem igényel.



13. ábra: Halo naevus és dermatoszkópos képe – homogén pigmentáció

14. ábra: Congenitalis naevus körül kialakult halo sáv

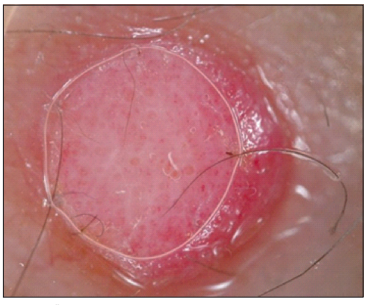
Meyerson-fehomén/ halo dermatitis

A halo dermatitis ritkán jelentkező gyulladásos reakció, mely körülírtan egy anyajegy felszínét érinti. Szerzett és congenitalis naevust egyaránt érinthet. Lokális kortikoszteroid kezelés mellett csak lassan szűnik a gyulladás. Malignizálódás nem jellemző, azonban mindig elhúzódó a gyulladás. Kellemetlen lokalizáció esetén (pl. térd) *in toto* sebészi excisio mérlegelendő.

Spitz-naevus

A melanocytás naevus speciális formája a klasszikus Spitz-naevus, mely főleg gyermek- és serdülőkorban gyakori, elsősorban az arcon észlelhető. A Spitz-naevus mindig hirtelen alakul ki, vörösesrózsaszínű, a bőrből előemelkedő. Többnyire pyogen granuloma, vírusos szemölcs, dermatofibroma diagnózisokkal kerül eltávolításra. Szövettanilag orsó-, illetve epitheloid sejtekből áll, benignus változás. Közönséges, illetve a congenitalis anyajegyeknél is nagyobb arányban észleltek szövettani feldolgozásuk során sejtatípiát, ezért fontos a szövettani leírás figyelmes tanulmányozása és a beteg nyomon követése (9, 10).

A Spitz-naevusok megítélése vitatott, típusos klinikai megjelenésű Spitz-naevus szoros követése szükséges, azonban nagyméretű, nodularis jellegű, változást mutató, vérzékeny, exulcerálódó naevus esetében azonnali komplett sebészi eltávolítás és szövettani vizsgálat szükséges. A szövettani eredménytől függően akár évekig tartó nyomon követés *(15. ábra)*. Kisgyermekkorban a melanoma kialakulásának rizikója ennél a homogén, rózsaszínű csomóként jelentkező anyajegynél a legvalószínűbb.



15. ábra: Spitz naevus dermatoszkópos képe

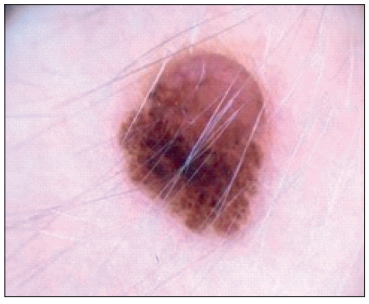
Pigmentált Spitz- (Reed-) naevus

Hirtelen jelentkező, sötétbarnás-fekete naevus. Dermatoszkópos képe jellegzetes, csillagrobbanásra emlékeztető. Ahogy a nevében is szerepel, spitzoid viselkedése a közönséges anyajegyeknél „agresszívebb”, fokozott megfigyelést igényel.

Clark-naevus – atípusos anyajegyek – dysplasticus naevus

A szabálytalan klinikai megjelenésű, dermatoszkópos vizsgálattal egyenetlen szerkezetű és szövettanú szerzett anyajegyeket Clark-naevusoknak nevezzük. Jellemzően pubertáskortól szaporodnak a bőrön. Alakjukat tekintve tükörtojás (széli részen halványabb pigmentsáv), kokárda vagy eclipse (széli részen sötétebben pigmentált sáv) típusai ismertek (lásd hajas fejbőr anyajegyei pubertáskor előtt, *6., 7., 8. ábra*), vagy homogén naevusban jelentkezik szabálytalanság. Elsősorban napfénynek kitett helyen jelentkeznek a Clark-naevusok, de gyakran a háton és a glutealis régióban is látunk. Szoros ellenőrzés szükséges, mert a melanoma malignum prekurzora lehet. Amennyiben az anyajegy a klasszikus ABCDE szabály szerint „nyugtalanító” képet mutat, vagy a korábbi vizsgálat eredményéhez vagy a fotódokumentációhoz viszonyítva változást tapasztalunk, a sebészeti excisio és szövettani vizsgálat indokolt. (11) Az anyajegyek szerkezetének tanulmányozására nélkülözhetetlen

eszköz a dermatoszkóp, alkalmazása bőrgyógyászati rendelőben alapkövetelmény. Anyajegyek dermatoszkópos vizsgálata során a klasszikus ABCDE szabály az irányadó *(16. ábra)*.



16. ábra: Atípusos naevus

Melanoma malignum

A gyermekkori melanomás esetek congenitalis, gyermekkori (prepubertáskori) és fiatal felnőttkori *(17. ábra)* csoportba sorolhatók. A melanoma incidenciája évről-évre növekszik, hazánkban az előfordulási gyakorisága az elmúlt évtizedben megkétszereződött. A melanoma malignum (MM) gyermekkori előfordulása szerencsére nagyon ritka (az összes regisztrált eset kevesebb, mint 1%-a), gyakorisága 10 éves életkorig nem változik. Tinédzserkorban az előfordulási arány az elmúlt három évtizedben nőtt, főleg a szoláriumot használó lányok körében (12). A pubertást követően a MM kialakulásában jelentős szerepet játszik bőrtípus és a különböző exogén okok, pl. napozás, szolárium használata, a prepubertáskorban a genetikai háttér a legfőbb rizikófaktor.

17. ábra: Melanoma malignum klinikai képe felnőtt férfi törzsén

A kisgyermekkori MM előszeretettel amelanoticus vagy spitzoid jelleget ölt. Átalában bőrszínű, rózsaszínű, vagy vörös nodularis formában jelentkezik. Az esetek nagy részében 6 mm-nél kisebb, homogén színű, vérzékeny. Klinikai megjelenése miatt sok esetben verruca vulgaris vagy pyogen granuloma diagnózissal kerül eltávolításra, és csak a szövettani vizsgálat során derül fény a malignitásra. A malignus melanomával diagnosztizált betegek kezelése dermatoonkológiai feladat. A kezelési terv felállítása minden esetben egyénre szabottan történik, onkoteam döntése alapján.

1. táblázat: Módosítot ABCDE szabály

	Kisgyermekkor	Tinédzser-felnőttkor
A	amelanoticus	aszimmetrikus
B	vérzékeny csomó (bump, bleeding)	szabálytalan szél (border)
C	rózsaszín (color uniform)	colorful: barna, szürke, vörös, fehér árnyalatai
D	*de novo* (hirtelen jelentkező)	6 mm feletti
E	evolúció	evolúció (változás, növekedés)
F	félelem/aggály	félelem/aggály

Más-más ellenőrzési szabály vonatkozik a pubertáskor előtt és az azt követően jelentkező anyajegyekre. Kisgyermekkorban a melanoma spitzoid jellege miatt anyajegyek vizsgálatakor a módosított ABCDE szabály, míg serdülőkortól a klasszikus pontozási rendszer a mérvadó *(1. táblázat)*.

Minden emberre jellemző egy „egyéni anyajegytípus", ami azt jelenti, hogy legtöbb anyajegyének színe, formája, jellege hasonló. Melanoma szűrésekor a „kakukktojásokra", a sok-sok anyajegy között az eltérőre kell fokozottan figyelnünk, ezért hangsúlyozni kell, hogy minden esetben a teljes testfelszínt vizsgáljuk. MM az esetek több mint felében nem régi anyajegyből indul, hanem *de novo* jelentkezik a bőrön. Emiatt további segítség az évi 3–4 alkalommal végzett önvizsgálat. Ha ismerjük anyajegyeinket, minden új és gyanús változás könnyebben azonosítható.

Akinek nagyszámú (50 feletti) anyajegye, esetleg atípusos anyajegye van, vagy családjában melanoma előfordult, bőrük, hajuk, szemük színe világos tónusú, életmódjuk, munkájuk miatt fokozott fényterhelésnek vannak kitéve, vagy betegség, kezelés miatt immunvédekezésük gyengült, MM szempontjából fokozott rizikójúnak kell tartani. Esetükben az egyébként serdülőkortól évenként javasolt szűrővizsgálatra 3-6 havonta is szükség lehet. Gondozásukat a videodermatoszkópos képrögzítés nagyban segíti (13, 14).

Summary

Moles in childhood

Agnes Csitos; Bethesda Children's Hospital, Budapest

A new, or a possibly existing but changing mole observed on the skin surface in early childhood or adolescence can be a cause for concern for parents and also for caregivers. In order to avoid unnecessary alarm and excess interventions, we must also be aware of the main characteristics of childhood moles, their behavior and the changes that call for intervention. This overview article collects 15 years of experience and publications by describing the types, evolution, localization characteristics of moles, and phenotypic markers of suspected formulas for childhood – adult melanoma.

KEYWORDS nevus, congenital, acquired, childhood

Irodalom

1. Krengel S, Scope A, Dusza SW, et al. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol. 2013; 68:441-51.
2. Siskind V, Darlington S, Green L, Green A. Evolution of melanocytic nevi on the faces and necks of adolescents: a 4 y longitudinal study. J Invest Dermatol. 2002; 118:500-504.
3. Scope A, Dusza SW, Marghoob AA, et al. Clinical and dermoscopic stability and volatility of melanocytic nevi in a population-based cohort of children in Framingham school system. J Invest Dermatol. 2011; 131:1615-21.
4. Kittler et al. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. Arch Dermatol 2000; 136:316-20. PMID: 10724192.
5. De Giorgi V, Sestini S, Grazzini M, et al. Prevalence and istribution of melanocytic naevi on the scalp: a prospective study. Br J Dermatol. 2010; 162:345-9.
6. Tcheung WJ, Bellet JS, Prose NS, Cyr DD, Nelson KC. Clinical and dermoscopic features of 88 scalp naevi in 39 children. Br J Dermatol. 2011; 165:137-43.
7. Világos E, Vászegi D, Harangi F. Melanonychia striata gyermekkorban. Gyermekgyógyászat 2022; 73:10-11.
8. Chuah SY, Tsilika K, Chiaverini C, et al. Dermoscopic features of congenital acral melanocytic nevi in children: a prospective comparative and follow-up study. Br J Dermatol. 2015; 172:88-93.
9. Gelbard SN et al, Management of Spitz nevi: a survey of dermatologists in the United States. J Am Acad Dermatology 2002; 47: 224-30.
10. Brunetti B, Nino M. Spitz-naevus: a proposal for management. J Eur Acad Dermatil Venereol. 2005; 19:391-3.
11. Levy R, Lara-Corrales I. Melanocytic nevi in children: a review. Pediatr Ann. 2016; 1:45.
12. Bagnoni G, Fidanzi C, et al. Melanoma in children, adolescents and young adults: anatomo-clinical features and prognostic study on 426 cases Pediatr Surg Int. 2019; 35:159-65.
13. Szalai Zs. Gyermekbőrgyógyászat, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2020; 2007-9.
14. Schaffer JV et al, Update on melanocytic nevi in children, Clin Dermatol, 2015; 33:368-86.

Útravaló tudnivaló

- A veleszületett anyajegyek esetében a kicsi és közepes méretűek melanoma szempontjából nem jelentenek veszélyt, szoros ellenőrzésük szükségtelen.
- A nagy és óriás congenitalis anyajegyek esetében a centrálisan jelentkező subcutan nodusok kialakulása fokozott figyelmet érdemel.
- Kisgyermekkorban a hirtelen kialakuló, jellegtelen, rózsaszínű, vérzékeny naevusok is fokozott figyelmet érdemelnek (spitzoid léziók).
- Pubertáskortól az anyajegyek számbeli növekedése várható a hormonális változások miatt, az évenkénti szűrővizsgálat ajánlott.
- A műtéti beavatkozások minden esetben alapos mérlegelést igényelnek. Fotodermatoszkópos státuszrögzítéssel és szorosabb nyomon követéssel a felesleges beavatkozások elkerülhetők.
- A változást mutató, furcsa, dysplasiás, az irritációnak kitett lokalizációjú, az érzékeny, gyulladásos jeleket mutató naevus szakorvosi konzultációt igényel, sebészi beavatkozás mérlegelendő.

Tesztkérdések

1. Hajas fejbőr jellegzetes anyajegyének jellemzői, kivéve:
a) kokárda
b) eclipse
c) acralis
d) tükörtojás

2. Kisgyermekkorban az ABCDE szabály jellemzői a naevuson, egy jellemzőt kivéve:
a) amelanoticus
b) vérzékeny csomó (bump)
c) sokszínű
d) de novo

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Az alopecia areata kezelési lehetőségei gyermekkorban

Csernus Adriána Evelin dr.
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs (Igazgató: Gyulai Rolland dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Csernus Adriána Evelin dr.
7632 Pécs, Akác u. 1.
E-posta: csernus.adriana@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyermekkorban jelentkező, változatos lefolyású alopecia areata kezelésére jelenleg nincs nemzetközileg elfogadott algoritmus. Az enyhébb, lokalizált esetek többnyire jól reagálnak az első vonalban, helyileg alkalmazott potens kortikoszteroidokra, azonban a kiterjedt esetekben agresszívebb, másodvonalbeli, szisztémás kezelésre van szükség. Bár a súlyosan érintett (alopecia totalis (AT), alopecia universalis (AU)), vagy terápiarezisztens betegek egy részének a lokális vagy szisztémás immunmoduláló terápiák alkalmazása előnyös megoldás lehet, kevés hosszabb távon hatékony, jól tolerálható és biztonságos kezelési mód érhető el számukra. Legújabb klinikai vizsgálatok alapján a súlyosan érintett gyermekek számára is ígéretes terápiás lehetőségnek bizonyulnak a JAK inhibitorok.

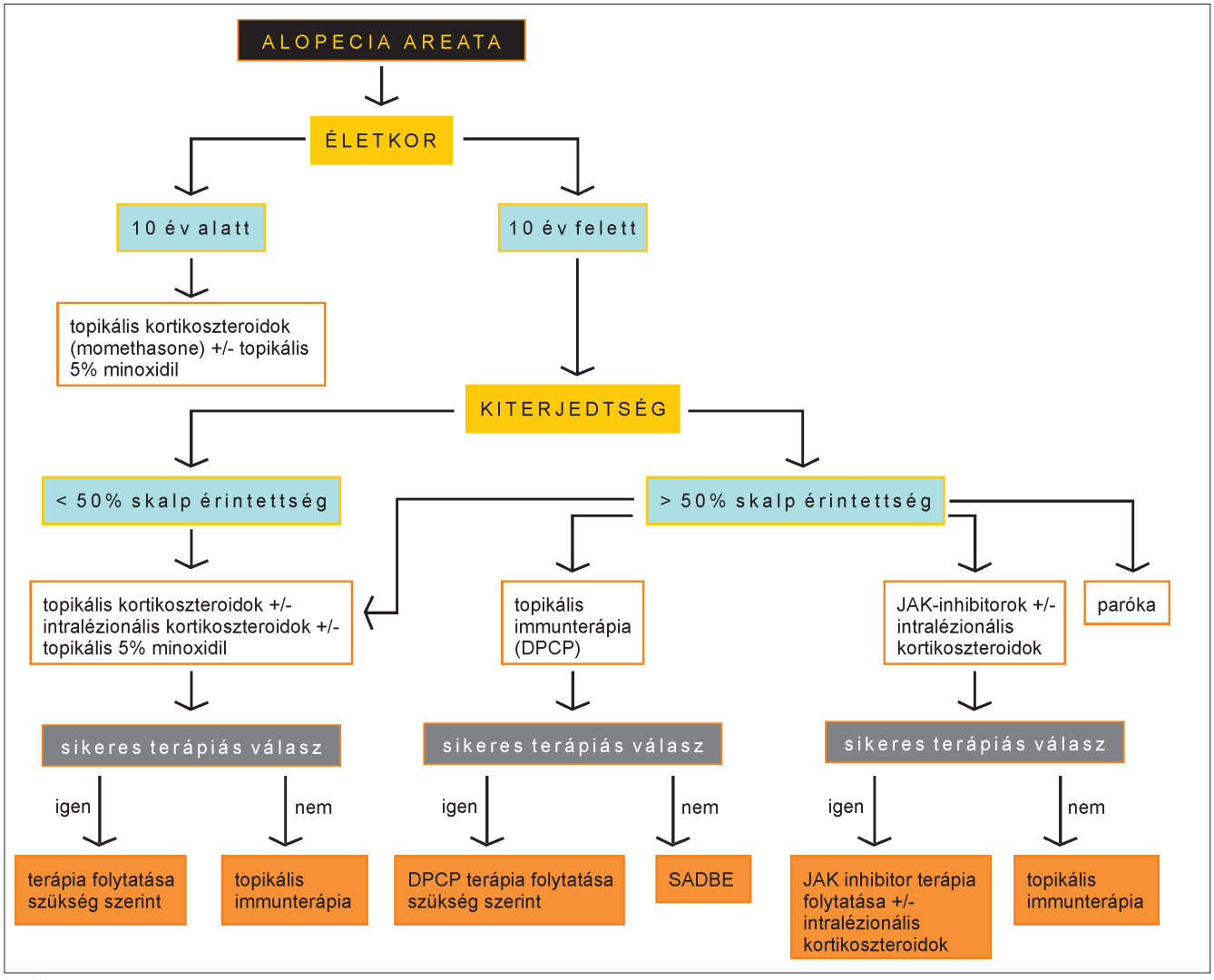
KULCSSZAVAK alopecia areata, terápia gyermekkorban

Bevezetés

A gyermekkori hajhullás hátterében számos ok állhat. Lehet congenitalis vagy akvirált, izolált tünet vagy szisztémás betegség részjelensége, illetve megkülönböztetünk hegesedéssel járó vagy nem hegesedő hajhullástípusokat is (1).
Az alopecia areata (AA) egy multifaktoriális, nem teljesen ismert etiológiájú, a hajfolliculusokat érintő, hegesedéssel nem járó autoimmun megbetegedés, melynek élettartam incidenciája 2% (2). A klinikai megjelenési formáit, valamint lefolyását tekintve rendkívül heterogén kórkép gyermek- és felnőttkorban egyaránt megnyilvánulhat. Az újonnan diagnosztizált esetek 30–60%-a 20 éves kor előtt jelentkezik, többségében enyhe formában (a hajhullás a hajas fejbőr <50%-át érinti). Az esetek 50–80%-ában a hajhullás átmeneti, spontán hajvisszanövés jelentkezik 1 éven belül, azonban a későbbiek során ismét kiújulhat. Kezelés nélkül az AA esetek 55%-ában perzisztáló/relabáló, remittáló forma, 5–30%-ban AT, 5–15%-ban AU alakulhat ki (4-8). Az AT esetek 23%-a terápia rezisztens. Bár a betegség kimenetele nem megjósolható, az első epizód során észlelt kiterjedtség a legmeghatározóbb. Negatív prognosztikai faktor lehet többek között a korai életkorban jelentkező betegség, körömérintettség, a családi pozitív anamnézis, az atopiás dermatitis, valamint autoimmun betegségek együttes előfordulása (2, 6, 8). A gyermekkorban manifesztálódó kórkép jelentős bélyeget nyom a gyermekek pszichoszociális fejlődésre, mentális egészségre és életminőségre, mely a betegek és családtagjaik számára is súlyos lelki teherrel jár. Jelenleg nincs nemzetközileg elfogadott, egységes evidencián alapuló terápiás algoritmus a betegség kezelésére. További nehézséget jelent, hogy kevesebb számban állnak rendelkezésre reprezentatív irodalmi adatok a gyermekkori AA esetek kezelését illetően. Az egyes terápiás lehetőségek eredményeiről beszámoló klinikai vizsgálatok, esetközlések során alkalmazott terápiák hatékonyságát sokszor nehéz összevetni egymással, tekintettel a kórkép individuális megjelenési formáira, típusaira, annak különböző súlyossági fokára, valamint spontán remisszió előfordulása is gyakori lehet a betegség lefolyása során. Kevés megfelelően hatékony, jól tolerálható és biztonságos kezelési lehetőség érhető el az érintett gyermekbetegek részére, azonban a közelmúltban publikált klinikai vizsgálatokban a súlyosan érintett kiskorú betegek számára is ígéretes terápiás lehetőségnek bizonyulnak a JAK inhibitorok (9).

