

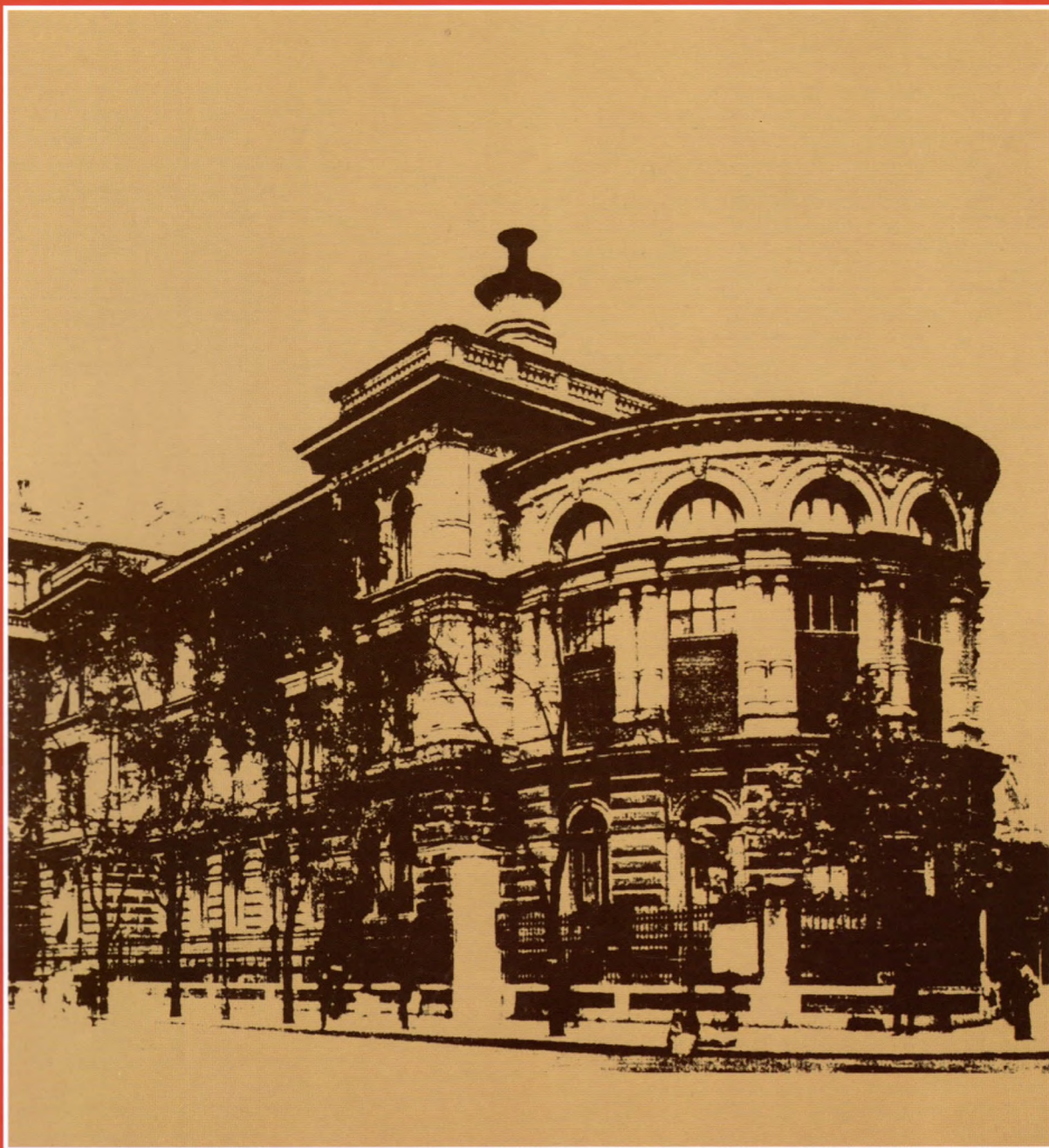
B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI

Szemle

85. ÉVFOLYAM

2009. 3. SZÁM



**A SEMMELWEIS ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
BŐR-, NEMIKÓRTANI ÉS BŐRONKOLÓGIAI KLINIKA
JUBILEUMI KIADVÁNYA
DR. HORVÁTH ATILA EGYETEMI TANÁR
70. SZÜLETÉSNAPI ALKALMÁBÓL**

DL

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Szerkesztő:

Ablonczy Éva dr.

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Marschalkó Márta dr.
Battyáni Zita dr.	Nagy Endre dr.
Black Anikó dr.	Nagy Károly dr.
Daróczy Judit dr.	Nebenführer László dr.
Farkas Beatrix dr.	Podányi Beáta dr.
Gyulai Roland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Várkonyi Viktória dr.