Terápiák

Az egyes földrajzi régiókban empirikus terápiás protokollok, javaslatok állnak rendelkezésre az AA kezelésére, melyek iránymutatóak lehetnek. A legtöbb esetben ezen guideline-ok a betegek életkora és a betegség kiterjedtsége alapján javasolják az al-



1. ábra: Az alopecia areata kezelésében alkalmazott empirikus terápiás algoritmus (16)

kalmazandó terápiát (2, 9-11) *(1. ábra)*. A betegség súlyosságának/kiterjedtségének kvantitatív meghatározására Olsen és Canfield féle Severity of Alopecia Tool (SALT) score-rendszer a leggyakrabban alkalmazott mód, mely a hajas fejbőrre lokalizált, teljes hajvesztésre vonatkozó, százalékos érték (12).

A legtöbb empirikus algoritmus a 10 éves kor alatti enyhébb esetekben, elsősorban a lokális kortikoszteroid terápiát preferálja. 10–12 éves kor felett a kiterjedtség függvényében, enyhébb esetekben (a hajas fejbőr érintettség <50%) elsőként szintén lokális terápiák alkalmazandók. Súlyos hajas fejbőr érintettség (>50%) vagy terápiarezisztens esetekben a legígéretesebb eredmények jelenleg lokális immunterápiával, valamint szisztémás JAK-gátló készítményekkel érhetők el (10, 11, 13-15). Ez utóbbi alkalmazását megelőzően hazánkban egyéb szisztémás, változó hatékonyságú, immunmoduláló gyógyszerek is alkalmazandók, melyek hatástalansága esetén van lehetőség a JAK inhibitorok „off label" adására.

Az eddigi irodalmi adatok alapján, a gyermekkori AA kezelésében a leghatékonyabb, az érintett betegek 44,7–93%-ában kielégítő mértékű terápiás eredménnyel járó lehetőségek, (az egyes készítmények vonatkozásában legalább 30 ismertetett beteg adatai alapján) a topikális, intralézionális és szisztémás kortikoszteroidok, kontakt immunterápia, cyclosporin A, metotrexát, topikális és szisztémás JAK-gátlók (tofacitinib vagy ruxolitinib) (7, 14-19). A továbbiakban ezeket a terápiás lehetőségeket részletesebben tárgyalom.

Lokális terápiák

Elsősorban az enyhe AA esetekben elsőként választandó kezelési formák, valamint adjuvánsan alkalmazható terápiás lehetőségek súlyos AA terápiájában (pl. szemöldök területére). Legfrissebb, összefoglaló irodalmi adatok alapján, gyermekkori AA helyi kezelésében a leghatékonyabbnak a topikális kortikoszteroidok valamint a kontakt immunterápia bizonyultak (8).

Topikális kortikoszteroidok (hab, krém, oldat)

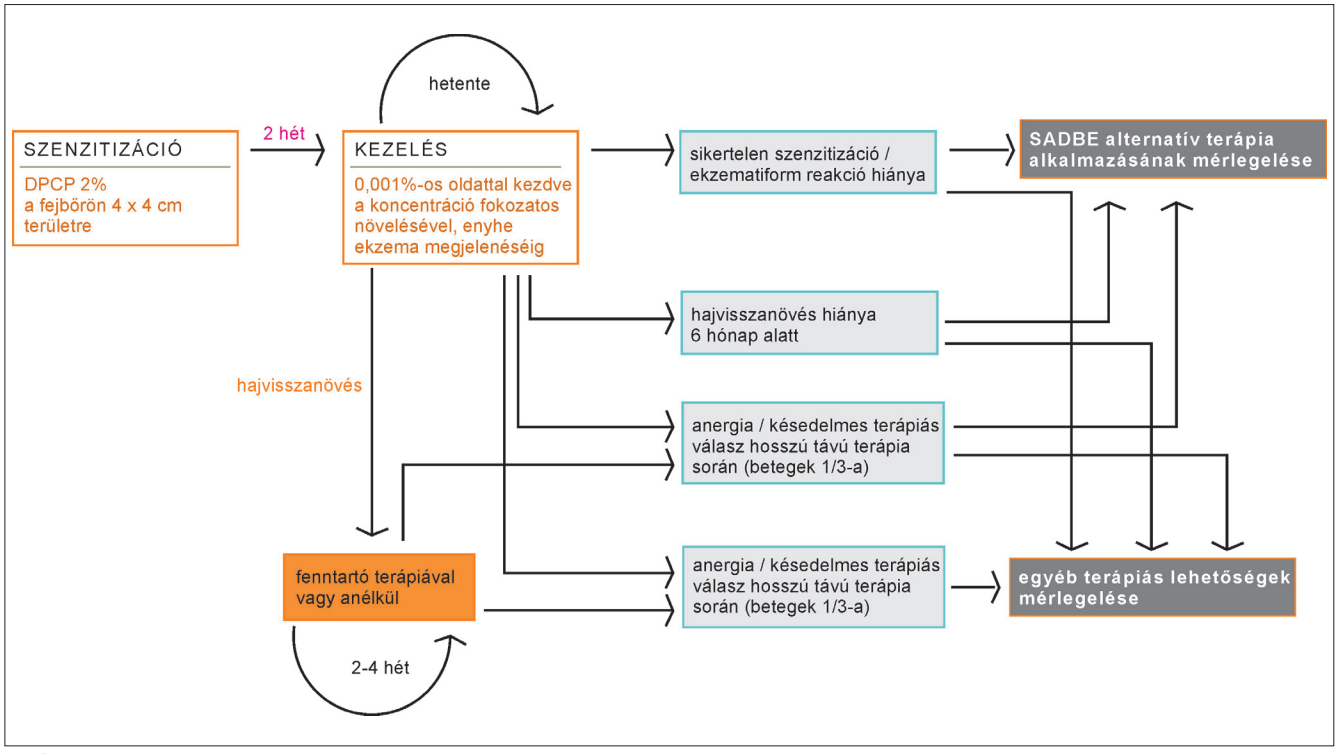
Gyermekpopulációban végzett klinikai vizsgálatok korlátozott számban érhetők el. Főként enyhe, valamint <1 éve fennálló betegség eseteiben érhetők el jó eredmények, potens / szuperpotens szteroidokkal. 34 fős középsúlyos, súlyos felnőttkorú beteg randomizált, placebokontrollált vizsgálatában 0,05% clobetasol-propionate hab alkalmazásával, 12 hét alatt az érintett területek 89%-ban észleltek hajvisszanövést, szemben a placebóval kezelt területeken (11%) (20). Egy gyermekeket involváló vizsgálatban magas potenciájú kortikoszteroid krém alkalmazása szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult az alacsonyabb hatáserősségű hydrocortison készítménnyel összehasonlítva (96,4%-os vs. 4,6%-os javulás). A vizsgálat során 0,05%-os clobethasol propionate vagy 1%-os hydrocortison krémet alkalmaztak naponta 2-szer, >10% mértékű alopeciás 41 gyermekeknél 6 hetes ciklusokban (17, 21).

A topikális potens kortikoszteroidok használata maximum 3 hónapig javasolt, a mellékhatások, bőratrophia elkerülése végett. Ezt követően alacsonyabb hatáserősségű 0,1% mometason furoate vagy 0,1%-os bethametason valerate oldat alkalmazását javasolják (5).

Fontos megjegyezni, hogy a kortikoszteroidtartalmú krémekkel szemben az occlusióban vagy intralézionálisan alkalmazott kortikoszteroidok (triamcinolone) hatékonyabbak, egy vizsgálatban (248 fő), >50%-os hatékonyságot értek el a betegek 82%-ánál intralézionális terápia során (22). Az intralezionális alkalmazás gyermekek részére nehezen tolerálható, fájdalmas beavatkozás, emiatt használatuk nem jön szóba. Mellékhatásként folliculitis, acneiform erupciók, reverzibilis bőratrophia, teleangiectasia, diszpigmentáció fordulhat elő (8, 21). A terápia elhagyásával relapszusra számítani kell (relapszusráta: 53%) (16). További vizsgálatok szükségesek a potens lokális kortikoszteroidok pontos alkalmazásának meghatározására (milyen gyakorisággal, meddig alkalmazandó), valamint összehasonlító vizsgálatokra van szükség kontakt immunterápiával, lokálisan alkalmazható JAK-gátlókkal.

Kontakt immunterápia

DPCP – diphenylcyclopropenone. A kontakt immunterápiát *Rosenberg* és *Drake* írta le először 1976-ban, majd alkalmazásának módját Happle és munkatársai ismertették 1983-ban (14, 23, 24) *(2. ábra)*. Lokális kortikoszteroid terápiára nem reagáló esetekben, valamint kiterjedt AA (>50% hajvesztés), AT, AU, ophiasis kezelésében a szisztémás terápia alkalmazása előtt, hatékony, jól tolerálható terápiás modalitás a DPCP terápia (25, 26) *(3. ábra)*. Elenyésző klinikai vizsgálat számol be a DPCP kezelés hatékonyságáról gyermekkori AA-ban. Eseteikben kielégítő mértékű (>75%) hajvisszanövés 11–33% közötti. Egy retrospektív, 108 fős AA gyermeket vizsgáló tanulmányban 13% és 11%-ban (6 és 12 hó) jelentkezett komplett hajvisszanövés (27). Metaanalitikus adatok alapján azonban



2. ábra: DPCP terápia alkalmazásának algoritmusa (16). (DPCP: diphenylcyclopropenone, SADBE: squaric acid dibutyl ester)

3. ábra: DPCP terápia alkalmazása, a hajvisszanövés alakulása 7 éves lánybetegnél. A beteg érzékenyégének megfelelően – 0,6%-os DPCP ecsetelő alkalmazása mellett; kezdetben (A), fél év múlva (B) és 1,5 év múlva (C). A beteg 2 éve tünetmentes (PTE Bőrklinika beteganyagából)

(45 study, 2227 felnőtt és gyermekkorú beteg) DPCP terápia során a betegek 65,4%-ban jelentkezett hajvisszanövés (AA 74,6%-ban, AT/AU 54,5%-ban), komplett eredmény 32,3%-ban (AA: 42,6%, AT/AU: 24,9%) (14). Említésre méltó, hogy egy vizsgálatban a betegek 30%-nál a terápia bevezetését követően 6 hónappal jelentkezett terápiás válasz, melynek alapján érdemes lehet a készítmény hosszabb távú alkalmazása a hajvisszanövés megindulásáig (28, 29). A maximális terápiás hatás elérésével, a kezelés gyakorisága csökkenthető (fenntartó terápia: hetente/kéthetente/ havonta 1-szer), majd elhagyható. Relapszusok jelentkezésekor az újból indított kezelés ismét hatékony lehet, mely azonban nem törvényszerű (25). Fenntartó terápia/fokozatos leépítés mellett 17,9–38,3%-os, anélkül 49–68,2% volt a relapszuskészség (14, 29, 30).

A DPCP kezelés tekintetében prognózist meghatározó tényező az első epizód során észlelt kiterjedtség, az alopecia fennállásának ideje, körömérintettség, továbbá atopiás anamnézis (14). AA-hoz képest AT/AU-ban kevésbé hatékony terápiás válasz érhető el (17–24,9%) (14, 28).

A DPCP oldat egyszerűen alkalmazható, jól tolerálható készítmény, a terápia során előforduló mellékhatások többnyire enyhék: átmeneti cervicalis/occipitalis lymphadenopathia, kontakt dermatitis, mely óvatos koncentrációemeléssel, betegedukációval minimalizálható. Ritka mellékhatás az urticaria, vitiligo, kozmetikailag zavaró hiper-/hipopigmentáció (23).

Lokális JAK-inhibitorok

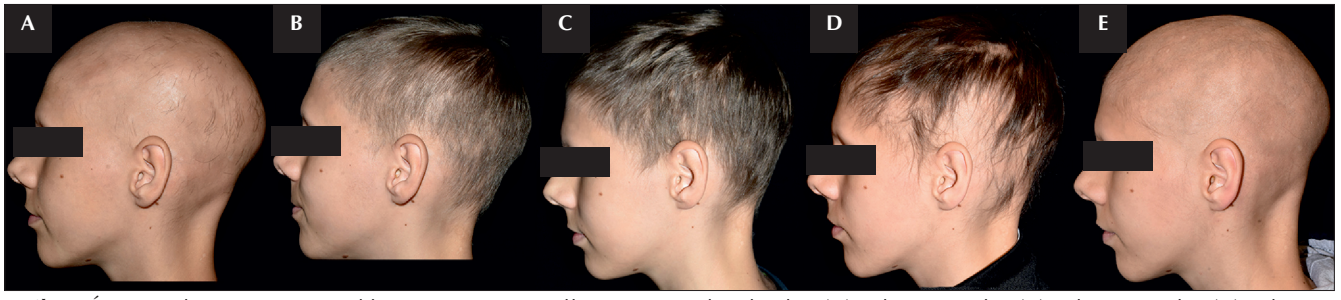
Gyermekkorban történő alkalmazásukról limitált számban érhetőek el irodalmi adatok. Súlyos esetekben, másodvonalban alkalmazva, 2%-os tofacitinib krém használatával 73%-ban (8/11 fő) jelentkezett hajvisszanövés, bár kozmetikailag elfogadható mértékben csupán 3 betegnél (32). Minimális mellékhatásokról számoltak be, mint enyhe labor eltérések, vagy helyi irritáció.

A terápiás válaszarány tekintetében a gyermek és a felnőtt populációban nem volt különbség, azonban a lokális JAK inhibitor terápia a szisztémás alkalmazáshoz képest kevésbé bizonyult hatékonynak súlyos esetekben (AT/AU) (15). Adjuváns kezelésként enyhe esetekben vagy szemöldök-, szempilla-érintettség esetén hatékony terápia lehet (33). Hazánkban jelenleg nincs forgalomban topikális JAK-gátló készítmény.

Egyéb lokális terápiákat illetően néhány esetközlés érhető el csupán az alábbi terápiák eredményes gyermekkori alkalmazásával kapcsolatban: (PUVA, cryotherapia), 5%-os minoxidil, 308 nm excimer lézer), topikális sildenafil, frakcionált szén-dioxid lézer, botulinum toxin (16). A betegség kezelésében a calcineurin inhibitorok hatástalannak bizonyultak, nem javasolt alkalmazásuk AA-ban (7, 8, 21) csakúgy, mint a narrow band UVB terápia sem (34).

Szisztémás terápiák

A konvencionális terápiák közül a szisztémás kortikoszteroid lökésterápiáról, valamint „off label" alkalmazható disease-modifying drugs (DMARD); ciklosporin-, azathioprin-, methotrexat



4. ábra: Átmeneti hajvisszanövés ciklosporin terápia mellett, a terápia kezdetekor (A), 2 hónap múlva (B), 4 hónap múlva (C), 5 hónap múlva (D), fél év múlva (E) (PTE Bőrklinika beteganyagából)

kezelésekről, illetve kombinációban történő adásuknak kedvező hatékonyságáról számoltak be irodalmi adatok, azonban alkalmazásuk során jelentkező mellékhatásaik miatt hosszú távú használatuk nem jön szóba, biztonságos alkalmazhatóságuk időtartama véges.