TARTALOM

85. évf. 2009. 3. szám

Professzor Dr. Horváth Attila köszöntése 70. születésnapján	95
<i>Erős Nóra dr., Bihari Ágnes dr., Marschalkó Márta dr., Hársing Judit dr., Désaknai Márton dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Iatrogen Kaposi sarcoma remissziója sirolimus kezelés és röntgen irradáció hatására	97
<i>Hídvégi Bernadett dr., Fodor Károly dr., Losonczy Veronika dr., Hársing Judit dr., Wikonkál Norbert dr., Müzes Györgyi dr., Marschalkó Márta dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Urticaria vasculitis	100
<i>Holló Péter dr., Sas Andrea dr., Harnos Ferenc dr., Kaszab Csilla dr., Szakonyi József dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> A psoriasis korszerű szisztémás kezelése az új patogenetikai és klinikai ismeretek tükrében	104
<i>Kuzmanovszki Daniella dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Az endokrin betegségek bőrtünetei	110
<i>Marschalkó Márta dr., Erős Nóra dr., Wikonkál Norbert dr., Hársing Judit dr., Csomor Judit dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Cutan T-sejtes lymphoma bexaroten kezelése	119
<i>Sas Andrea dr., Németh Ilona, Pónyai Györgyi dr., Temesvári Erzsébet dr.:</i> Nikkel, a 2008-as év kontakt allergénje	124
<i>Somlai Beáta dr., Hársing Judit dr., Bottlik Gyula dr., Rempert Ádám dr., Török Szilárd dr., Földes Katalin dr., Perner Ferenc dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Melanoma előfordulása vesetranszplantált betegeken	131
<i>Temesvári Erzsébet dr., Németh Ilona, Pónyai Györgyi dr., Hídvégi Bernadett dr., Gergely Péter dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Pollen-élelmiszer keresztreakciók vizsgálata urticariás betegeknél	136
<i>Wikonkál Norbert dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Merkel-sejt carcinoma	143
A Nékám Plakett alapítása és első adományozása az MDT 80. Nagygyűlésén, 2008. december 15-én	148
MDT Pályázat és Támogatás Előkészítő Bizottság Szabályzata	153
A Magyar Dermatológiai Társulat szekció vezetőik beszámolója	154
Kongresszusi Naptár	155

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

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

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

CONTENTS

Vol. 85. N° 3. 2009.

Laudation of Professor Attila Horváth at his 70th birthday	95
<i>Nóra Erős, Ágnes Bihari, Márta Marschalkó, Judit Hársing, Márton Désaknai, Sarolta Kárpáti:</i> Remission of iatrogenetic Kaposi's sarcoma under sirolimus treatment and X-ray irradiation	97
<i>Bernadett Hídvégi, Károly Fodor, Veronika Losonczi, Judit Hársing, Norbert Wikonkál, Györgyi Műzes,</i> <i>Márta Marschalkó, Sarolta Kárpáti:</i> Urticaria vasculitis	100
<i>Péter Holló, Andrea Sas, Ferenc Harnos, Csilla Kaszab, József Szakonyi, Sarolta Kárpáti:</i> Systemic treatment of psoriasis in the era of the new pathogenetic and clinical findings	104
<i>Daniella Kuzmanovszki, Sarolta Kárpáti:</i> Cutaneous manifestations of endocrine disorders	110
<i>Márta Marschalkó, Nóra Erős, Norbert Wikonkál, Judit Hársing, Judit Csomor, Sarolta Kárpáti:</i> Bexarotene treatment for cutaneous T-cell lymphoma	119
<i>Andrea Sas, Ilona Németh, Györgyi Pónyai, Erzsébet Temesvári:</i> Nickel „Contact Allergen” of the Year 2008	124
<i>Beáta Somlai, Judit Hársing, Gyula Bottlik, Ádám Rempert, Szilárd Török, Katalin Földes, Ferenc Perner, Sarolta Kárpáti:</i> Melanomas in renal transplant recipients	131
<i>Erzsébet Temesvári, Ilona Németh, Györgyi Pónyai, Benadett Hídvégi, Péter Gergely, Sarolta Kárpáti:</i> Urticaria provoked by food in patients with pollen sensitivity	136
<i>Norbert Wikonkál, Sarolta Kárpáti:</i> Merkel-cell carcinoma	143
Founding the Nékám Prize. and first conferment in the 80th Congress in the 15th december 2008.	148
Congress Calendar	155

Professzor Dr. Horváth Attila köszöntése 70. születésnapján

Laudation of Professor Attila Horváth at his 70th birthday



Horváth Attila professzor úr 1939. május elsején született Szombathelyen. Orvosi diplomáját 1963-ban, a Budapesti Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi karán végezte 1963-ban. 1967-ben szakvizsgázott bőrnemigyógyászat és kozmetológiából, majd 1980-ban immunológiából és 1985-ben klinikai immunológia és allergológiából.