Szisztémás kortikoszteroid

Irodalmi adatok alapján monoterápiában a betegek 73%-ban (102/140 gyermek) értek el hajvisszanövést, azonban a többi terápiás modalitás közül kortikoszteroidok alkalmazását követően a legmagasabb, 63% (61/97) a betegség relapszus rátája (18). Orális, intravénás vagy intramuszkuláris formában történő adagolással, pulzus- (5 mg/kg vagy 1×300 mg/hó) vagy fenntartó per os prednisolon terápiával (0,5–2 mg/kg/nap vagy 5–10 mg/nap) és intravénás methylprednisolone pulzus terápiával (havonta, három napon át 8–30 mg/kg vagy havonta 1x500mg) értek el jó eredményt. Mellékhatások ritkán fordultak elő, inkább hosszú távú kezelés mellett; súlynövekedés, szteroid acne, izomfájdalom, fejfájás, hasi fájdalom, viselkedészavarok, Cushing-szindróma, magas szemnyomás, striák, dysmenorrhoea, pseudoachantosis nigricans, hypertrichosis (35).

Cyclosporin A

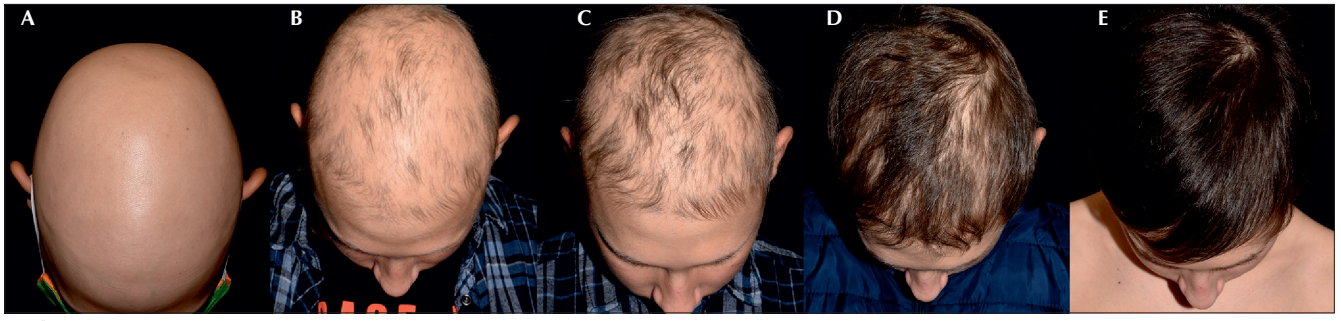
100–200 mg/nap vagy 5–7,5 mg/kg/nap dózisban alkalmazva hatékony kezelési lehetőség a cyclosporin A terápia gyermek és felnőttkori AA-ban monoterápiában (65–66%) vagy szisztémás glükokortikoidokkal (69,4–78%), valamint PUVA kezeléssel kombinálva (19, 36, 37) *(4. ábra)*. Mellékhatások előfordulása dózisdependens, hypertonia, hypertrichosis, fejfájás, gingiva-hyperplasia, vesetoxicitás fordulhat elő.

Metotrexat (MTX)

Gyermekkori AA-ban MTX-ot (2,5–25 mg/hét vagy 0,2mg/kg/nap) általában kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmaztak. Irodalmi adatok alapján felnőtteknél magasabb arányban értek el komplett hajvisszanövést a gyermekkori populációhoz képest (44,7% vs. 11,6%), bár a relapszus-ráta gyermekeknél szignifikánsan alacsonyabb volt (31,7% vs. 52%) (8). Biztonsággal alkalmazható, hatékony kezelési alternatíva lehet, többségében enyhe mellékhatások fordultak elő, mint pl. hányinger, hányás, hasi diszkomfort, kóros májfunkciós értékek, neutropenia, migrén, fogérzékenység (38).

Szisztémás JAK inhibitorok

Az elmúlt évtizedben, az AA pathogenesisének egyre részletesebb feltárásával új terápiás lehetőségek nyíltak a betegség kezelésére. JAK-gátlás 2014 óta alkalmazott terápiás modalitás az egyéb szisztémás terápiára rezisztens, súlyos AT/AU kezelésében (39) *(5. ábra)*. Az első generációs JAK-gátlók (tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib) hatékony és megbízható alkalmazásáról folyamatosan jelennek meg újabb és újabb ígéretes, a terápia ha-



5. ábra: Hajvisszanövés alakulása ruxolitinib terápia alkalmazása során a 13 éves betegnél; kezdetben (A), 2 hónap múlva (B), 3 hónap múlva (C), 4 hónap múlva (D), 9 hónap múlva (E) (PTE Bőrklinika beteganyagából)

tásosságát és biztonságosságát alátámasztó közlemények.
Felnőtt populációban, JAK inhibitorok alkalmazását összesítő metaanalízis alapján (30 study, 289 beteg) JAK-gátlók adásával összességében 72,4%-ban volt elérhető terápiás válasz (45,7%-ban kozmetikailag kielégítő mértékben, 21,4%-ban részleges hajvisszanövés) (15).
2022 júniusa óta FDA által elsőként engedélyezett terápiás modalitás a baricitinib alkalmazása ebben a diagnózisban súlyosan érintett felnőtt betegeknél. Klinikai vizsgálatban dózisdependens módon, 2 mg vagy 4 mg/nap alkalmazása mellett a betegek 17–35%-ában értek el adekvát hajvisszanövést (placebo karon: 3-5%) (40).
A JAK-gátlók gyermekkori alkalmazásáról jóval kevesebb irodalmi adat érhető el. AT/AU kezelésében már 4–5 éves kortól alkalmaztak szisztémás tofacitinib terápiát jó eredménnyel (41). Tofacitinib terápiával, 2×5–10 mg/nap dózisban alkalmazva 7–18 éves korosztályban 67,7–93%-ban értek el hajvisszanövést, mely az esetek több mint felében teljes vagy közel teljes mértékű volt (42-44). Tofacitinib és ruxolitinib terápia hatásosságát összegző metaanalízis alapján (346 beteg); 2×5 mg tofacitinib és 2×20 mg ruxolitinib terápia mellett a SALT 50 értéket a betegek 66%-a érte el. Bár a ruxolitinib terápiában részesülő csoport válaszaránya jobb volt a tofacitinib csoporthoz képest (79% vs. 62%), azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (45).
A JAK-gátló terápiára jól reagáló és rezisztens esetek között nem észleltek különbséget a vizsgált betegek kora, neme, betegség fennállásának időtartama, AA subtípusa, az alkalmazott JAK-gátló hatóanyaga és a kezelés időtartama tekintetében (15).
A JAK-gátlók leggyakoribb mellékhatásaik között szerepelnek az enyhe infekciók (felső légúti, uroinfekciók) (24,6%), lipidabnormalitások (11,8%), fejfájás (6,1%), emelkedett transzaminázértékek (1,6%), citopeniák, leukopenia (1,0%) valamint hypercholesterinaemia, herpes zoster, herpes simplex előfordulása gyakoribb (46, 47).
Egyéb JAK-gátló készítmények (brepocitinib, ritlecitinib, CTP 543) fázis II klinikai vizsgálat alatt állnak súlyos felnőttkori AA-ban (48, 49), azonban korlátozott számban érhetők el irodalmi adatok gyermekpopulációban, néhány esetközlés található csupán az alábbi készítmények hatékony alkalmazásáról: hydroxychloroquine, leflunomide, mesalazine, apremilast, dupilumab, ustekinumab, efalizumab, botulinum toxin (16).

Konklúzió

A gyermekkorban jelentkező, változatos lefolyású AA kezelésére jelenleg nincs nemzetközileg elfogadott algoritmus. Az enyhébb, lokalizált esetek többnyire jól reagálnak az első vonalban alkalmazott topikális potens kortikoszteroidokra, azonban a kiterjedt esetekben agresszívebb, másodvonalbeli szisztémás kezelésre van szükség. Bár a súlyosan érintett (AU, AT) vagy terápiarezisztens betegek egy részének a lokális vagy szisztémás immunmoduláló terápiák alkalmazása előnyös megoldás lehet, kevés hatékony, jól tolerálható és biztonságos kezelési mód érhető el számukra. Legújabb klinikai vizsgálatok alapján a súlyosan érintett gyermekek számára is ígéretes terápiás lehetőségnek bizonyulnak a JAK inhibitorok.
Az érintett gyermekek átfogó kezelésének elkerülhetetlen része a pszichoszociális gondozás, a gyermekek és családtagjaik életminőségének felmérése, a gyermekek önértékelésének, emocionális reakciójának, megküzdő mechanizmusainak segítése, irányítása. További klinikai vizsgálatok szükségesek nemzetközileg elfogadott terápiás guidelineok kidolgozásához.

Summary

Treatment options for alopecia areata in childhood
Adriana Evelin Csernus; University of Pécs Medical School, Department of Dermatology, Venerology and Oncodermatology Pécs, Hungary

There is currently no Food and Drug Administration (FDA) approved algorithm for the treatment of pediatric alopecia areata (AA), which manifests in a variety of settings. Mild, localised cases usually respond well to first-line topical potent corticosteroids, but extensive cases require more aggressive second-line systemic treatment. Although a proportion of severely affected (AU, AT) or therapy-resistant patients may benefit from topical or systemic immunomodulatory therapies, few long-term effective, well-tolerated and safe treatment options are available. Recent clinical studies suggest that JAK inhibitors are promising therapeutic options for severely affected children.

KEYWORDS alopecia areata , therapeutic options in childhood

Irodalom

1. Liwen X, Liu KX, Senna MM. A Practical Approach to the Diagnosis and Management of Hair Loss in Children and Adolescents. Frontiers in Medicine, 2017; 4(1):112
2. Lee HH, Gwillim E, Patel KR et al: Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis and universalis: a systematic review and meta analysis. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3):675-82.
3. Cranwell WC, Lai VWY, Photiou LT et al: Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. 2019; 50(2):163-70.
4. Wang E, Lee JS, Tang M. Current treatment strategies in pediatric alopecia areata. Indian J Dermatol. 2012; 57(6):459-65.
5. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata. Br J Derm. 2012; 166(5): 916–926.
6. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E et al: Alopecia areata update J Am Acad Derm 2010; 62(2):177-188.
7. Barton VR, Toussi A, Awasthi S, et al: Treatment of pediatric alopecia areata: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2021; 30:S0190-9622(21)00922-1.
8. Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM et al: Italian guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. 2019; 154(6): 609-23.
9. Hamilton CE, Craiglow BG. JAK Inhibitors for the Treatment of Pediatric Alopecia Areata. J Investig Dermatol Symp Proc. 2020; 20(1): S31-S36.
10. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L et al: Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(1):15-24.
11. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, et al: Alopecia areata - current understanding and management. JDDG. 2022; 20(1)59-90.
12. Olsen EA, Canfield D. SALT II: a new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss. J Am Acad Dermatol. 2016; 75:1268-70.
13. Liu LY, King BA. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents. J Investig Dermatol Symp Proc. 2018; 19(1):S18-S20.
14. Solam LS, Beom JK, Young BL et al: Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata; A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2018; 154(10): 1145-51.
15. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 33(5):850-856.
16. Waśkiel-Burnat A, Kołodziejak M, Sikora M, et al: Therapeutic management in paediatric alopecia areata: A systematic review. 2021; 35(6)1299-1308.
17. Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, et al: Clobetasol propionate, 0,05% vs hydrocortisone, 1% for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2014; 150(1)47-50.
18. Smith A, Trueb RM, Theiler M, et al: High relapse rates despite early intervention with intravenous methylprednisolone pulse therapy for severe childhood alopecia Areata. Pediatr Dermatol. 2015; 32:481–487.
19. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Efficacy and predictive factors of cyclosporine A in alopecia areata: a systematic review with meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2021; 26:1-9.
20. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, et al: Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006; 20(10):1243-7.
21. Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, et al: Consensus on the treatment of alopecia areata – Brazilian Society of Dermatology. Anais Brasileiros de Dermatologia 2020; 95(1)39-52.
22. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. Pediatr Dermatol 2002; 19:298–301.
23. Rosenberg EW, Drake L. In discussion of Dunaway DA. Alopecia areata. Arch Dermatol 1976; 112: 256.
24. Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. Acta Derm Venereol. 1983; 63(1):49-52.
25. Mahasaksiri T, Kositkuljorn C, Anuntrangsee T, et al: Application of Topical Immunotherapy in the Treatment of Alopecia Areata: A Review and Update. Drug Design, Development and Therapy. 2021; 15:1285–1298.
26. Meah N, Wall D, York K, et al: The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2020; 83(1):123-30.
27. Salsberg JM, Donovan J. The safety and efficacy of diphencyprone for the treatment of alopecia areata in children. Arch Dermatol. 2012; 148(9):1084–5.
28. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N et al: Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. Arch Dermatol. 2001; 137(8):1063-8.
29. El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Khella A et al: Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC. JEADV. 2010,24(3):264-9.
30. Choe SJ, Lee S, Lee H, et al: Efficacy of topical diphenylcyclopropenone maintenance treatment for patients with alopecia areata: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(1):205–207 e201.
31. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Contact urticaria during topical immunotherapy. Contact Dermatitis 1989; 21:196-7.
32. Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 1207–1209.
33. Craiglow BG. Topical tofacitinib solution for the treatment of alopecia areata affecting eyelashes. JAAD Case Rep. 2018; 4:988-989.
34. Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ et al: Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2011; 27(6):325-7.
35. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, et al: High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. Dermatology 2001; 202:230– 234.
36. Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A et al: Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2020; 10(3):387-399.
37. Park KY, Jang WS, Son IP, et al: Combination therapy with cyclosporine and psoralen plus ultraviolet a in the patients with severe alopecia areata: a retrospective study with a self-controlled design. Ann Dermatol. 2013; 25(1):12-6.
38. Phan K, Lee G, Fischer G. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis. Australas J Dermatol 2019; 61:119-24.
39. Craiglow BC, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. J Invest dermatol. 2014; 134:2988-90.
40. King B, Ohyama M, Kwon O: Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. N Engl J Med. 2022;386(18):1687-1699.
41. Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2019; 80:1164-6.
42. Jerjen R, Meah N, Trindade de Carvalho L, et al: Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: A retrospective study. Pediatr Dermatol. 2021; 38(1):103-8.
43. Kibbie J, Kines K, Norris D, et al: Oral tofacitinib for the treatment of alopecia areata in pediatric

patients. Pediatr Dermatol. 2022; 39(1):31-4.
44. Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:29-32.
45. Yu DA, Kim YE, Kwon O, et al: Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta- analysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021; 87(5):621-7.
46. Gilhar A, Keren A, Paus R: JAK inhibitors and alopecia areata. Lancet. 2019; 393(10169):318-319.
47. Guo L, Feng S, Sun B, et al: Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. JADV. 2020; 34(1):192-201.
48. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E et al: A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. J Am Acad Dermatol. 2021; 85(2):379-87.
49. King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, et al: Phase 2 Randomized, Dose-Ranging Trial of CTP-543, a Selective Janus Kinase Inhibitor, in Moderate to Severe Alopecia Areata. J Am Acad Dermatol. 2022; 29:S0190-9622(22)00537-0.

Útravaló tudnivaló

- Az AA betegek életkora és a hajhullás kiterjedtsége a legmeghatározóbb tényezők a terápiaválasztás során, empirikus terápiás algoritmusok lehetnek segítségünkre.
- Gyermekkori AA kezelésében legmagasabb szintű evidencia a potens kortikoszteroidokkal van.
- Klinikai vizsgálatok alapján a súlyosan érintett AA gyermekbetegek számára is ígéretes terápiás lehetőség a JAK-inhibitorok alkalmazása.

Tesztkérdések

1. Az alopecia areata kezelése során alkalmazható guideline-ok a következő főbb szempontot/(-okat) veszik figyelembe a terápiaválasztás során:
a) a családi anamnézis pozitivitása AA irányában
b) a beteg életkora, és a tünetek kiterjedése
c) köröm érintettség
d) a betegség fennállásának időtartama
e) mindegyik

2. A gyermekkori alopecia areata kezelésére igaz, kivéve:
a) Kiterjedt esetekben (>50% hajvesztés) szisztémás szteroidok alkalmazását követően a leggyakoribb a relapszus ráta.
b) Kiterjedt esetekben, első vonalban lokálisan az enyhébb potenciájú szteroidok is jó eredménnyel alkalmazhatók.
c) A DPCP oldat egyszerűen alkalmazható, jól tolerálható készítmény, a terápia során előforduló mellékhatások többnyire enyhék.
d) Szisztémás JAK-gátlók adásával mintegy 60–70%-ban érhető el hajvisszanövés különböző mértékben.
e) A JAK-gátló terápiára jól reagáló és rezisztens esetek között nem észleltek különbséget a vizsgált betegek kora, neme, betegség fennállásának időtartama, AA szubtípusa, az alkalmazott JAK-gátló hatóanyaga és a kezelés időtartama tekintetében.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Müller Veronika (főszerk.)

TÜDŐGYÓGYÁSZAT

Zsebkönyv vizsgára készülőknek

Rövid, fő kórképekre koncentráló, tömören felépített zsebkönyv a beteg melletti diagnosztikus és terápiás döntésekben kíván segítséget nyújtani. Ajánljuk minden orvostanhallgatónak, szakorvosjelöltnek, egészségügyi szakdolgozónak, más szakterületek orvosainak és szakorvosainak. A könyvet a tüdők kiemelten fontos szerepéről az emberi létezésben a következő angol mottóval ajánljuk a kollégáknak: NO AIR – NO LIFE.

Mérete: 125x200 mm ■ Terjedelme: 316 oldal ■ Ára: 3200 Ft

w w w . s e m m e l w e i s k i a d o . h u

GYERMEKGYÓGYÁSZAT 2023; 74. ÉVFOLYAM, 1. SZÁM

A súlyos acne korszerű kezelése gyermekkorban

Tajti Zsanett dr.[1,2], Csoma Zsanett Renáta dr.[1]

[1] SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (Igazgató: Kemény Lajos dr.)