1981-ben a diszoid és szisztémás lupus erythematoses kapcsolatának vizsgálati eredményeit foglalja össze kandidátusi értekezésében.

1963-1976 között klinikai orvos, adjunktus majd docens a Budapesti Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján, ahol 1987-1992 között egyetemi tanár, 1992 és 2004 között tanszékvezető egyetemi tanár. Ezzel egy időben, 1991 és 2005 között a Bőr- és Nemikórtani Intézet főigazgató főorvosa. 2009 óta professzor emeritus.

Egyéb szakmai tevékenységei közül kiemelendő, hogy 1986 és 2002 között a WHO AIDS szakértője, 1986 és 2005 között a Nemzeti AIDS Bizottság tagja, 2003-2005 között a Bizottság elnöke. 1984-1995 között az MTA Tudományos Minősítő Bizottság I. sz. Klinikai Bizottságának titkára.

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának újonnan kialakított állandó Curriculum Bizottsá-

gának első elnökeként a curriculumból hiányzó, az orvosképzés szempontjából fontos diszciplínák kialakítása, a jelenlegi curriculumba való beépítése volt feladata.

1991-2004 között fővárosi szakfelügyelő főorvos.

1986-2009 a Bőrgyógyászati Szakmai Kollégium tagja, 1994-1999 között ennek elnöke.

1991-1999 az Infektológiai Szakmai Kollégiumban dolgozik, 1998-tól az MTA Orvosi osztály Infektológiai Munkabizottság tagja.

2000-2004 az MTA Orvosi Osztály Epidemiológiai Bizottságának tagja, 2000-2004-ig a MOTESZ Szakmapolitikai Bizottságának tagja, majd alelnöke. 2004-2006 között az OTKA tagja, 2006-2009 között az OTKA KLINO zsűri tagja.

Hazai társulati tagságai és azokban betöltött tisztségei:
1963-tól a Magyar Dermatológiai Társulat tagja, majd 2001-2004 között elnöke,

1986-tól a Magyar Immunológiai Társulat, valamint a Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság tagja, utóbbinak 1988-1992 között alelnöke,

1996-ban megalapítja a Magyar STD Társaságot, melynek egyúttal elnöke 2006-ig,

1996-2000 A Magyar Sebkezelő Társaság társelnöke.

Nemzetközi Társulatokban betöltött funkciói és tiszteletbeli tagságai :

1997-től az Alpok-Danúbia-Adria STD Working Group tagja, majd 2002-2003 között elnöke.

A Német STD Társaság (1998), az Észak-Amerikai Klinikai Bőrgyógyászati Társaság (2001), a Purkinje Társaság (2002), az Osztrák Bőrgyógyászati Társaság (2004), a Német Bőrgyógyászati Társaság (2004) és a Román Bőrgyógyászati Társaság (2004) fogadták tiszteletbeli taggá.

Szerkesztő Bizottsági Tagságok:

Bőrgyógyászati Venerológiai Szemle, *Lege Artis Medicinae*, Magyar Andrológia, Magyar Orvosi Nyelv, Magyar Venerológiai Archívum, melynek alapító főszerkesztője.

Acta Dermatologica Alpina, Pannonica et Adriatica (Zágráb), az *Archives of Public Health* (Brüsszel) és a *Sexually Transmitted Infections* (Moszkva) szerkesztőbizottsági tagja.

Kitüntetései:

1980: Kiváló Munkáért Érdemérem, 1985: Kiváló Orvos. 1999-ben Széchenyi Professzori Ösztöndíjat nyert. 2004: A Magyar Köztársaság Érdemrend Tiszti keresztje, 2008: ILDS: „Certification of Appreciation” .

Kutatási területe:

A dermato-venereológia mikrobiológiai vonatkozásai - ezen belül kiemelten a korai HIV fertőzés hatásai az immunrendszerre-, valamint az STD betegségek klinikai és társadalmi vonatkozásai.

Kutatta az autoimmun és allergiás megbetegedések pathomechanizmusát és bőrgyógyászati manifesztációit, azok diagnosztikai és prognosztikai jelentőségét. Sokat foglalkozott a klinikai farmakológiával.

Igazgatósága alatt létrejött a HIV kutatólaboratórium, gyermekbőrgyógyászati rendelés, megszerveződött a genetikai vizsgálatok bevezetése. A genetikai kutatóhely 2003-ban társult akadémiai kutatói rangot szerzett.