[2] SZTE Szent-Györgyi Albert Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Tajti Zsanett dr.
6720 Szeged, Korányi fasor 6.
E-posta: tajti.zsanett@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az acne vulgaris a gyermek- és a serdülőkor egyik leggyakoribb gyulladásos bőrbetegsége. Klinikai megjelenése, differenciáldiagnózisa és szisztémás betegségekkel való kapcsolata az életkortól függően eltérő lehet. Nagyon fontos a súlyos acneformák korai felismerése és kezelése, ugyanis a későn indított, vagy nem adekvát kezelés miatt a gyulladásos folyamat kiterjedt hegek, maradványtünetek hátrahagyásával gyógyulhat, jelentős esztétikai és pszichoszociológiai problémákat okozva a pácienseknek.

KULCSSZAVAK acne, acne conglobata, acne fulminans, gyermekkori acne, retinoid, szteroid

Az acne vulgaris a pilosebaceus rendszer krónikus, gyulladásos, gyakran recidiváló betegsége, amely leggyakrabban a tinédzserkorban fordul elő; ebben a korcsoportban prevalenciája az utóbbi években 70%-ról 87%-ra emelkedett. Korábban a 12 éves kort tekintették a serdülőkori acne alsó életkori határának, azonban újabb vizsgálatok szerint előfordulása a 9–10 éves korosztályban is már 78% körül mozog. Pontosabb úgy fogalmazni, hogy a praeadolescens és adolescens forma közötti határ a menarche indulásától számítható (1).

Az acne és más acneszerű állapotok már újszülöttkorban megjelenhetnek, csecsemőknél vagy kisgyermekeknél is, azonban ezen kórformák mögött eltérő patomechanizmus áll. Ritkán előfordulhat, hogy az acne valamely szisztémás megbetegedéshez társul, emiatt fontos a különböző életkorban megjelenő acneiform bőrtünetek hátterében felmerülő betegségek ismerete, differenciáldiagnosztikája *(1. táblázat)*. Az alap- és a gyermekbőrgyógyászati ellátás során is szükség van a gyermek teljes fizikális vizsgálatára, a testsúly, a testmagasság, a növekedési görbe, lehetőség szerint a vérnyomás meghatározására, az acneiform bőrtünetek testtájak szerinti eloszlásának leírására, a korai szexuális érés vagy virilizáció jeleinek felismerésére.

A **neonatalis acne** során valódi comedók jelentkeznek az újszülöttek arcán, ez segít elkülöníteni a többi, papulopustulákkal járó acneiform bőrtünettől, mint a neonatalis cephalicus pustulosis (NCP) vagy a tranziens neonatalis pustularis melanosis. Ezen utóbbi kórképek patogenezisében a bőr normál flórájának tekinthető *Malassezia* speciesek kolonizációja játszik döntő szerepet.

Az **infantilis acne** során comedók és valódi gyulladásos bőrtünetek (papulák, pustulák, nodusok) dominálnak, de a neonatalis acnéhoz hasonlóan, ez is többnyire önmagától gyógyuló folyamat, és nincs hormonális eltérés a háttérben. Ennek ellenére fontos a gyermek alapos fizikális vizsgálata (testmagasság, súly, hirsutismus, clitoris-hypertrophia, emlők/testisek vizsgálata), és amennyiben szükséges, gyermek-endokrinológiai kivizsgálás és a csontkor meghatározása (javasolt vizsgálatok: FSH, LH, testoszteron, DHEAS mérése). A valódi csecsemőkori acne súlyosabb serdülőkori acnéra hajlamosíthat.

A **kisgyermekkori acne** ritka, ugyanis ebben az életkorban nincs szignifikáns mennyiségű nemi hormon termelés. Az arcon jelentkeznek comedók

Rövidítések

AB	antibiotikum
AF	acne fulminans
BPO	benzoil-peroxid
CAH	congenitalis adrenális hyperplasia
DHEAS	dehidroepiandroszteron-szulfát
FDA	Food and Drug Administration
FSH	folluculusstimuláló hormon
GI	gastrointestinalis
HS	hidradenitis suppurativa
LH	luteinizáló hormon
PCOS	polycystás ovarium szindróma

1. táblázat: Az acne megjelenési formái életkor szerint, differenciáldiagnózis

Acneforma	Megjelenése életkor szerint	Differenciáldiagnózis	Kezelés
Acne neonatorum	Születéstől 6 hetes korig, fiúkon gyakoribb	Neonatalis cephalicus pustulosis, tranziens neonatalis pustularis melanosis	Lokális dezinficiálás, súlyos esetben lokális 2%-os ketokonazol
Acne infantum	6 hét – 1 év, fiúkon gyakoribb	Milia, miliaria rubra, eosinophil cephalicus pustulosis	Dermokozmetikumok, lokális BPO, lokális clindamycin vagy erythromycin
Kisgyermekkori acne	1–7 év	Mellékvese-daganatok, CAH Cushing-szindróma, gonáddaganatok, PCOS, adrenarche praecox, pubarche praecox	Hormonális okok felderítése!
Preadolescens acne	7–12 év, vagy lányoknál menarche után	Acne venenata, adenoma sebaceum, szteroid indukálta acne, vírusos szemölcsök (molluscum contagiosum, verruca vulgaris), CAH, PCOS, milia, periorális dermatitis, syringoma	Fizikális vizsgálat és androgén túlműködés jeleinek felderítése! Kezelése enyhe tünetek esetén megegyezik az adolescens acne során leírtakkal.
Adolescens acne	12–19 éves kor között	Demodex folliculitis, Gram-negatív folliculitis, keratosis pilaris, Malassezia folliculitis, papularis sarcoidosis, periorális dermatitis, pseudofolliculitis barbae, tinea faciei	Enyhe formában: Helyi kezelés: - BPO - helyi retinoid (adapalene) Helyi kombinált kezelés: - BPO + AB (clindamycin) - retinoid + BPO - retinoid + AB + BPO

CAH: congenitalis adrenális hyperplasia, PCOS: polycystás ovarium szindróma, BPO: benzoil-peroxid, AB: antibiotikum

és gyulladásos léziók, minden esetben gondolni kell endokrinológiai rendellenesség fennállására.

A **praeadolescens acne** gyakran a pubertás első hírnöke, jellemzően a homlokon és az arc ún. T-zónájában láthatunk comedókat kevés gyulladásos tünet mellett. Ebben a korcsoportban az anamnézis felvétel és a fizikális vizsgálat a legfontosabb, további kivizsgálás androgén túlműködés gyanúja esetén merül fel. Amennyiben súlyos az acne, polycystás ovarium szindróma vagy egyéb androgén rendellenesség fennállására is gondolnunk kell.

Az **adolescens acne** a leggyakoribb gyermekkori gyulladásos bőrbetegség. Patogenezisében az alábbi tényezők játszanak szerepet:

1. a faggyútermelés fokozódása a megnövekedett androgén hormonhatás miatt,
2. a pilosebaceus kivezetőcsövek fokozott elszarusodása,
3. a kóros bőrflóra kolonizáció *(Propionibacterium acnes)*, valamint
4. a következményes immunválasz és gyulladásos reakció.

Klinikai megjelenési formái a domináns morfológiai jegyek szerint csoportosíthatók:

- comedogen acne (acne comedonica): nyitott vagy zárt comedók (fekete vagy fehér comedók), nincs jelen gyulladás, 5 mm-nél kisebb papulák,
- gyulladásos jelenségekkel járó acne (acne papulopustulosa, acne nodulocystica, acne conglobata): erythemás papulák, pustulák, nodusok vagy cysticus csomók,
- kevert forma: mindkét típus jellegzetességei megfigyelhetők.

Súlyossága szerint 4 klinikai típust különböztetünk meg:

I. fokozatú (enyhe): comedogen acne,
II. fokozatú (közepes): enyhe-közepesen súlyos papulopustulosus acne,

III. fokozatú (közepesen súlyos): súlyos papulopustulosus acne/mérsékelt nodularis acne,
IV. fokozatú (súlyos): nodularis acne/acne conglobata.

A betegség súlyossága az anatómiai kiterjedés és a hegesedés mértéke szerint is módosítandó. Az enyhe és mérséklet acne általában maradványtünetek nélkül gyógyul, a súlyos gyulladásos acne azonban jelentős hegek kialakulásához vezethet, illetve tartós erythema is előfordulhat. Sötétebb bőrön gyakoribb a postinflammatoros hiperpigmentáció (PIH) visszamaradása.

Az acne kezelési alapelvei

A terápia alapköve az időben elkezdett, adekvát kezelés, amely a betegség súlyosságát, a léziók elhelyezkedését, kiterjedését, a beteg kórtörténetét és compliancét is figyelembe veszi. Célja az életkornak megfelelő patogén faktorok kezelése, a faggyútermelés csökkentése, a microcomedók képződésének megakadályozása, a *P. acne* kolonizáció és a gyulladás csökkentése a hegesedés megelőzésének érdekében. A gyermekkori acne kezelésében a legkevésbé agresszív, hatékony kezelési módra kell törekedni, miközben kerülni kell azon terápiás módozatokat, amelyek elősegítik a bakteriális rezisztencia kialakulását (1) *(2. táblázat)*.

Az enyhébb esetekben **helyi készítmények** indítása ajánlott, azonban középsúlyos és súlyos acne kapcsán már az első vizit alkalmával szükséges lehet a szisztémás kezelés bevezetése a helyi kezelés mellett, kombinációban. Nagyon fontos a beteg és szüleinek részletes felvilágosítása, a szisztémás kezelésekkel kapcsolatos aggályok eloszlatása, mindez nagyban befolyásolja a terápia sikerességét (8).
A helyi kezelési lehetőségek közül kiemelendő a **benzoil-peroxid** (BP), amely az enyhe acne kezelésében hatékony és biztonságos alternatíva. Akár monoterápiaként vagy helyi kombinációs készítményekben is használható enyhe vagy bármilyen típusú és súlyosságú acne kezelésére. A BP minimálisra csökkentheti a *P. acne* antibiotikum-rezisztenciájának kialakulását, ha helyi vagy szisztémás antibiotikumokkal együtt alkalmazzuk (1, 14).
A **helyi retinoidok** rutinszerűen használt készítmények monoterápiaként és helyi kombinációs termékekben az acne vulgaris enyhe és középsúlyos formáiban. Magyarországon az adapalen érhető el kombinációs készítményben benzoil-peroxiddal kombinálva, az FDA ajánlása alapján 9 évnél idősebb gyermekek esetében alkalmazható. A leggyakoribb mellékhatásként említendő a bőr égő érzése, kipirosodása, szárazság és hámlás, mely másnaponta történő kezeléssel, valamint hidratáló krém együttes használata mellett mérsékelhető. Alkalmazása napi egyszer, este ajánlott (1, 14).
Az **antibiotikumok** alkalmazása helyi kezelésben (clindamycin), monoterápiában néhány hétnél tovább nem ajánlott, azonban az antibiotikum-re-

2. táblázat: Az acne kezelése stádiumbeosztásának megfelelően – European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 (9)

	I. fokozat	II. fokozat	III. fokozat	IV. fokozat
Erős ajánlás	-	Adapalene + BPO (f.k.) vagy BPO + clindamycin (f.k.)	Isotretinoin	Isotretinoin
Közepesen erős ajánlás	Helyi retinoid	Azelainsav vagy BPO vagy Helyi retinoid vagy Sziszt. AB + adapalene	Sziszt. AB + adapalene vagy Sziszt. AB + azelainsav vagy Sziszt AB + adapalene + BPO	Sziszt. AB + azelainsav vagy Sziszt. AB + adapalene + BPO
Alacsony erősségű ajánlás	Azelainsav vagy BPO	Kék fény vagy Cink p.o. vagy Sziszt. AB + azelainsav vagy Sziszt. AB + adapalene + BPO vagy Sziszt. AB + BPO	Sziszt. AB + BPO	Sziszt. AB + adapalene vagy Sziszt. AB + BPO
Alternatív lehetőség (nők)	-	-	Antiandrogén + lokális kezelés/sziszt. AB	Antiandrogén + sziszt. AB

f.k.: fix kombinációban, BPO: benzoil-peroxid, sziszt.: szisztémás, AB: antibiotikum

zisztencia elkerülhető BP-vel való kombinációs kezelésben. Helyi és szisztémás antibiotikumok együttes adása is kerülendő (14).
Az **azelainsav** egy másik lokális kezelési lehetőség, amelyről bebizonyosodott, hogy monoterápiában alkalmazva a nem gyulladásos és gyulladásos elváltozások ellen is ugyanolyan hatékony, mint a benzoil-peroxid és a clindamycin, emellett javítja a posztinflammatorikus hiperpigmentációt is. Megfelelő megoldás lehet az enyhe vagy közepes súlyosságú acne vulgarisban szenvedő betegek számára, akiknél a szisztémás kezelések alkalmazása ellenjavallt (12).

A **szisztémás kezelésben** három fő gyógyszercsoporttal rendelkezünk, melyek eltérő hatásmechanizmussal rendelkeznek. 1. antibiotikumok, 2. retinoid, 3. hormonális készítmények.
A **szisztémás antibiotikumok** *(3. táblázat)* a súlyos papulopustulosus és a közepesen súlyos nodularis acne, valamint a korábbi helyi kezelésre nem reagáló enyhébb kórformák kezelésére használatosak. Elsődleges szerepük nem a mikrobiális kolonizáció csökkentése, hanem alacsony dózisban kifejtett antiinflammatorikus és immunmoduláló hatás. 8 éves kor felett, első vonalban a tetracyclin-csoportba tartozó doxycyclin vagy a lymecyclin adása javasolt. Az ajánlások szerint adható még tetracyclin, másodvonalban pedig a makrolidok közül az erythtromycin és az azithromycin, esetleg a trimetroprim/sulfametoxazol kezelés. A terápiás válasz 4–8 hét után várható, a kezelés időtartama ne haladja meg a 3–6 hónapot. A kezelés mellett a májfunkció és a vesefunkció ellenőrzése szükséges (trimetroprim/sulfamethoxazol esetén vérkép is).
A **szisztémás isotretinoin** jelenleg a leghatékonyabb készítmény az acne kezelésében, ugyanis egyedülálló módon az acne patogenezisében szerepet játszó valamennyi kóroki tényezőt (a keratinocyták és a faggyúsejtek proliferációját, a fokozott faggyútermelést, a gyulladásos reakciót és a kóros baktériumflóra kialakulását) befolyásolják. A javasolt dózis 0,1–1 mg/kg/nap, étkezés közben, este alkalmazva. A gyógyszert alacsony dózisban célszerű bevezetni a gyulladásos tünetek fellángolásának elkerülése érdekében (pseudoacne fulminans). Súlyos gyulladás fennállása esetén a retinoid terápiát rövid ideig alacsony dózisú szteroid kezeléssel érdemes kiegészíteni (10). A hatás kialakulása fokozatos, általában 2–3 hét után jelentkeznek az első pozitív eredmények. A gyógyszer alapvetően jól tolerálható, biztonságos, azonban néhány mellékhatás jelentkezésére fel kell hívnunk a betegek figyelmét. Gyakori tünet a bőr- és a nyálkahártya-szárazság, igen lényeges a megfelelő fényvédelem. A gyógyszer teratogén hatású, ezért fogamzóképes korú lányok esetében fokozott elővigyázatossággal adható, megfelelő fogamzásgátló módszerek alkalmazása szükséges. Laboratóriumi vizsgálat elvégzése javasolt a kezelés indításakor és két hónappal később vagy a legmagasabb terápiás dózis elérésekor (11).

Acne conglobata (súlyos nodulocysticus acne)

Az acne conglobata vagy conglobált acne krónikus, progresszív gyulladásos betegség, amely főként felnőtt férfiakban fordul elő (átlagos életkor 20–25 év), de megjelenhet már serdülőkorban is. A betegek anamnézisében általában szerepel korábbi acne vulgaris. A fő elváltozások a csomók, bár gyakran több járatú comedók, papulák, pustulák, cysták, tályogok és szubkután disszekáló fistulák megjelenésével társul. Súlyos hegesedés

3. táblázat: A Magyarországon elérhető, gyermekkorban alkalmazható antibiotikumok (az ajánlásokban egyéb készítmények is megtalálhatók, de ezek vagy nem elérhetőek, vagy gyermekkori alkalmazásuk ellenjavallt)

Magyarországon elérhető antibiotikumok	Adagolás	Ajánlás	Mellékhatás
doxycyclin (Doxycyclin, Tenutan)	1 mg/kg/die 2 részletben; 50 mg 1 vagy 2 részletben max. 100 mg naponta	8 éves kor felett (>23 kg) maximum 3 hónap	GI panaszok, oesophagitis, fogelszíneződés, fotoszenzitivitás
lymecyclin (Tetralysal)	100–300 mg/nap 2 részletben	12 éves kor felett	Fotoszenzitivitás
tetracyclin (Tetracyclin)	25–50 mg/kg/nap 4 részletben	8 éves kor felett	GI panaszok, fog elszíneződés, pseudotumor cerebri
azithromycin (Azi Sandoz)	A hét 3 napján 500 mg/nap naponta 1x, 12 héten át	12 éves kor felett (szükség esetén 8 éves kor alatt adható)	GI tünetek, fejfájás, szédülés
trimetroprim/ sulfamethoxazol (Sumetrolim)	160–200 mg/ nap 2 részletben	12 éves kor felett (szükség esetén 8 éves kor alatt adható)	Csonvelő-szuppresszió, toxikus epidermalis necrolysis
amoxicillin	250 mg /nap két részletben	Várandósság esetén	GI panasz, cholestasis

jellemző. Az arc, a hát és a mellkas érintettsége mellett a glutealis régióban, a hason, a karokon és a combokon is kialakulhatnak gyulladásos léziók. Szisztémás tünetek és anaemia is kísérheti a gyulladásos folyamatot, endokrinológiai eltérés nem jellemző. A léziókból gyakran tenyészthetők koaguláz-pozitív Staphylococcusok és a β-hemolizáló Streptococcusok, de a pathogenesisben nincs egyértelmű szerepük. Esetenként hidradenitis suppurativával (HS) és a fejbőr disszekáló cellulitiszével (follicularis okklúziós triász) együttesen fordul elő (2), illetve axialis és/vagy perifériás ízületi gyulladás társulhat (3). A PAPA-szindrómának (pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata) nevezett autoszomális domináns autoinflammatoros kórkép részjelensége is lehet. A hagyományos acne ellenes terápia általában hatástalan (4). Igen lényeges az acne conglobata és az acne fulminans elkülönítése. Mindkét kórkép gyulladásos csomókkal jelentkezik a törzsön és az arcon, azonban a fő különbség az, hogy az előbbi multiplex comedókat és nem-gyulladásos cisztákat eredményez, míg az acne fulminans nem. Az acne conglobata hajlamosító tényezői közé tartoznak a pajzsmirigy-gyógyszerek használata, halogénezett aromás szénhidrogénekkel való érintkezés, valamint az androgének túlprodukciója (pl. androgéntermelő daganatok) és az anabolikus szteroidok szedése. Néhány betegnél XYY kariotípus igazolódott (5).