Munkásságát 16 könyvfejezet és 261 teljes publikáció fémjelzi. Két tanítványa lett tanszékvezető egyetemi tanár, jómagam és Nagy Károly professzor úr, aki a Semmelweis Egyetem Mikrobiológiai Tanszékét vette át. Igazgatósága alatt 7 PhD munka és egy nagydoktori értekezés készült el. Munkatársai közül 5 nyert főorvosi kinevezést, 5 munkatársa eredményesen habilitált.

A magyar venerológia megszervezésében, felépítésében, irányító, összefogó és vezető szerepet töltött be. A BNG hálózat összefogásával, az első HIV szűrések beindításával vitathatatlan érdeme, hogy mind a mai napig a magyarországi epidemiológiai adatok kiemelkedően jók nemzetközi viszonylatban, mind a szifilisz, mind a HIV fertőzéseket tekintve. Az STD szakterületén új társulat és szakfolyóirat, a Magyar Venerológiai Archívum alapítója és alapító elnöke.

Szervezésében kerültek megrendezésre a Kaposi Mór nemzetközi konferenciák élvonalbeli amerikai és európai kutatók részvételével. A 2004 European Academy of Dermatology and Venereology 2004. évi tavaszi budapesti konferenciájának elnöke, mely megrendezésével két jubileum is egybe esett: 2004 május 1-én csatlakoztunk az Európai Unióhoz és akkor töltötte be Professzor Úr 65. életévét.

2004 július 1-én vonult vissza a tanszék irányításából, de továbbra is ellátta a klinikával együtt működő Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet igazgatói feladatait. 2005 március 31-ével, a syphilis és HIV infekciók már tartós fellángolása idején, a Minisztérium megszüntette a Bőr- és Nemikórtani Intézetet: 53 munkatárs bérének és az Intézet dologi keretének elvonásával a betegellátási és az intézet munkatársai által ellátott oktatási és továbbképzési feladatok átkerültek a Klinikára, részben az itt megalakult STD Centrumba, részben az ambulanciára és a fekvőbeteg ellátásba.

Ma elsősorban a klinika oktatási tevékenységében vesz részt. Országos egészségügyi és tudománypolitikai szervezési feladatok ellátása mellett (MOTESZ, OTKA). A Magyar Dermatológiai Társulat bizottságának vezetőjeként annak tanácsadója.

Professzor Urat 70. születésnapján a Magyar Dermatológiai Társulat jubileumi kiadványával, a Klinika munkatársainak tudományos munkájából készült cikkgyűjteménnyel köszöntjük. Ebben a számban publikáljuk Braun-Falco professzor úr és Jablonska professzor asszony 2008-as látogatását az MDT Nagygyűlésén, ahol, két bőrgyógyászati óriás, két barát voltak a Nékám Plakett első díjazottjai, és mindkettőjüket számos szál fűzi a Semmelweis Egyetem Bőrklínikájához.

*Kárpáti Sarolta dr.
egyetemi tanár*

*Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest (igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)
XIX. kerületi Egészségügyi Intézet Bőr- és Nemibeteg Gondozó, Budapest
(igazgató: Dr. Vargha Péter) közleménye*

Iatrogen Kaposi sarcoma remissziója sirolimus kezelés és röntgen irradiáció hatására

Remission of iatrogenic Kaposi's sarcoma under sirolimus treatment and X-ray irradiation

ERŐS NÓRA DR., BIHARI ÁGNES DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.,
HÁRSING JUDIT DR., DÉSAKNAI MÁRTON DR. ÉS KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az 59 éves nőbeteg anamnézisében chronicus glomerulonephritis, kétoldali zsugorvese szerepel, mely miatt 9 hónapig peritonealis dialysis, majd vesetranszplantáció történt. A műtétet követően cyclosporin A, mycophenolat mofetil és prednisolon immunszuppresszív kezelésben részesült. A transzplantáció után 15 hónappal észlelte a lábszárakon a 3-5 mm-es nagyságú, lividvörös papulák kialakulását. A bőrbiopszia a dermisben atípusos, orsó alakú sejtekből álló infiltrációt, érproliferációt, kiterjedt bevérzést, hemosiderin lerakódást igazolt. A iatrogen eredetű, vesetranszplantációt követő Kaposi sarcoma esetében belszervi manifesztáció, HIV fertőzés kizárható volt. A cyclosporin A helyett sirolimus került bevezetésre a bőrtünetek röntgen irradiációja mellett, mely hatására a folyamat reziduális hiperpigmentáció hátrahagyásával gyógyult. A szerzők röviden áttekintik a Kaposi sarcoma formáit, klinikopatológiai jellegzetességeit, pathomechanizmusát, külön kiemelve a iatrogen forma jellegzetességeit és terápiás lehetőségeit.

Kulcsszavak:

**Kaposi sarcoma - HHV-8 -
vesetranszplantáció - cyclosporin A-sirolimus**

SUMMARY

The 59-year-old female with end-stage chronic glomerulonephritis underwent a successful kidney transplantation followed by treatment with cyclosporin A, mycophenolat mofetil and prednisone. Fifteen months later erythematous violaceous, 3-5 mm papules developed on both legs. Histopathology of the skin biopsy confirmed the diagnosis of Kaposi's sarcoma with atypical spindle cell infiltrate, proliferating vessels, hemosiderin extravasation and deposition in the dermis. Visceral involvement as well as HIV infection were excluded. Cyclosporin A was substituted with sirolimus therapy, and the patient received local X-ray irradiation which resulted in remission of skin symptoms with residual hyperpigmentation. Clinical variants, pathological features and pathomechanism of Kaposi's sarcoma are discussed, focused on the iatrogenic variant of the disease and its therapeutic possibilities.

Key words:

**Kaposi's sarcoma - HHV-8 - kidney
transplantation - cyclosporin A-sirolimus**

Rövidítések

KSHV: Kaposi Sarcoma Associated Herpesvirus
HHV-8: Human Herpesvirus-8
VEGFR-3: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3
LANA-1: Latency Associated Nuclear Antigen-1

A Kaposi sarcoma egy multicentrikus, angiogén eredetű malignus daganat. A Kaposi Mór által 1872-ben elsőként leírt klasszikus, sporadikus forma mellett az 1950-es évektől ismerjük az Afrikában endémiás formát, az 1960-as évektől a szervtranszplantált, immunszupprimált betegeken jelentkező iatrogen formát, majd az 1980-as évek végétől a HIV pozitív betegeknél kialakult ún. AIDS-asszo-

ciált Kaposi sarcorrát. Az első két formában a betegség kevésbé progresszív lefolyást mutat.

A Kaposi sarcoma mind a négy típusában a Kaposi sarcomával asszociált herpesvírus (KSHV), újabb nevén a humán herpesvírus-8 (HHV-8) oki szerepét feltételezik. A vírust először 1994-ben izolálták AIDS-el asszociált Kaposi sarcomából (2). Azóta bebizonyosodott, hogy a gamma herpesvírusok közé tartozó HHV-8 megtalálható mind a négy klinikai forma bőrtünetében, a betegek nem érintett, normál bőrében és a vér mononukleáris sejtjeiben, elsősorban a B-lymphocytákban, kisebb mértékben a T-sejtekben és monocytákban (7, 9). Szero-

lógiai vizsgálattal (immunfluoreszcens array, Western blot, ELISA) a betegek vérében HHV-8 ellenes antitestek jelenléte igazolható. Hazánkban Dr. Horváth Attila professzor úr már 1986-ban bevezette a HIV szűrést és munkacsoportja élen járt a HHV-8 vizsgálatokban, de több munkacsoport is foglalkozott a HHV-8 és a Kaposi sarcoma kapcsolatával (12, 13, 15), valamint a HHV-8 jelenlétének differenciáldiagnosztikai jelentőségével pszedo-Kaposi sarcomában (6, 14).

A Kaposi sarcoma pathomechanizmusában döntő szerepet játszik a HHV-8 hatására létrejövő fokozott endothelialis VEGFR-3 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3) expresszió, mely angiogenesishez és az orsó alakú sejtek proliferációjához vezet (11). Az endothelsejtek felszínén lévő, normál bőrben csak kismértékben jelenlévő, de a Kaposi sarcoma bőrtünetében és a környező normál sejtekben fokozottan kimutatható VEGFR-3 expresszióját a virion burok glikoprotein B aktiválja (17). A vírus jelenléte kimutatható a bőrből in situ hibridizációval, PCR-al, illetve a LANA-1 (Latency Associated Nuclear Antigen-1) immunhisztokémiai vizsgálatával. Az immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint a legtöbb orsósejt a vírussal csak látenszen fertőzött (LANA-1+), kisebb részük azonban replikációt mutató vírust tartalmaz, ezek a sejtek játszanak kulcsszerepet a lokális tumor-progresszióban (4).

A Kaposi sarcoma jellegzetes orsósejtjeinek eredete sokáig nem volt pontosan tisztázott. Korábban endothel eredetüket feltételezték endothelialis markerek – pl. CD31, CD34 – expressziója miatt, az újabb vizsgálatok szerint azonban a sarcoma sejtek lymphaticus endothelialis markereket – pl. VEGFR-3, lyve-1, podoplanin – expresszál-
nak (3). A sarcoma szövettani képére az orsósejtes proliferáció mellett jellemző a fokozott angiogenesis, számos vascularis járat jelenléte, a vörösvértestek extravazációja, következményes gyulladáso infiltráció, oedema és hemosiderin lerakódás. Ez utóbbi magyarázza a bőrtünetek jellegzetes kékesvörös színét.