Acne fulminans (acne maligna, akut lázas kifekélyesedő acne conglobata)

Az elnevezés 1975-ből származik, *Plewig és Kligman* ekkor alkotta meg a kifejezést, utalva betegség jellegzetes hirtelen fellépésére és súlyosságára.

Az acne fulminans (AF) a gyulladásos acne ritka, rendkívül súlyos formája. Jellemzően korábban acne vulgaris miatt kezelés alatt álló fiatalokat (13–22 év) érint férfi túlsúllyal, az összes acnés beteg kb. 1%-át teszi ki a súlyos betegség. Hátterében több tényező állhat: genetikai eltérések (HLAcw6 allél szerepe), kóros immunológiai válasz (a *P. acnes* elleni III-as és/vagy IV. típusú túlérzékenységi reakciók szerepe, valamint γ-globulinok emelkedése és a C3-komplementer-szint csökkenése), gyógyszerhasználat (magas dózisú isotretinoin indukálta), hormonális eltérések (magas tesztoszteronszint) és a vírusfertőzések (paramyxovírus, morbillivírus). Gyakran önálló megbetegedésként jelentkezik, de megfigyelték együttes előfordulását egyéb genetikai megbetegedésekkel, például Marfan-szindrómával, késői-kezdetű CAH-val, autoimmun, autoinflammatorikus vagy egyéb gyulladásos betegségekkel [PAPA- (pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum, acne), PASH- (pyoderma gangraenosum, acne conglobata, hidradenitis suppurativa) és SAPHO- (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) szindróma, erythema nodosum, Crohn-betegség, colitis ulcerosa vagy Wegener-granulomatosis).

Klinikailag fájdalmas, pustulák, haemorrhagiás nodusok és fekélyek hirtelen megjelenésével jár, melyhez szisztémás tünetek társulhatnak: láz, rossz közérzet, fogyás, hepatosplenomegalia, polyarthritis és laboratóriumi eltérések. A tünetek leggyakrabban az arcon, a mellkas felső részén, a háton és a vállakon jelentkeznek, ritkán a léziók a combokat is érinthetik. Ízületi panaszok a sternum, clavicula, proximalis humerus, valamint a csípő- és bokaízületek területén jellemzőek (6, 13, 14).

Hagyományosan az AF-et a szisztémás érintettség jelenléte alapján az „acne fulminans" (AF-SS: acne fuminans with systemic symptoms) és az acne fulminans „sine fulminans" (AF-WOSS: acne fulminans without systemic symptoms) kategóriába sorolták, amikor nincs jelen szisztémás érintettség (6).

Négy klinikai változata ismert:

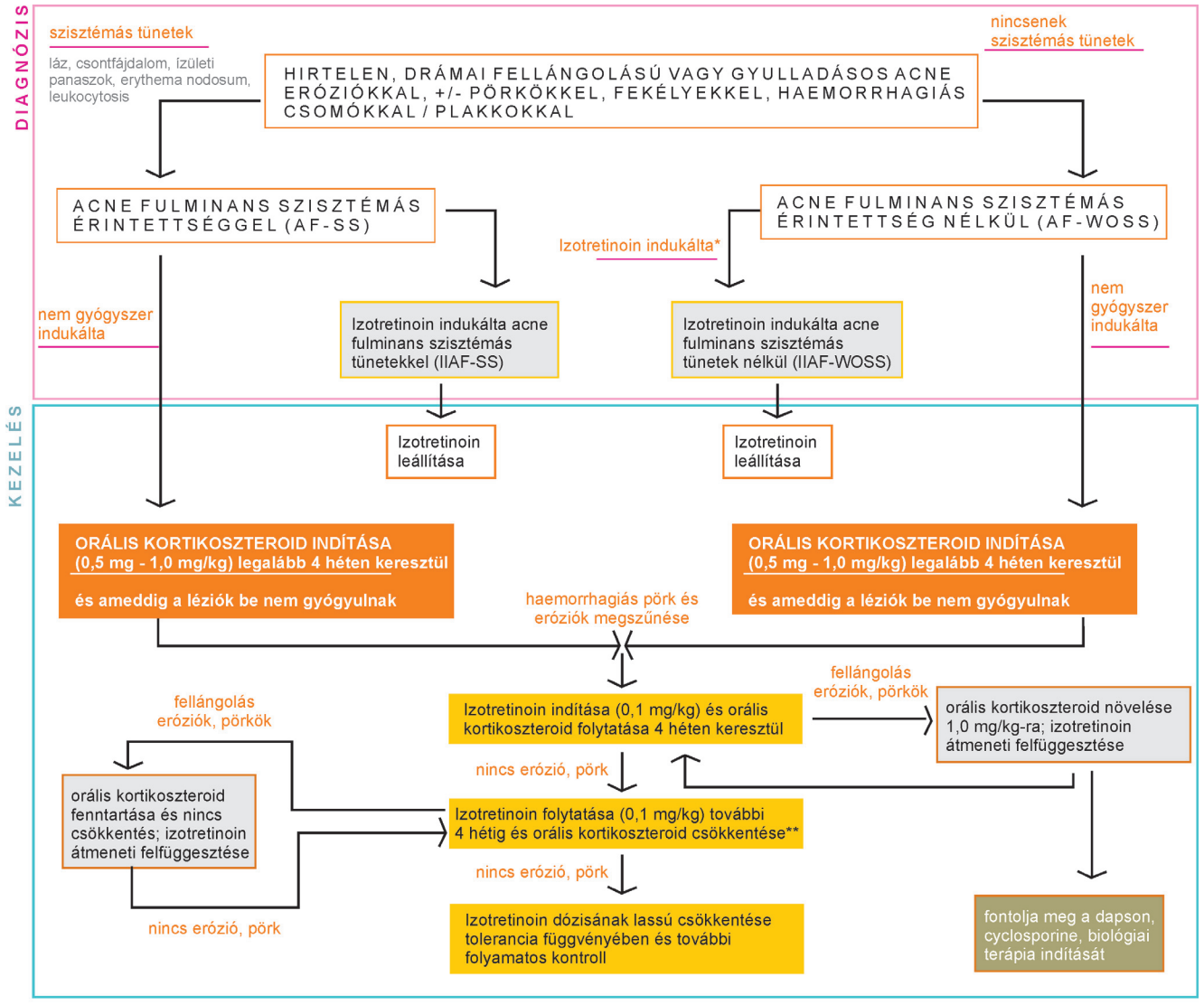
- szisztémás tünetekkel járó acne fulminans (AF-SS),
- acne fulminans szisztémás tünetek nélkül (AF-WOSS),
- isotretinoin által kiváltott acne fulminans szisztémás tünetekkel (IIAF-SS),
- isotretinoin által kiváltott acne fulminans szisztémás tünetek nélkül (IIAF-WOSS).

Az AF diagnózisa a klinikai kórtörténeten és a fizikális vizsgálaton alapul. Általában nem társul specifikus laboratóriumi eltérésekkel, de leukocytosis, anaemia, emelkedett C-reaktív protein és transzaminász-értékek előfordulhatnak, az emelkedett szérum alkalikus foszfatáz érték pedig osteolyticus lézió fennállására hívhatja fel a figyelmet. A mikrobiológiai tenyésztések jellemzően sterilek. Bizonyos esetekben a biopsia és/vagy a radiológiai képalkotás segít a helyes diagnózis felállításában (6).

A súlyos acne kezelése

A súlyos kórformák esetén a hegesedés veszélye miatt a kezelés korai bevezetése szükséges. Több testtájék érintettsége esetén mérsékelt tünetek mellett is a súlyos kórforma kezelési protokollja szerint kell eljárni. Az elsővonalbeli kezeléseket súlyos acnéban a szisztémás retinoid-monoterápia és az orális antibiotikumok lokális terápiával való kombinációja jelenti, súlyos, konglobált acne esetében pedig elsővonalban per os retinoid kezelés javasolt.

Az acne fulminans kezelési algoritmusa az *1. ábrán* látható. A kezelés jelentősen eltér a súlyos acnétól a klinikai kép súlyossága és az esetleges szisztémás



* egyéb készítmények, mint tesztoszteron és anabolikus szteroidok szerepe jól ismert
** a csökkentés általában 4-8 hét alatt történik

1. ábra: Az acne fulminans változatai, osztályozása és kezelési algoritmusa. ©American Acne & Rosacea Society (7) alapján

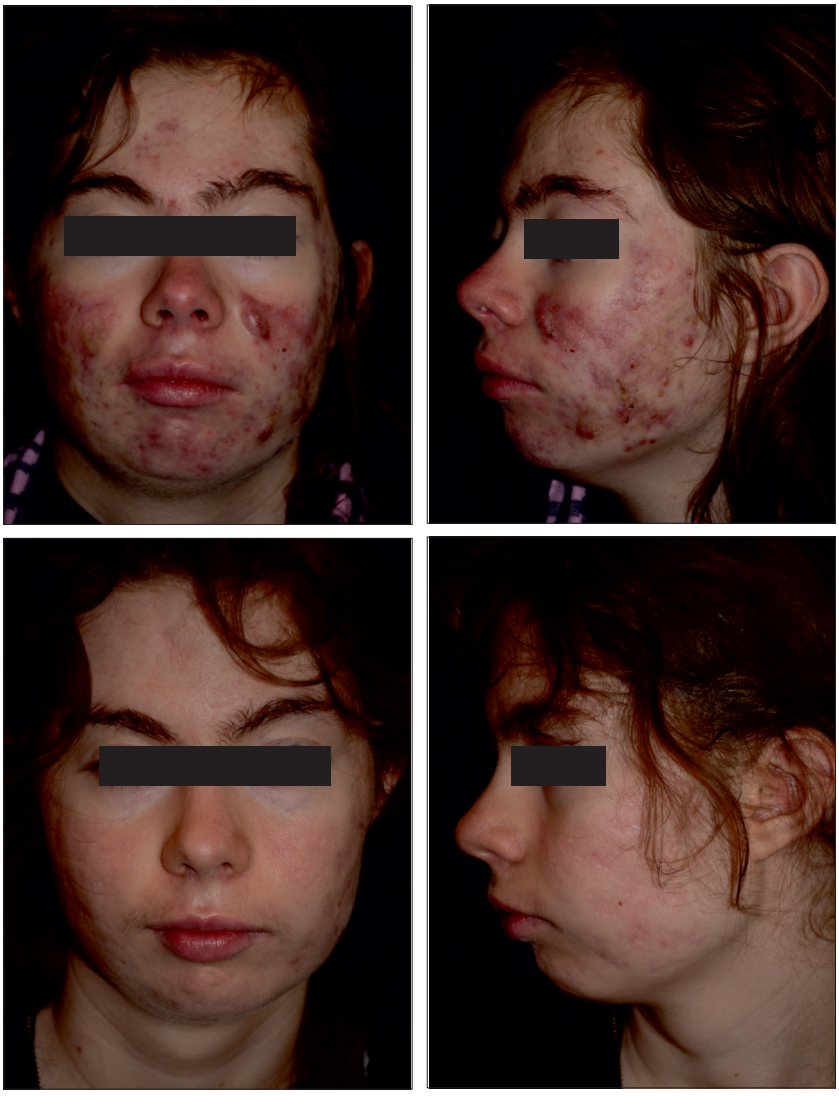
érintettségtől függően. Jelenleg a **szisztémás kortikoszteroidok** (prednisolon-felnőtt: 0,5–1 mg/kg/nap, gyermek: 0,25–0,9 mg/kg/nap) jelentik a kezelés első lépését. Ellenjavallatát aktív vírusfertőzés, gombás és tuberculoticus bőrfertőzések, nyombélfekély és májfunkciós eltérések képezik. 4 hét szteroid monoterápia után általában javasolt a kezelés alacsony dózisú **isotretinoinnal** való kiegészítése 0,1 mg/kg/nap dózisban. Amennyiben nincs fellángolás, az isotretinoin adagja fokozatosan emelhető 3–5 hónap alatt, a kortikoszteroid lassú csökkentése mellett. Amennyiben a szteroid és az isotretinoin kontraindikált, vagy ha az AF erythema nodosummal vagy colitis ulcerosával társul, dapsone (50–75 mg/nap, ritkán 100–200 mg/nap max. 12 hónapig) kezelés jöhet szóba. Mellékhatásai között megemlítendő a methaemoglobinaemia, a haemolysis vagy a fatális agranulocytosis (6).

Immunszuppresszív kezelések, mint a cyclosporin A, a metotrexát és az azatioprin alkalmazható szisztémás szteroid készítmények mellett egyes esetekben. Alternatív terápiaként levamizol, anakinra, infliximab és adalimumab jöhetnek még számításba. Kiegészítő helyi és fizikai terápiák is mérlegelhetők (6, 7, 13, 15).

Általánosságban elmondható, hogy a széles spektrumú szisztémás antibiotikum-kezelésre adott válasz gyenge, de megfontolható olyan esetekben, amikor a beteg nem tolerálja az isotretinoint vagy az orális szteroidokat, vagy másodlagos fertőzés áll fenn.

Akut myalgia és ízületi gyulladás társulása során nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (szalicilát, diclofenac, ibuprofen) jó hatásfokkal alkalmazhatók (6).

A súlyos gyulladásos folyamatok gyakran életreszóló, torzító hegeket eredményeznek. A hegeknek



2. ábra: Súlyos acne fulminans képe a kezelés elején és 11 hónappal később

Az atrophiás hegek kezelésében a klasszikus ablatív lézerek (2940 nm-es erbium: ittrium alumínium gránát (Er: YAG) lézer vagy a 10 600 nm-es szén-dioxid (CO_2) lézer) tekinthetők „gold standardnak", jelentős javulást eredményeznek a kollagénkontrakció, a remodelling és a bőr feszesítése révén. A javulás már egy kezelés után látható, de a teljes regenerálódás hosszabb időt vesz igénybe. Ezzel szemben a non-ablatív lézerek esetében kevesebb a felépülési idő, azonban több kezelés szükséges a kívánt eredmény eléréséhez (16).

A hypertrophiás hegek és keloidok kemény tapintatú, kiemelkedő bőrelváltozásként észlelhetők. Első vonalbeli terápiaként intralézionális kortikoszteroid injekció alkalmazása javasolt. Hatására csökken a fibroblastproliferáció, a kollagénszintézis, valamint a gyulladásos mediátorok termelődése. Leggyakrabban triamcinolont (10–20 mg/ml) injektálnak közvetlenül a hegbe. A kezelés négy- hat hetente ismételhető, míg javulás nem tapasztalható. Mellékhatásai közé tartozik a dózisfüggő hipopigmentáció, a bőr atrophiája és a telangiectasiák megjelenése. További gyakran alkalmazott terápiák a pulzáló festék lézerterápia és a szilikon gél alkalmazása (16, 18, 19) *(2. ábra)*.

két fő típusa van: attól függően, hogy kollagén-„hiány" vagy -„túlsúly" alakult ki, atrophiás vagy hypertrophiás hegeket különböztethetünk meg. Az acne okozta hegek legnagyobb részben (80–90%) atrophiásak, míg a fennmaradó 10–20%-ot a hypertrophiás hegek vagy keloidok képezik. Az atrophiás hegeknek három fő csoportját különböztetjük meg: ice pick hegek (60–70%), boxcar hegek (20–30%) és a rolling hegek (15–25%) (16, 17).

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában részesült (2019–2022). A közlemény a Bolyai + Felsőoktatási Fiatal Oktatói, Kutatói ösztöndíj keretén belül az Innovációs és Technológiai Minisztérium támogatásával, az Új Nemzeti Kiválóság Program keretében belül készült

Summary

Management of severe acne in childhood

Zsanett Tajti, Department of Dermatology and Allergology; Department of Pediatrics, Albert Szent-Györgyi Health Center, University of Szeged, Szeged, Hungary

Acne vulgaris is one of the most common skin conditions in children and adolescents. The onset, differential diagnosis, and association of acne with systemic diseases may vary with age. Early detection and treatment of severe forms of acne is very important, as extensive inflammatory processes due to late-onset or inadequate treatment, as well as the resulting distorting scars, place a huge burden on young people, both aesthetically and psychosocially.