A Kaposi sarcoma a bőrön lividvörös foltként kezdődik, melyből a progresszió során plakkok, végül nodularis-tumoros léziók fejlődnek ki, gyakran exulcerációval. A nyálkahártyák érintettsége és a belszervi manifesztáció gyakrabban fordul elő az AIDS-asszociált és a iatrogén formákban. Érintett lehet a gyomor, bél, máj, lép, tüdő, ritkábban a pharynx, szív, csontvelő, urogenitalis régió, vese, extrém ritkán az agy és szem.

Esetismertetés

Az 59 éves nőbeteg anamnézisében ulcus duodeni, myoma uteri miatt végzett hysterectomia és adnexectomia, struma nodosa szerepel. 1984 óta ismert hypertoniája, chronicus glomerulonephritise, melyet kétoldali zsugorvese kialakulása kísért. 2003 áprilisától peritonealis dialysisre szorult, majd 9 hónap elteltével a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján cadaver vese beültetése történt. A vesetranszplantációt követően cyclosporin A (Sandimmun Neoral®), mycophenolat mofetil (CellCept®) és alacsony dózisu prednisolon (Prednisolon®) kezelésben részesült. A vesetranszplantáció után 15 hónappal észlelte először a jobb lábszár

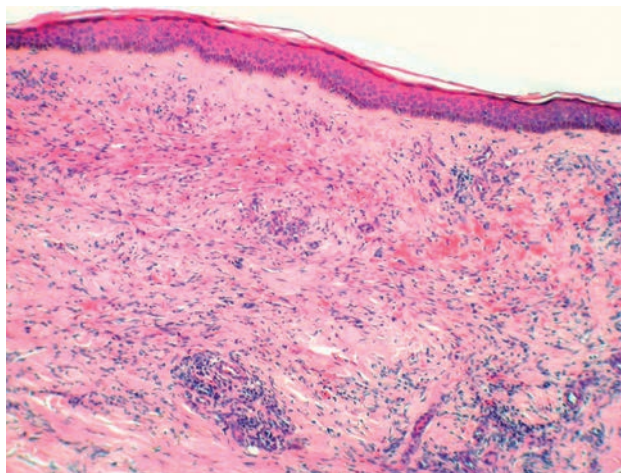


1. ábra

A lábszárakon 3-5 mm nagyságú, csoportos, lividvörös papulák

alsó harmadában egy 5x8 cm nagyságú területen a csoportosan elhelyezkedő, 3-5 mm nagyságú, lividvörös, lapos papulák, kisebb nodusok megjelenését. Később hasonló tünetek alakultak ki a bal lábszár elülső felszínén is (1. ábra).

A klinikai kép és anamnézis alapján Kaposi sarcoma lehetősége merült fel. A szövettani vizsgálat az ellapult epidermis alatt a dermisben mérsékelt fokú érproliferációt, kiterjedt bevezést, fokális hemosiderin lerakódást, pozitív Berliini-kék reakciót igazolt, a számos orsó alakú, atípusos sejtből álló infiltrátum mellett (2. ábra). A paraffinos blokkból végzett PCR vizsgálattal a HHV-8 jelenlétét nem tudtuk igazolni.



2. ábra

Ép hám alatt, a dermis felső részében mérsékelt érproliferáció, atípusos, orsó alakú sejtek, kiterjedt bevezés (HE, x 40)

A beteg kivizsgálása során kóros laboratóriumi eltérést, HIV szeropozitivitást nem találtunk, képalkotó vizsgálatokkal (mellkas röntgen, hasi ultrahang, inguinalis régiók nyirokcsomó ultrahang vizsgálata) a Kaposi sarcoma belszervi manifesztációja kizárható volt. Terápiás célzattal a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán a cyclosporin A helyett sirolimus (Rapamune®) került bevezetésre. Klinikánkon a bőrtünetek röntgen irradációját végeztük 10x2 Gy dózisban (Dermapan III, 43 kV, 0,6 mm Al szűrő). A folyamat reziduális hiperpigmentáció hátrahagyásával gyógyult, és a beteg a több éves utánkövetés során tünetmentes maradt.

Megbeszélés

Esetünk a Kaposi sarcoma iatrogén formájának felelt meg, melyet elsősorban vese-, ritkábban egyéb szerv, vagy csontvelő átültetése után észlelnek, immunszupprimált betegeken. Irodalmi adatok szerint a Kaposi sarcoma 500-szor gyakrabban fordul elő vesetranszplantált betegeknél, mint az átlagpopulációban (8). A transzplantáció után a tünetek relatíve korán kezdődnek (átlag: 13 hónap), gyakran kíséri lymphoedema, és gyakori, kb. 25-50%-os a visceralis érintettség. A betegség kimenetelét döntően az immunszuppresszió mértéke szabja meg. A gyógyszerek módosítása vagy elhagyása után – egyéb kezelés nélkül is – spontán regresszióról számolnak be, míg az immunszuppresszió folytatása a folyamat progressziójához vezet. Esetünkben a bőrtünetek a vesetranszplantáció után 15 hónappal kezdődtek, gyorsan progrediáltak, de visceralis érintettség nem kísérté. A cyclosporin A kezelés leállítása, sirolimus terápia bevezetése és röntgen irradáció hatására a bőrtünetek regrediáltak, és a beteg utánkövetése során nem recidiváltak.

Az immunszuppresszív és immunmoduláns szerek közül a cyclosporin A-ról is kimutatták a Kaposi sarcomát provokáló hatást, hiszen fokozza a pathomechanizmusban döntő szerepet játszó VEGFR expresszióját, gátolja a DNS repairt és ezáltal elősegíti a tumorsejtek növekedését (10). A cyclosporin A elhagyása már önmagában is terápiás hatású lehet, a léziók visszafejlődése megindul (16). Az alternatív immunszuppresszív szerként használatos sirolimus ezzel szemben antineoplasztikus, antiangiogén hatású, gátolja a VEGFR expresszióját (5,16). Betegünk esetében a cyclosporin A elhagyása, a sirolimus bevezetése mellett felületi röntgen irradációt is alkalmaztunk, mely lényeges mellékhatás nélküli, igen magas gyógyulási arányt eredményező eljárás napjainkban is (1).

IRODALOM

1. *Caccialanza M. és mtsai*: Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *JEADV* (2008) 22, 297-302.
2. *Chang Y. és mtsai*: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* (1994) 266, 1865-1869.
3. *Dupin N., Grange P. A.*: Looking for the target cell of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J. Invest. Dermatol.* (2006) 126, 545-547.
4. *Grundhoff A., Ganem D.*: Inefficient establishment of KSHV latency suggests an additional role for continued lytic replication in Kaposi sarcoma pathogenesis. *J. Clin. Invest.* (2004) 113, 124-136.
5. *Guba M és mtsai*: Sirolimus inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* (2002) 8, 128-135.
6. *Harmos F. és mtsai*: A VEGFR és a HHV-8 LANA eltérő expressziója Kaposi szarkómákban és pseudo-Kaposi szarkómában. *Bőrgy. Vener. Szle* (2001) 77, 267-271.
7. *Harrington W. J. és mtsai*: Human herpesvirus type 8 DNA sequences in cell-free plasma and mononuclear cells of Kaposi's sarcoma patients. *J. Infect. Dis.* (1996) 174, 1101-1105.
8. *Hayward G. S.*: Initiation of angiogenic Kaposi's sarcoma lesions. *Cancer Cell* (2003) 3, 1-3.
9. *Henry M. és mtsai*: Infection of circulating CD34+ cells by HHV-8 in patients with Kaposi s sarcoma. *J. Invest. Dermatol.* (1999) 113, 613-616.
10. *Herman M. és mtsai*: Effects of cyclosporine A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J. Lab. Clin. Med.* (2001) 137, 14-20.
11. *Jussila L. és mtsai*: Lymphatic endothelium and Kaposi's sarcoma spindle cells detected by antibodies against the vascular endothelial growth factor receptor-3. *Cancer Res.* (1998) 58, 1599-1604.
12. *Kemény L. és mtsai*: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8: A new virus in human pathology. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1997) 37, 107-113.
13. *Nagy K.*: Kaposi sarcoma 1872-2004. *Bőrgy. Vener. Szle* (2004) 80, 165-168.
14. *Nagy Sz. és mtsai*: Új differenciáldiagnosztikai marker Kaposi szarkóma és pseudo-Kaposi szarkóma elkülönítésben. *Bőrgy. Vener. Szle* (1999) 75, 47-50.
15. *Remenyik É. és mtsai*: Klasszikus Kaposi sarcoma. Retrospektív tanulmány. *Bőrgy. Vener. Szle* (2004) 80, 117-122.
16. *Stallone G. és mtsai*: Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N. Eng. J. Med.* (2005) 352, 1317-1323.
17. *Zhang X. és mtsai*: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 alters endothelial function and enhances infection. *J. Biol. Chem.* (2005) 280, 26216-26224.