KEYWORDS acne, acne conglobata, acne fulminans, pediatric acne, retinoid, steroid

Irodalom

1. Lawrence FE, Andrew CK. Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. Pediatrics 2013; 131:S163–S186.
2. Chicarilli ZN. Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp. Ann Plast Surg 1987; 18(3):230-7.
3. Robert M. Kliegman MD. Nelson Textbook of Pediatrics, 2020
4. Amy SP, Anthony JM. Disorders of the Sebaceous and Sweat Glands. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology (Fifth Edition), 2016
5. Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. Clin Dermatol. 2017 Mar - Apr; 35(2):138-46.
6. Federica dall'oGlio, Davide FP, Maria r. NaSCa, Giuseppe M. Acne fulminans, G Ital Dermatol Venereol 2020 Dec; 155(6):711-8.
7. Tanya G., Andrea LZ. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017; 109-17.
8. Paragh L, Kovács Z.: Acne szisztémás kezelése. Bőrgyógyászati és venerológiai szemle, 2016; 92:3.145-54.
9. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016; 30(8): 1261-8.
10. Addition of oral corticosteroids to oral isotretinoin for the treatment of severe inflammatory acne vulgaris - NICE Guideline, No. 198, National Guideline Alliance (UK).
11. John SB, Barbieri DB. The Clinical Utility of Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne and Changes to Monitoring Practices Over Time. J Am Acad Dermatol. 2020 Jan; 82(1): 72–79.
12. Darren DL, Tamara U. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence, Adolescent Health, Medicine and Therapeutics 2016:7
13. Ali F, Jean G. Acne fulminans induced by a low dose isotretinoin: case report and review of the literature, Dermatology Online Journal, 26(12), 2020; 26(12):12
14. Alexander KC, Benjamin B. Dermatology: how to manage acne vulgaris, Lam JM, et al. Drugs Context. 2021;10:2021-8-6.
15. Claudio M, Gabriella F. Adalimumab in the Management of Isotretinoin-Induced Acne Fulminans: Report of a Case, Skin Appendage Disord 2021;7:115-19.
16. Baranyai F, Czirbesz K. Aknés hegek sikeres kezelése. Bőrgyógyászati és venerológiai szemle 2022. 98(1): 12-23.
17. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classifica- tion system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001; 45(1):109-17.
18. Management of acne scars – UpToDate. Accessed July 6, 2021.
19. TA M, RD C, MH G, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg. 2002; 110(2), 560-71.

Útravaló tudnivaló

- Az acne a serdülő korosztály egyik leggyakoribb gyulladásos bőrbetegsége, de már csecsemőkortól jelentkezhet akár súlyos szisztémás betegség részjelenségeként.
- Fontos a korai gyermekbőrgyógyászati vizsgálat, illetve a szisztémás kezelés időben történő bevezetése, a retinoidoktól való félelem eloszlatása.
- Kiterjedt bőrtünetek esetén a retinoidot alacsony dózisban érdemes bevezetni a progresszió elkerülése érdekében.
- A súlyos acne conglobata/acne fulminans kezelése eltér a többi acne variánstól és nagy körültekintést igényel a maradandó hegek elkerülése, illetve mérséklése érdekében.

Tesztkérdések

1. Az acne fulminans klinikai változatai, kivéve:

a) szisztémás tünetekkel járó acne fulminans
b) isotretinoin által kiváltott acne fulminans szisztémás tünetekkel
c) anabolikus szteroidok okozta acne fulminans
d) acne fulminans szisztémás tünetek nélkül
e) isotretinoin által kiváltott acne fulminans szisztémás tünetek nélkül

2. A súlyos acne fulminans korszerű kezelésében javasolt:

a) A helyi retinoid készítmények mellett szisztémás isotretinoin készítmény indítása magas dózisban
b) Szisztémás kortikoszteroidok, orális antibiotikum és retinoid együttes alkalmazása
c) Szisztémás retinoid és orális antibiotikum kombinációban
d) Góckutatás, fogászati, fül-orr-gégészeti kivizsgálás, laborvizsgálatok a kezelés indítása előtt, az eredményekig helyi kezelés alkalmazása
e) Szisztémás kortikoszteroidok 4 hétig, majd a kezelés alacsony dózisú isotretinoinnal való kiegészítése.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Terápiás lehetőségek gyermekkori psoriasis pustulosában – eseteink a Heim Pál OGYI Bőrgyógyászati Osztályán

Fodor Annamária dr.[1], Vass Viktória dr.[2], Szalai Zsuzsanna dr.[1]
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (Főigazgató főorvos: Nagy Anikó dr.)
[1] Bőrgyógyászati Osztály;
[2] Patológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:
Fodor Annamária dr.
1089 Budapest Üllői út 86.
E-posta: fodorannamaria90@gmail.com

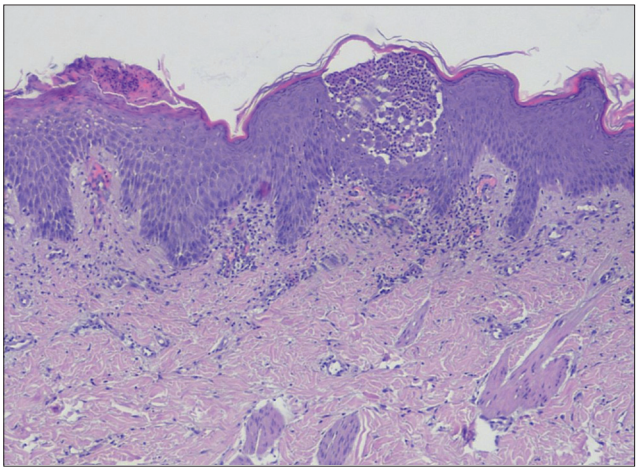
ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A generalizált psoriasis pustulosa (GPP) egy gyermekkorban ritkán előforduló kórkép. Terápiája hivatalos protokoll hiányában kihívás, jelenleg a nemzetközi irodalomban eddig közölt esetekre, valamint összefoglaló közleményekre támaszkodhatunk. Leggyakoribb elsővonalbeli terápiák az acitretin, cyclosporin és a methotrexat, másodvonalbeli szerként biológiai terápiák választhatók.
Esetismertetés: Az elmúlt években 3 GPP esetünk volt, egyaránt 12 év alatti fiúgyermekek. A lokális kezelés önmagában nem volt elegendő, ezért acitretint, fototerápiát, valamint ustekinumabot vezettünk be. Mindhárom esetben remissziót értünk el.
Következtetések: Számos közleményt találunk az elsővonalbeli terápiák, valamint az újabb, biológiai terápiák hatásosságáról. Tapasztalataink megfeleltek az eddig leírtaknak mind az első-, mind a másodvonalbeli terápiák esetén.

KULCSSZAVAK gyermekkori generalizált psoriasis pustulosa, IL36RN, acitretin, ustekinumab

Bevezetés

A psoriasis pustulosa egy erythemás alapon makroszkópos pustulaképződéssel járó kórkép *(1. ábra)*, generalizált és lokalizált típusát különböztetjük meg. A generalizált típusba az akut – von Zumbusch – és az anularis, a lokalizált típusba az acrodermatitis continua Hallopeau és a palmoplantaris pustulosis tartozik (1). 2017-ben *Navarini és munkatársai* európai konszenzust hoztak létre a psoriasis pustulosa diagnózisának felállításában (2). A psoriasis pustulosa gyermekkorban rendkívül ritka, az összes gyermekkori psoriasis 0,6–13%-a. 12 év alatti fiúgyermekeknél gyakrabban fordul elő. Gyermekkorban az anularis típus a leggyakoribb (3). Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos elkülönítenünk anularis bőrtünetekkel, valamint pustulaképződéssel járó kórképektől, úgymint granuloma anulare, akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP), nummularis ekzema, Sneddon–Wilkinson-betegség (subcornealis pustulosus dermatosis), erythema multiforme, tinea corporis, IgA pemphigus, erythema anulare centrifugum (4). Etiológiájában genetikai és környezeti faktorok egyaránt szerepet játszanak, autoinflammatorikus betegségnek tekinthető. Az utóbbi időben számos új génmutáció etiológiai szerepe igazolódott (*IL36RN, CARD14, AP1S3, TNIP1, SERPINA3, IL1RN* mutáció) (5). A leggyakoribb provokáló tényezők gyermekkorban az infekciók (főként felső légúti), de a stressz, trauma, szteroidmegvonás, gyógyszerek, vakcináció is előidézheti a tünetek kialakulását (3). Kórszövettani szempontból a psoriasisra jellemző elváltozások mellett, mint a parakeratosis, acanthosis, Munro-

1. ábra: Erythemás, anularis plakkok perifériás pustulaképződéssel



2. ábra: Típusos szövettani kép psoriasis pustulosában

féle microabscessusok, elongált dermalis papillák, tágult erek és a dermisben látható kereksejtes beszűrődés, jellegzetesek a Kogoj-féle spongiform pustulák (4) *(2. ábra)*. A bőrtünetek mellett szisztémás gyulladásra utaló laboreltérések – leukocytosis, lymphopenia, gyorsult süllyedés, hypocalcaemia, hypalbuminaemia, elektroliteltérések, emelkedett májenzimszintek, emelkedett antistreptolisin titer – is megjelenhetnek. Fulmináns esetben szuperinfekció, dehidráció, szepszis, tüdő-, vese- és májkárosodás alakulhat ki, mely szövődmények súlyos esetben akár fatálisak is lehetnek (4). Gyermekkorban a leggyakrabban alkalmazott szisztémás elsővonalbeli szerek az acitretin, cyclosporin és methotrexat, másodvonalbeli terápiák közé tartoznak a fototerápiák (PUVA, NB-UVB), valamint a biológiai terápiák (leggyakrabban etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab)(6).

Betegek és módszer

Az elmúlt 5 évben 3 fiúgyermeket (4, 6, 11 évesek) vizsgáltunk testszerte jelentkező erythemás, anularis, hámló felszínű, pustulákkal fedett plakkok miatt. Mindhárom gyermek anamnézisében ismert volt psoriasis. Pustulaképződéssel járó tüneteik elhúzódóan jelentkeztek. A 4 és 6 éves fiúgyermeknél a tüneteket láz és elesett általános állapot kísérte, melyek a 11 éves gyermeknél nem álltak fenn. A 4 éves gyermeknél a korábbi bőrtünetekre adott lokális kortikoszteroid terápia megvonása, a 6 évesnél emocionális stressz, a 11 évesnél onychmycosis miatt indított szisztémás terbinafin válthatta ki a pustularis tünetek megjelenését. Ízületi panaszt kezdetben egyiküknél sem figyeltünk meg. Mindhárom esetben kiterjedt laboratóriumi vizsgálatokat és szövettani mintavételt végeztünk. A kivizsgálások komplettálásáig mindhárom gyermeknél lokális kortikoszteroid kezelést indítottunk, amelyet később az eredményektől és a progresszió mértékétől függően szisztémás terápiával egészítettünk ki.

Eredmények

A laboratóriumi vizsgálatokban a 4 és 6 éves gyermeknél emelkedett gyulladásos paramétereket észleltünk, egyéb érdemi eltérés egyik gyermeknél sem állt fenn. A szövettani vizsgálat mindhárom gyermeknél psoriasisra jellemző szövettani eltéréseket igazolt, amelyekhez pustulaképződés is társult. Az anamnézis, a klinikum és a szövettani eredmény, valamint a *Navarini és munkatársai* által leírt kritériumrendszer figyelembevételével mindhárom esetben az anularis típusú generalizált psoriasis pustulosa diagnózist állítottuk fel. Intenzív lokális kortikoszteroid kezelés a tüneteket valamennyi gyermeknél kismértékben javította, de teljes regressziót nem sikerült elérni, sőt, a kezelés mellett új tünetek is jelentkeztek. Ezt követően a progresszió és a recidívák miatt mindhárom gyermeknél szisztémás terápiát indítottunk. A 4 éves gyermeknél 10 mg/nap dózisú szisztémás acitretin terápia került bevezetésre, melyet azonban a novum jelentkező leuko- és neutropenia miatt másnaponta, majd harmadnaponta adott 10 mg dózisra csökkentettünk. A bőrtünetek javulása ellenére a perzisztáló leuko- és neutropenia miatt a kezelést 3 hónap után le kellett állítanunk. A leuko- és neutropenia a szer elhagyását követően normalizálódott. Ezután 5 alkalommal, alkalmanként 60 s dózisban NB-UVB fototerápiát alkalmaztunk a korábban megkezdett lokális kortikoszteroid kezelés mellett. Az utolsó kontrollvizsgálat során, 9 hónappal az első észlelést követően, a gyermek még mindig tünetmentes volt. A 6 éves gyermeknél a szülők kifejezetten elutasították az elsővonalbeli terápiákat, a kiterjedt, perzisztáló tünetek miatt, az intézményünkben a plakkos psoriasisban alkalmazott, a psoriasis pustulosában másodvonalbeli terápiák közé sorolt IL12/23 közös p40 alegységét gátló ustekinumab biológiai terápia mellett döntöttünk. Mivel a psoriasis pustulosában az ustekinumab indikáción túli terápiának minősül, ezért off-label kezelésre irányuló kérelmet nyújtottunk be. Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet általi elfogadást követően megkezdtük az ustekinumab adását, amelyet a 0. és 4. heti 0,75 mg/ttkg indukciós terápiát követően, 12 hetente 0,75 mg/ttkg fenntartó dózisban folytattunk. Jelenleg 12 hónap telt el a kezelés megkezdése óta, a gyermek gyakorlatilag tünetmentes a kezelés mellett, mellékhatást eddig nem észleltünk. A 11 éves gyermek esetében a kevésbé kiterjedt, szisztémás tünetekkel nem járó, de perzisztáló tünetek miatt

acitretin terápiát indítottunk naponta 10 mg dózisban, a kezelés megkezdését követő 2 hónap alatt kifejezett regressziót észleltünk, azonban a terápia mellett novum jelentkező hasi panaszok miatt a kezelést leállítottuk, amelynek következtében tüneti relapszust és novum jelentkező ízületi panaszokat észleltünk. Jelenleg a reumatológiai kivizsgálás folyamatban van, amelynek függvényében terápiaváltás tervezett.

Megbeszélés, következtetések

Az irodalmi adatokat figyelembe véve mindhárom 12 év alatti fiúgyermek esetében a GPP anularis altípusát igazoltuk. A GPP ritka gyermekkori előfordulását jól tükrözi, hogy 5 év alatt országos intézményként mindössze 3 esettel találkoztunk. Amint az GPP esetén jellemző, a lokális kortikoszteroid terápia önmagában nem volt elegendő a tünetek csillapítására. Az irodalmat követve szisztémás terápia alkalmazását kezdtük meg.

Az acitretin szintetikus retinoid, amely a keratinocyta proliferáció, epidermalis differenciáció és apoptosis szabályozásán keresztül fejti ki hatását. Az acitretin nemcsak a gyermekkori psoriasis esetén, de a gyermekkori psoriasis pustulosában is a leggyakrabban alkalmazott szisztémás terápia, számos esetben számoltak be jótékony hatásáról, függetlenül az IL36RN mutáció fennállásától. Előfordul kombinált terápia részeként való alkalmazása is a hatásosság fokozása és a mellékhatások csökkentése céljából. Elterjedtségének egyik legfőbb oka a nem-immunszuppresszív jellege. A terápiás válasz általában 3 héten belül jelentkezik, és 3 hónap alatt éri el hatásmaximumát. A lehetséges mellékhatások dózisfüggők, és az elhagyást követően javarészt reverzibilisek. Minimalizálásuk érdekében az ajánlott napi dózis gyermekek esetében 0,5–1 mg/ttkg alatti. Leggyakrabban a nyálkahártyafelszínek és a bőr szárazsága fordul elő, mely gyulladáshoz, viszketéshez, orrvérzéshez vezethet, ezek általában emolliensek használatával kiküszöbölhetők (6). További fontos mellékhatások a vérzsírszintek emelkedése, teratogenitás, látás-, illetve csontfejlődési zavarok (epiphysis porc korai záródása, hyperostosis, extraossealis calcificatio), ezért a terápia alatt 1-3 havonta vérkép, máj- és vesefunkciós értékek, szérumglükóz-, lipidszintek ellenőrzése, hosszú távú terápia esetén 6–12 havonta ortopédiai konzultáció javasolt (3). A csontfejlődési zavarok kialakulása dózisfüggő, a terápia időtartama nem befolyásoló tényező, ezért előfordulásuk minimalizálása érdekében az 1 mg/ttkg alatti napi dózis javasolt. Összességében a jó effektivitás és az alapvetően kedvező mellékhatásprofil miatt, amelyet a 4 és 11 éves gyermek esetében mi is tapasztaltunk, az acitretin a leginkább javasolt elsővonalbeli szisztémás terápia gyermekkori psoriasis pustulosában (6).

A fototerápia önmagában ugyan nem tekinthető szisztémás kezelésnek, de a psoriasis pustulosa japán terápiás guideline-ja javasolja krónikus esetben a tünetek stabilizálására egyéb terápiákkal szembeni rezisztencia fennállásakor, valamint kombinált terápia részeként a szisztémás terápiák dózisának és mellékhatásainak csökkentésére (7). Emellett beszámoltak a narrowband ultraviolet B (NB-UVB) terápia hatásosságáról acitretinnel való kombinált terápia esetén. A fototerápiáknál a leggyakoribb mellékhatás a főként nem-melanoma típusú bőrdaganatok dózisfüggő megjelenése, illetve ritkábban sugárzás indukálta cataracta és keratitis alakulhat ki, ezek kontrollja fontos a kezelés alatt (6). A 4 éves gyermek esetében – az acitretin terápia leállításának ellenére – a kiegészítő NB-UVB kezelés stabilizálta a remissziót.

1. táblázat: A leggyakoribb terápiás lehetőségek gyermekkori psoriasis pustulosában

	Terápiás lehetőségek
acitretin	0,5–1 mg/ttkg/nap, leginkább javasolt, nem-szuppresszív hatás: 3–8 hét (muskuloskeletalis toxicitas, nephrotoxicitas, hyperlipidaemia, teratogenitas)
cyclosporin	1–5 mg/ttkg/nap, hatás: órák (hypertonia, hyperlipidaemia, nephrotoxicitas)
methotrexat	0,2–0,4 mg/ttkg/nap + 24–48 óra múlva folsav, hatás 3–12 hét (GI-toxicitas, hepatotoxicitas, csontvelő-depresszió)
PUVA, NB-UVB	kumulatív photocarcinogenesis és photo-aging miatt nem javasolt 10 éves kor alatt
TNFα-gátlók	- etanercept: 0,8 mg/ttkg/hét, hatás: 4–12 hét - infliximab: gyermekkori psoriasisban off-label,hatás: órák-napok - adalimumab: 20–40 mg/2 hét, hatás: 12 hét (infekciók, tbc, paradox reakció)
ustekinumab (IL12/23-gátló)	0,75 mg/ttkg/12 hét (indukció: 0., 4. hét), hatás: 12 hét (infekciók, nasopharyngitis, antitestképződés, paradox reakció)
secukinumab (IL17-gátló)	75–150 mg/ttkg/4 hét (indukció: 0., 1., 2., 3., 4. hét), hatás: 12 hét (infekciók, nasopharyngitis, folliculitis, paradox reakció)

Az ustekinumab egy humán monoklonális antitest, amely az IL12/23 közös p40 alegységéhez kapcsolódik. Középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisban 6 éves kor felett adható. Standard dózisa 3 havonta 0,75 mg/ttkg subcutan adva a 0. és 4. heti indukciós terápiát követően. Eddig az irodalomban 5 gyermeknél számoltak be megelőző multiplex terápiarezisztenciát követően az ustekinumab hosszú távú hatékonyságáról (8-11). Ez idáig gyermekek esetén súlyos mellékhatást nem írtak le, leginkább felső légúti infekciók, nasopharingitis, folliculitis fordulhatnak elő. A terápiát megelőző kivizsgálás részeként mindenképp javasolt a vérkép, máj- és vesefunkciós értékek, szérumglükóz-, lipidszintek ellenőrzése, infekciók (köztük a tuberculosis, hepatitis-B- és -C-vírusok, humán immundeficiencia vírus) kizárása, a terápia során szükség esetén ezek kontrollja (6). Az irodalomban felnőtteknél beszámoltak olyan esetekről, amikor egyéb alapbetegségre adott ustekinumab terápia paradox módon GPP kialakulását indukálta (12). Összességében az ustekinumab másodvonalbeli terápiaként biztonsággal alkalmazható gyermekkori psoriasis pustulosában (6). A 6 éves gyermek esetében, habár megelőző szisztémás kezelést nem alkalmaztunk, az ustekinumab terápiával teljes és tartós remissziót sikerült elérnünk.

Összegezve, habár hivatalos terápiás protokoll jelenleg nem áll rendelkezésre gyermekkori psoriasis pustulosában, de az irodalmi adatokat követve mindhárom esetünkben hatékonynak bizonyultak az irodalomból ismert szisztémás terápiák, amelyeket alkalmazva sikerült tartós remissziót elérnünk *(1. táblázat)*.

Summary

Treatment options for pediatric pustular psoriasis – Case series from Heim Pál National Institute of Pediatrics, Department of Dermatology

Annamária Fodor, Heim Pál National Institute of Pediatrics, Department of Dermatology

Introduction: Pediatric generalised pustular psoriasis (GPP) is rare. Therapeutic management is challenging. Treatment guidelines are limited to case reports and case series. The most commonly used first-line therapies are aciretin, cyclosporine, methothrexate, while second-line treatments are biological agents.
Case report: Last years we managed 3 GPP cases, all in under twelve-year-old boys. Local therapies were not sufficient. Acitretin, phototherapy and ustekinumab were administered. Complete remission was observed in all cases.
Conclusion: Severe reports are found in the literature from the efficacy of the first-line and second-line treatements. Our experiences support the succes of these observations.

KEYWORDS pediatric generalized pustular pasoriasis, IL36RN, acitretin, ustekinumab

Irodalom

1. Nagy G, Károlyi Zs. Ritka psoriasis formák. Borgyogy Venerol Sz 2018; 94/4.188-93.
2. Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(11):1792-9.
3. Popadic S, Nikolic M. Pustular psoriasis in childhood and adolescence: a 20-year single-center experience. Pediatr Dermatol 2014; 31(5):575-9.
4. Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of Generalized Pustular Psoriasis. Am J Clin Dermatol 2022; 23:31–38.
5. Zhou J, Luo Q, Cheng Y et al. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). Int J Mol Med 2021; Jun; 47(6):118.
6. Huang YW, Tsai TF. Pharmacological Management of Pediatric Pustular Psoriasis. Pediatr Drugs 2020; 22(3):265-77.
7. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. J Dermatol 2018; 45(11): 1235–70.
8. Herlin T, Christiansen M, Jřrgensen SE et al. Long term treatment with ustekinumab for generalized pustular psoriasis in a child with heterozygous mutation in the IL36RN and TYK2 gene. Pediatr Rheum 2019; 17(Suppl 1):P1092
9. Habal N, Chen Y, Jordan C et al. Pathogenesis study of infantile onset, severe pustular psoriasis reveals a de novo mutation in CARD14 causing psoriasis which responds clinically to IL 12/23 blocking treatment with ustekinumab. Arthritis Rheum 2011; 63(10):S116.
10. Bonekamp N, Caorsi R, Viglizzo GM et al. High dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin 36 receptor antagonist (DITRA). Ann Rheum Dis 2018; 77(8):1241.
11. Cherqaoui B, Rossi-Semerano L, Piram M, Koné-Paut I. Standard dose of Ustekinumab for childhood onset deficiency of interleukin 36 receptor antagonist. Ann Rheum Dis 2018; 77(12):e89.
12. Wenk KS, Claros JM, Ehrlich A. Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy. J Dermatolog Treat 2012; Jun; 23(3):212-4.

Útravaló tudnivaló

- Gyermekkorban a psoriasis pustulosa leggyakrabban előforduló formája az anularis generalizált típus.
- A leggyakrabban alkalmazott szisztémás elsővonalbeli szerek az acitretin, cyclosporin és methotrexat, másodvonalbeli terápiák közé tartoznak a fototerápiák (PUVA, NB-UVB), valamint a biológiai terápiák (leggyakrabban etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab).
- A szisztémás szövődmények súlyos esetben akár fatálisak is lehetnek.

Tesztkérdések

1. Mi a leggyakrabban alkalmazott szisztémás terápia gyermekkori psoriasis pustulosa esetén?

a) ustekinumab
b) cyclosporin
c) acitretin
d) methotrexat
e) etanercept

2. Melyek a psoriasis pustulosában jellegzetes kórszövettani elváltozások?

a) parakeratosis, acanthosis
b) Munro-féle microabscessusok
c) elongált dermalis papillák, tágult erek, kereksejtes beszűrődés
d) Kogoj-féle spongiform pustulák
e) mindegyik

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Tallózó

Az azonnali szöveges üzenetekkel dolgozó krízisvonalak szerepe a szuicid-prevencióban – kiknek segít és hogyan?

Pisani AR, Gould MS, Gallo C, et al. Individuals who text crisis text line: Key characteristics and opportunities for suicide prevention. Suicide Life Threat. Behav. 2022; 52:567-82.

Józsa Tamás
E-posta: tamasjozsa2@gmail.com

Elsőként két gyakorló szakember, *Holmes és Rahe* jelentetett meg egy olyan eszközt még 1967-ben, amely nemcsak a negatív életesemények egyensúly-felborító hatását igazolta az emberi adaptációra nézve, hanem az olyan, örömteli történések erőn felüli alkalmazkodást igénylő befolyását s így jelentős stresszkeltő mivoltát is bizonyította, mint amilyen egy esküvő vagy a Karácsony. A hazai adaptációval is rendelkező Holmes-Rahe Életesemény Skála nyomán tudjuk, hogy a lélektani színtéren megbillenő homeosztázishoz nem szükséges feltétlenül milieu-konfliktus, így azok látszólag bármikor, véletlenszerűen bekövetkezhetnek. Ez az igény szülte meg – többek között – az azonnal elérhető, éjjel-nappal működő krízisvonalak igényét. Ezek alatt nem csupán a telefonos, élő emberi kommunikációt értjük, hanem a chates interakciót is. Kutatások kimutatták, hogy a krízisben lévő emberek gyakran nem mernek/tudnak/akarnak verbális kommunikációt folytatni, így ennek okán preferálják az írásbeliséget. Az egyik legnagyobb ezzel foglalkozó külföldi szervezet a CTL (Crisis Text Line), amely 2013 óta körülbelül 7 millió szöveges beszélgetést folytatott le 3 millió különböző emberrel. A leggyakoribb felmerülő problémák a depresszió, a szorongás, az önsértés és az akut stresszhelyzetekkel összefüggő tematikák voltak – utóbbiak közé sorolandó például egy megterhelő beszélgetés a családdal, barátokkal. A CTL-ben önkéntesek dolgoznak, akiket kiképeznek a felmerülő eshetőségek kezelésére, de természetesen nem hagyják őket magukra: klinikusi szupervízorok felügyelik és segítik folyamatosan a munkájukat. Jelen tanulmányban 682 059 üzenetváltásból nyertek adatokat, amelyek után – ahol lehetséges volt – kérdőíveket is rögzítettek. Az elemzést több változó mentén végezték, ugyanis sokszor nem sikerült teljes mértékben a kutatásban relevánsnak ítélt adatok kinyerése, de más információt mégis szolgáltattak. A főbb megállapítások a következők voltak.

- A CTL-t használók döntően a fiatal korosztály tagjaiból kerültek ki (76%-uk 25 év alatti; 66%- uk 14 és 24 év közötti; s csak 5%-uk 45 év fölötti) – a fiatalok jelentős mértékben előnyben részesítik a nonverbális segítségkérési formát az idősebb generáció tagjaihoz képest.
- A CTL-hez 3/4-ed részben nők fordultak segítségért.
- A felhasználóknak majdnem az 50%-a nem heteroszexuális volt.
- A felhasználók 80%-ánál volt tapasztalható jelentős depressziós és szorongásos tünetképződés.
- A CTL-hez fordulók 23%-a volt jellemezhető öngyilkossági gondolatokkal, 10%-uk tervvel.
- A kisebbségekhez tartozók számára gyakran ez az egyetlen professzionális (szemi-professzionális) segítség, amelyet kapnak.
- A segítségkérők nagyjából 1/4 része semmilyen más forrásból nem kért támogatást (családtól, barátoktól sem).
- A legtöbb segítségkérő egyetlen beszélgetésben vett részt (64,1%-uk).
- A legfiatalabb korosztály (13 év alattiak) esetében volt a legmagasabb a visszatérési arány.
- Minél fiatalabb volt valaki, annál valószínűbben ez volt az első segítségkérési forrása, tehát egyaránt kulcsfontosságú volt a beszélgetés a prevenciós-, a gatekeeperi-, valamint a jövőbeni terápiára történő szocializálás szempontjából is.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy jelen társadalmunkban az azonnali üzenetküldésre és -fogadásra alkalmas programok, mint amilyen például a WhatsApp, a fiatalabb korosztály számára életmentőnek bizonyulhatnak.

A congenitalis alopecia genetikai megközelítése esetismertetés kapcsán

Mikó Alexandra dr.[1], Harangi Ferenc dr.[2], Hadzsiev Kinga dr.[1]

[1] Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet (Intézetvezető: Hadzsiev Kinga dr.)

[2] Tolna Megyei Balassa János Kórház Gyermekosztály, Szekszárd (Intézetvezető: Németh Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Hadzsiev Kinga dr.
7623 Pécs, József Attila utca 7.
E-posta: hadzsiev.kinga@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az alopecia hajhullással járó klinikai állapot, melynek hátterében többféle kórkép is állhat. A genetikai vizsgálatok egyre szélesebb körű hozzáférésével az alopeciában szenvedő betegek diagnózisa is pontosítható. T. I és T. E testvérpárnál a születésüket követő pár napban alopecia totalis, szemöldök- és szempillavesztés jelentkezett. Laboratóriumi vizsgálatok felszívódási zavar, rachitis, anyagcsere- vagy autoimmun betegség lehetőségét kizárták. 7 évesen T. I-nál az arcon és végtagokon bőrszínű viszkető 1–2 mm-es papulák jelentek meg, genetikai vizsgálata felvetette az atrichia papularis elváltozásokkal diagnózis lehetőségét.
A genetikai vizsgálatok bőrgyógyászati kórképekben, így az alopecia esetében is fontos differenciáldiagnosztikai lehetőséget biztosítanak, emellett segítségükkel a betegség ismétlődési és öröklődési rizikójáról is információ nyerhető.

KULCSSZAVAK genetika, alopecia universalis, atrichia papuláris elváltozásokkal

Az utóbbi években a magyar betegek számára is egyre inkább elérhetővé váltak a különböző genetikai vizsgálatok, melyeknek jelentős részét jelenleg már hazánkban is el tudjuk végezni. A genetikai teszteknek számos betegség diagnózisában, differenciáldiagnosztikájában döntő szerepe van, nem kivételek ez alól a bőrgyógyászati kórképek sem.
A hajhullás gyermekkorban gyakran más mintázatban jelenik meg, mint felnőttkorban, és felmerülhet öröklődő genetikai betegség lehetősége, ritkán ez a tünet több szervrendszert érintő szindróma része is lehet. Az alopecia okai igen heterogének lehetnek, általában ez egy szorongással, depresszióval együtt járó megbetegedés.
Az alopecia leggyakoribb formája az autoimmun mechanizmussal kialakuló alopecia areata, mely a populáció 2%-át is érintheti (1). A jóval ritkábban előforduló alopecia universalisban szenvedő betegekre a teljes vagy majdnem teljes haj- és testszőrzethiány jellemző.
Az alopecia még ritkábban észlelhető formája az atrichia papularis elváltozásokkal (atrichia with papular lesions – APL, OMIM 209500) autoszomális recesszíven öröklődő megbetegedés, mely a genodermatosisok között egy heterogén komplex csoportot képvisel, és amelyben röviddel a születés után irreverzíbilis hajvesztés következik be. A papularis léziók általában csak 2 éves kor után jelennek meg az alopeciás kisgyermekben. A folyamat hátterében a testszerte keratinnal teli cysták kialakulása áll, melyért a *HR* génben található eltérések a felelősek (2). A *HR* gén egy cinkujj transzkripciós faktort kódol, melynek a bőrben és az agyban történő expressziója igen magas. Ezen faktor expressziója nélkül az érett szőrtüsző növekedési ciklusa sérül, ami az alopecia és a dermalis cysták kialakulásához vezet (3).

Esetismertetések

A lánytestvérek első tagja, a jelenleg 8 éves T.I. 37. gesztációs hétre természetes úton 2750 g-mal, Apgar 9–10-zel született. Icterus neonatorum miatt kékfény kezelésben részesült. Születésekor feltűnt a hajas fejbőr kiterjedt foltos alopeciája, a szemöldök és szempilla teljes hiánya. A következő napokban a meconiummal együtt nagy mennyiségű hajat is ürített az újszülött, csomókban kihullott a maradék haja és totálisan alopeciássá vált *(1. ábra)*. Belső szervi kórjele nem volt, laboratóriumi vizsgálatokkal vashiányos anaemiát és szelektív IgA-hiányt észleltünk, a TSH-értéke normális volt, autoantitestek nem voltak kimutathatók. Családi anamnézise negatív. Anyatejes táplálás mellett szomatomentális fejlődése, fogazata, kéz- és lábkörme normális volt, vaspótlás mellett anaemiája megszűnt, a második életévben IgA-értéke már

1. ábra: A congenitalis alopeciás testvérpár

2. ábra: A jelenleg 8 éves T.I. totális alopeciája, hiányos szemöldökkel és szempillával, 1–2 mm-es simafelszínű fehéres papulákkal

mérhetővé vált (0,16 g/l), rachitisre utaló klinikai vagy biokémiai eltérése nem volt. A genetikai és a bőrgyógyászati konzílium egyéb kísérőbetegség vagy szindróma lehetőségét kizárta. A második életévben részleges szempilla- és szemöldök-növekedés volt megfigyelhető, hajnövekedés azonban nem. Az újabb laboratóriumi vizsgálatok felszívódási zavar, anyagcsere- vagy autoimmun betegség lehetőségét kizárták. Ismételten felvetettük a hajas fejbőr biopsiájának szükségét szövettani vizsgálat céljából, de ezt a szülők mindig elutasították. Betegünk a D-vitamin és vaspótló terápiát kivéve gyógyszeres kezelésben nem részesült.

A kislány megbetegedését congenitalis alopeciának tartottuk (5). 7 éves korban a hajas fejbőrön, az arcon és a végtagokon elszórtan 1–2 mm-es bőrszínű papulák jelentek meg, enyhe viszketés kíséretében *(2. ábra)*. Genetikai tanácsadáson az időközben megszületett lánytestvérével jelentkezett.

A lánytestvérek második tagja, a jelenleg 2,5 éves T.E. 37. hétre, zavartalan graviditást követően pvn 2700 g-mal Apgar 10–10-zel született. Testvéréhez hasonlóan, foltos alopeciája heteken belül totálissá vált, szempilla- és szemöldökhiány mellett *(1. ábra)*. Belső szervi kórjele nem volt, körmei és laboratóriumi leletei normálisak. Az újabb laboratóriumi vizsgálatok felszívódási zavar, rachitis, anyagcsere- vagy autoimmun betegség lehetőségét kizárták. Anyatejes táplálás mellett szomatomentális fejlődése, fogazata, kéz- és lábkörme normális, bőrén papularis léziók eddig nem jelentkeztek. Bőrbiopsiához a szülők nem járultak hozzá. Genetikai tanácsadáson már 6 hetes korban idősebb testvérével együtt jelentkezett.

Genetikai tanácsadást követően T.I. részére külföldi laboratóriumban egy 25 gént tartalmazó Ectodermal Dysplasia Panel vizsgálatot kértünk, melyet a NEAK finanszírozott. A vizsgálati eredmény megérkezésére 5 hónapos várakozást követően került sor, a *HR* génben a c.1864T>G, p.(Cys622Gly) heterozigóta eltérést találtuk, mely a besorolás alapján valószínűleg betegségokozó kategóriába tartozik. A *HR* génhez kapcsolható APL és alopecia universalis autoszomalis recesszív módon öröklődnek, T.I.-ben azonban csak egy eltérést találtunk.

Ezt az eltérést célzottan megvizsgáltuk a szintén congenitalis alopeciás testvérében (T.E.), ő is hordozónak bizonyult, az eltérés kimutatható volt a DNS mintájából. A szülők mintáját megvizsgálva a c.1864T>G, p.(Cys622Gly) eltérést a tünetmentes édesanya is hordozta, az édesapa mintája negatívnak bizonyult.

Megbeszélés

Ahogy fentebb is említettük, a *HR* génhez kapcsolható APL kórkép egy autoszomális recesszíven öröklődő megbetegedés, melynek kialakulásához 2 mutációra van szükség. T.I. mintájában csak egy eltérést találtunk, melyet a tünetmentes édesanya is hordoz, így egyelőre nem bizonyítható, hogy ez az eltérés áll a tünetek és panaszok hátterében.

A születéskor vagy újszülöttkorban észlelt alopecia esetén differenciáldiagnosztikai szempontból számos kórképet érdemes mérlegelni, elsősorban a neonatalis telogen effluvium, tinea capitis, alopecia areata, loose anagen szindróma és a Marie–Unna-hypotrichosis jöhet szóba (4). Az APL diagnózisa gyermekkorban nem egyszerű, hiszen a

papularis léziók csak későbbi életkorban jelennek meg. A fejbőrből történt biopsia segíthet a korábbi diagnózisban, mivel a mintában a kis follicularis cysták észlelhetők, melyek rutin bőrgyógyászati vizsgálattal még nem láthatók, azonban mikroszkópos vizsgálattal megállapíthatók. Az APL diagnosztikus kritériumait Zlotogorski és mtsai (2) határozták meg elsőként, melyet később módosítottak (6) *(1. táblázat)*.

Ahhoz, hogy biztosak lehessünk a testvérpár diagnózisában, T.I. számára teljes exom szekvenálás vizsgálatot tervezünk, melynek során nemcsak a panel által tartalmazott 25 gén, hanem minden fehérjekódoló régió elemzésre kerülne. A nehézkes finanszírozás és bonyolult engedélyeztetési eljárás miatt a vizsgálat még nem valósult meg, de reményeink szerint rövidesen megtörténik, és végre egyértelmű választ kapunk T.I. és T.E. megbetegedésének jelenleg még kérdéses diagnózisára. Minden valószínűséggel az újabb genetikai vizsgálati eredmények birtokában a testvérpár felnőttkorban születendő gyermekeire nézve is meg tudjuk fogalmazni az öröklődési rizikót.

Nem feledkezhetünk meg arról sem, hogy a totális és az univerzális formák nagyon rossz prognózisúak, a kezelési próbálkozások kevés eredménnyel kecsegtetnek. Éppen ezért rendkívül fontos a betegek szoros nyomon követése, a betegek és a szülők lelki támogatása, bizonyos életkortól kezdve az esztétikailag kifogástalan paróka beszerzése és viselésének biztosítása.

1. táblázat: Az APL diagnosztikus kritériumrendszere (6)

Major kritériumok (a diagnózis kimondásához 5-ből 4 megléte szükséges)
■ Az első élethónapokban permanens és komplett hajhiány
■ Néhány vagy számos sima felszínű fehéres, milia-szerű papula az arcon, törzsön, végtagokon, csecsemőkortól vagy gyermekkortól kezdve
■ A fejbőr szövettani vizsgálata során a hajfolliculusok helyén elszarusodó anyaggal kitöltött folliculuscysták észlelése
■ Genetikai vizsgálattal HR-gén mutáció(k) fennállása
■ D-vitamin-dependens rachitis kizárhatósága
Minor kritériumok (járulékos kritériumok)
■ Családi anamnézisben rokonházasság
■ Test-, hónalj- és fanszőrzet hiánya, valamint ritkult szemöldök és szempilla
■ Normális fejlődés és növekedés, normális fogazat, csontozat, körmök és verejtékezés
■ Fejbőrön fehéres-hipopigmentált csíkok
■ Kezelési próbálkozások eredménytelensége

Summary

A genetic approach to congenital alopecia in relation to a case report

Alexandra Mikó, University of Pécs, Faculty of Medicine, Clinical Center, Department of Medical Genetics, Pécs

The clinical condition associated with hair loss, alopecia, can be caused by several diseases. The diagnosis of patients suffering from alopecia can be made more precise with the increasingly widespread access to genetic tests.
Alopecia totalis, loss of eyebrows and eyelashes appeared in the siblings T.I and T.E a few days after their birth. Laboratory tests ruled out malabsorption, rickets, metabolic or autoimmune disease. When T.I developed skin-colored itchy 1-2 mm papules on his face and limbs, her genetic examination was performed and it raised the possibility of a diagnosis of atrichia with papular lesions.
In the case of dermatological diseases, such as alopecia, genetic tests are important to provide a differential diagnostic option to obtain information about the risk of recurrence and inheritance of the disease.

KEYWORDS Keywords: genetics, alopecia universalis, atrichia with papular lesions

Irodalom

1. Trüeb RM, Dias M. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. Clinical reviews in allergy & immunology. 2018; 54(1):68-87.
2. Zlotogorski A, Panteleyev AA, Aita VM, Christiano AM. Clinical and molecular diagnostic criteria of congenital atrichia with papular lesions. The Journal of investigative dermatology. 2001; 117(6):1662-5.
3. Ibrahim A, Buket Basmanav F, Bohelay G, Lévy A, Betz RC, Caux F. Atrichia with papular lesions: a differential diagnosis of alopecia universalis not to be missed. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2021; 35(11):e801-e3.
4. Lenane P, Pope E, Krafchik B. Congenital alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005; 52(2 Suppl 1): 8-11.
5. Kuhajda V, Harangi F. Congenitalis alopecia. Dermatológia sarok. Gyermekgyógyászat. 2017; 68(1):8-10.
6. Yip L, Horev L, Sinclair R, Zlotogorski A. Atrichia with papular lesions: a report of three novel human hairless gene mutations and a revision of diagnostic criteria. Acta dermato-venereologica. 2008; 88(4):346-9.

Útravaló tudnivaló

- A genetikai vizsgálatok Magyarországon már szinte teljes körben elérhetőek.
- Bőrgyógyászati kórképekben, így az alopecia esetében is a genetikai vizsgálatok fontos differenciáldiagnosztikai lehetőséget biztosítanak, emellett segítségükkel a betegség ismétlődési és öröklődési rizikójáról információ nyerhető.

Tesztkérdések

1. Mely állítás nem igaz az APL-re?
a) alopeciával jár, autoszomális recesszíven öröklődő betegség
b) a *HR* génben bekövetkező mutációk okozzák
c) a papulák már születéstől fogva láthatók
d) irreverzíbilis

2. Mely betegség merülhet fel az APL differenciáldiagnózisaként, kivéve
a) D-vitamin-dependens rachitis
b) psoriasis
c) alopecia universalis
d) tinea capitis

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

2023. Gyermekbőr-Barát Konferencia

2023. április 28-29., Budapest, Radisson BLU Béke

Kedves Kollégák!

Viharos évek vannak mögöttünk és a jövőnkkel kapcsolatban a bizonytalanság ténye az egyetlen biztos pont. Emellett még az is biztos, hogy **2023. április 28-29-én Gyermekbőrgyógyász konferencia** kerül megszervezésre. Nagy szeretettel és örömmel várjuk tehát a 2023-as év tavaszán a bőrgyógyász, gyermekorvos kollégákat, rezidenseket, szakdolgozókat és minden kedves érdeklődőt.

A konferenciára a megszokott módon a *Convention* honlapján keresztül lehet majd jelentkezni.

A pénteki napon induló program első része elsősorban a szakdolgozók részére szolgál hasznos ismeretekkel. Az ország minden pontjáról várjuk az érdeklődőket. Az előadások inkább interaktív megbeszélésekből fognak állni, amely a biológiai terápiás nővérek számára fog hasznos ismeretekkel szolgálni. A szombati program során két izgalmas diaklinika blokk között az ország számos pontjáról hallhatunk továbbképző előadásokat **„Visszatérő kérdések és új problémák a bőrgyógyászati ellátásban”**.

Az érintett témák: új terápiák, új diagnózisok, krónikus betegek ellátásának új szempontjai, a társszakmákkal történő együttműködés mindennapos kihívásai, élet a COVID után. Az esetek ismertetése akkor a legérdekesebb, ha a hallgatóság próbára teheti a saját tudását. Interaktív betegbemutatások során többet tanulunk, érdekesebb, izgalmasabb, tanulságosabb és egyben szórakoztatóbb is.

Az idei *„Gyermekbőr-Barát Konferencia”* ismét sok meglepetést tartogat, szeretettel várjuk a téma iránt érdeklődő bőrgyógyász, gyermekgyógyász kollégákat, rezidenseket, szakdolgozókat, valamint a téma iránt érdeklődő cégeket.

Prof. Dr. Szalai Zsuzsanna

A konferencia helyszíne: Radisson Béke BLU
1067 Budapest, Teréz krt. 43.
Telefon: +36 1 889 3900
További információ, online regisztráció: *www.convention.hu*

Kitett gyermekek Európában, a lelencházak V. Kórház-Árvaház és gyermekkórus

Vivaldi és az Ospedale della Pietà

Harmat György dr.
Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar
(Dékán: Dörnyei Gabriella dr.)
E-posta: gyharmat1951@gmail.com

Az Ospedale della Pietà kolostor árvaház és zeneiskola volt Velencében. A többi velencei ospedalhoz hasonlóan a Pietà-t is először a rászorulók hospice-jaként hozták létre.
A velencei apácák egy csoportja, a Consorelle di Santa Maria dell'Umiltà, a tizennegyedik században hozta létre ezt a jótékonysági intézményt árvák és elhagyott lányok számára.
Más források szerint a Velencei Köztársaság szenátusának 1346-ban hivatalosan alapított Ospedale della Pietà-ját egy ferences, Petruccio d'Assisi kezdeményezésére építették, aki 1335 körül úgy döntött, hogy megakadályozza a Velencében gyakori jelenséget, hogy a kurtizánok, prostituáltak újszülött csecsemői a csatornába fulladjanak, vagy éhen haljanak az utcán.
Mivel nem volt saját gazdasági erőforrása, a fráter szakadatlanul sétált a velencei utcákon, és könyörgött az „irgalom, irgalom" kiáltással, amely örökre azonosítani fogja az ősi kórházat.
A Köztársaság később is támogatta ezt az intézményt a büntetőjogi szankciókból és a kompforgalomból származó bevételeiből, a színházak színpadjaiból és Rialto „arcaiból", valamint a nemesek és az egyszerű polgárok nagylelkű ingatlan hagyatékainak köszönhetően biztosították a működés anyagi feltételeit.
A Pietà Kórház ma is Velence város kulturális örökségének része, valamint tanúja azoknak a társadalmi változásoknak, amelyek az évszázadok során bekövetkeztek a gyermekek állapotában, folyamatosan a gyermekek védelme érdekében működnek, és küldetését a kultúra fejlődésével is azonosíthatjuk.
A tizenhetedik és tizennyolcadik századra a Pietà – a három másik jótékonysági kórházzal együtt – jól ismert volt női zenei együtteseiről, amelyek Európa-szerte vonzották a turistákat és a mecénásokat.
1703 szeptemberében *Antonio Vivaldi*, a 24 éves korában maestro di violino (hegedűmester) lett a velencei Pio Ospedale della Pietà nevű árvaházban; bár valószínűleg hegedűművészi tehetsége biztosította számára az állást, ott hamarosan sikeres zenetanár lett.
Az elkövetkező harminc évben a legtöbb fő művet az Ospedale-ben dolgozva komponálta, és itt is adták elő.
Velencében négy hasonló intézmény működött; céljuk az volt, hogy menedéket és oktatást nyújtsanak azoknak a gyerekeknek, akik elhagyatott vagy

1. kép: Az Ospedale della Pietà jelenlegi képe

2. kép: Vivaldi vörös köpenyben 1723. Wikipedia: Ismeretlen festő olajfestménye a Bolonyai Múzeum Nemzetközi Könyvtárából.

3. kép: Koncert az árvaházban. Gabrielle Bella (1730–1799) itáliai barokk festő műve (wikipedia). 18th Century Palazzo Querini Stampalia Venice

árvák, vagy akiknek a családja nem tudta eltartani őket. Ezeket a Köztársaság által biztosított pénzeszközökből finanszírozták. A fiúk szakmát tanultak, és tizenöt éves koruk után el kellett hagyniuk az intézményt. A lányok zenei oktatásban részesültek, közülük a legtehetségesebbek maradtak, és tagjai lettek az Ospedale neves zenekarának és kórusának.

Azonban a pietàì kórház, konzervatóriuma volt az egyetlen kórház, amely 1830-ig ebben a formában működött. Az összes többi kórház teljesen bezárta zenei tevékenységét a XIX. század első éveiben.

Egy 1790-ben kelt hangszerleltárból megtudhatjuk, hogy abban az évben a pietàì kórházban még mindig „négy hegedű volt használt íjjal, négy csellló, tizenhét hegedű, két tengeri trombita [ez valójában utalhat a tromba marina hegedűjére is], hat kis brácsa, két viola d'amore, két mandolin, két lant, egy theorbo, négy vadászkürt kiegészítőkkel, két zsoltáros harmonikus dobozzal, két cintányér, három fuvola, két nagy cintányér spenettel".

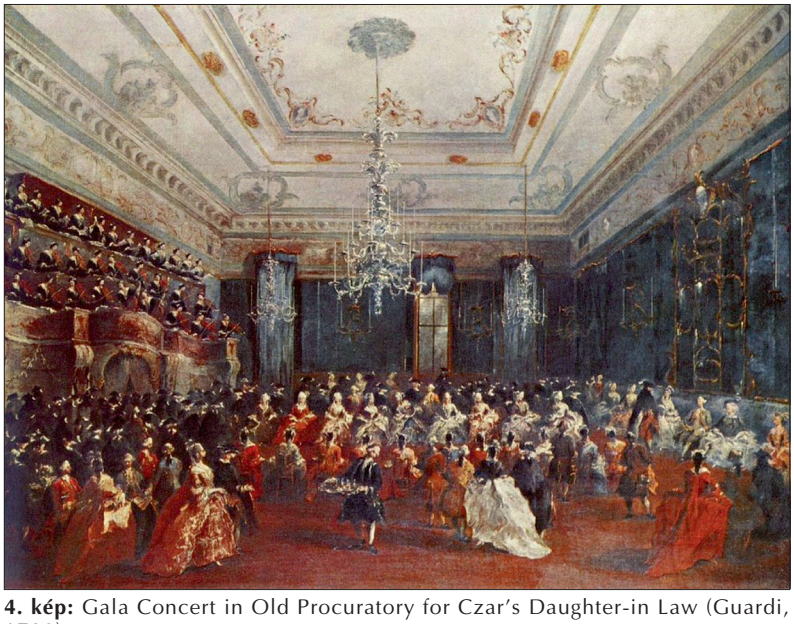
A maestro di coro vagyis zenei vezető pozíciója, amelyet Vivaldi töltött be, sok időt és munkát igényelt. Minden ünnepen oratóriumot vagy versenyművet kellett komponálnia, és meg kellett tanítania az árváknak mind a zeneelméletet, mind azt, hogyan kell játszani bizonyos hangszereken. 1716-ban az intézmény teljes zenei tevékenységéért Vivaldi lett a felelős, amikor maestro de' concertivé (zene igazgatóvá) léptették elő.

A kórusnak kiterjedt repertoárja volt. Olyan vallási szolgálatokon játszottak, mint a bíboros, a vesperás és a misés, sőt oratóriumokat, valamint különleges előadásokat is tartottak a méltóságok látogatásához. Érdekes módon díszes rácsok mögött léptek fel, látszólag azért, hogy megőrizzék szerénységüket. De ennek az elrendezésnek az volt a hatása is, hogy elhomályosította az esetlegesen örökölt fizikai hibákat. Nem meglepő, hogy mivel a lányok anyjai sokszor elszegényedett és/vagy prostituált volt, a veleszületett egészségügyi problémák (vérbaj) viszonylag gyakoriak voltak.

Guardi 1780-ban készült festménye egy ilyen gálakoncertet ábrázol, melyet a Cár fiának felesége (menye) tiszteletére rendeztek.

A kórus (figlie di choro) tagjaitól azt várták, hogy szolidak és szűziesek maradjanak életük végéig, ha a Pietà-ban élnek, napi vallási istentiszteleteken vettek részt, tanították a fiatalabb lányokat, és életüket a zenének és az ospedálé támogatásának szentelték. Néhányan másként döntöttek, és végül házasodtak, mások viszont apácák lettek. A megmaradt nőknek azonban megtiszteltetés volt fellépni a Pietà nemzetközileg elismert, csak nőkből álló hangszeres és kórus együttesében.

Bár nem ismert a többség neve, de Vivaldi néhány tanítványa nemzetközi hírnevű zenész lett, mint például *Anna Maria dal Violin*. (Amikor a nők kiléte ismeretlen volt, olyan vezetékneveket kaptak, amely megfelelt az általuk használt hangszernek.) Vivaldi több hegedűkoncertet írt Anna Maria számára, és néhány hozzáértő hallgató azt is állította, hogy ő korszakának egyik legnagyobb hegedűsművésze.



4. kép: Gala Concert in Old Procuratory for Czar's Daughter-in Law (Guardi, 1780)