*Semmelweis Egyetem, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár)¹,
Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Dr. Tulassay Zsolt egyetemi tanár)²*

Urticaria vasculitis Urticaria vasculitis

HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, FODOR KÁROLY DR.¹, LOSONCZI VERONIKA DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹, MÜZES GYÖRGYI DR.²,
MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az urticaria vasculitis elsősorban krónikus urticariától differenciálendő leukocytoclastikus vasculitis. Klinikailag 24 órán túl fennálló urticák jellemzik, melyek maradványtünettel regrediálnak, a bőrtünetek gyakran szisztémás tünetekkel társulnak. Hypokomplementaemiás és normokomplementaemiás osztályozásuk ismert. A hypokomplementaemiás forma súlyosabb és gyakran társul egyéb autoimmun betegségekkel (SLE, Sjögren syndroma). A szerzők összefoglalják a patomechanizmus jellegzetességeit a klinikai tüneteket és a terápiás lehetőségeket három betegük kórtörténetének elemzésével.

Kulcsszavak:
urticaria vasculitis - leukocytoclasticus
vasculitis - autoimmun betegség

SUMMARY

Urticaria vasculitis is characterized by persistent urticarial lesions with histologic evidence of leukocytoclastic vasculitis. The majority of patients presenting with systemic symptoms. Clinical variability reflects the presence or absence of serum hypocomplementemia. Patients with hypocomplementemia have more severe disease, and this type of urticaria vasculitis is frequently associated with autoimmune diseases (SLE, Sjögren syndrome). We describe 3 patients with UV and summarize the patomechanism, clinical symptoms and therapy of the disease.

Key words:
urticaria vasculitis - leukocytoclastic
vasculitis - autoimmune disease

Az urticaria vasculitis az American College of Rheumatology klasszifikációja szerint a hypersensitiv vasculitisek közé sorolható. Az urticaria vasculitist klinikailag 24 órán túl fennálló, maradványtünettel regrediáló urtica jellemzi. Hisztológiaiileg leukocytoklastikus vasculitis jeleit mutatja: endothel sejt károsodással, fibrin depozícióval, neutrophilekből és lymphocytákból álló infiltrátummal, leukocytoclastiával. Az urticaria vasculitis III.típusú hypersensitivitási reakció, immunkomplex lerakódás, komplement aktiváció jellemzi, neutrophil kemotaxissal. C1 q és endothel ellenes antitestek kimutathatók. Baktériális antigén, tumor antigén, autoantigén, gyógyszer, vagy ismeretlen antigén kiváltotta immunkomplex képződés és annak érfalban történő kicsapódása vezet érfalkárosodáshoz, gyulladáshoz. Az érfalban az immunkomplexek és a komplement aktivációs termékek a bőrminta direkt immunfluoreszcens vizsgálatával kimutathatók, a diagnózis felállításához hozzájárulnak. A legtöbb cutan vasculitisben a vascularis immunglobulin (IgM>IgA>IgG) és vagy C3 nem csak a lézionális, de a tünetmentes bőrön is kimutatható, vagyis elsődleges fontosságú, és nem csupán az érfalkárosodás másodlagos kö-

vetkezménye(1, 2). A szövettani diagnózis nem könnyű, az infiltrátum összetétele, az immunkomplexek kimutathatósága függ a mintavétel időpontjától. A biopsia optimális időpontja a lézió kialakulásától számítva 24-48 óra közé tehető (3).

Az urticaria vasculitis normokomplementaemiás és hypokomplementaemiás formája ismert. A normokomplementaemiás forma benignus lefolyású, hátterében esetenként monoclonalis gammopathia, egyéb neoplasma (polycythaemia vera, IgA myeloma, here carcinoma), hideg expozíció (familiáris hideg urticaria), fizikai terhelés, gyógyszereszedés (cimetidine, fluoxetine), infekció (borrelia, hepatitis A vírus, hepatitis B vírus) igazolható, azonban gyakrabban idiopathiás. A hypokomplementaemiás urticaria vasculitis forma egyéb autoimmun betegségekkel társulhat; 22-54%-ban SLE, primer Sjögren syndroma vagy HCV infekció és kevert típusú kryoglobulinaemia kísérheti (4, 5). Rossz prognózisú, gyakoribb a szisztémás tünetek megjelenése. A hypokomplementaemiás urticaria vasculitist kísérő szisztémás tünetek; láz, arthralgia, arthritis, angioedema, iritis, uveitis, episcleritis, pericarditis, pseudotumor cerebri, perifériás neuropa-

thia, pleuritis, obstruktív tüdőbetegség, glomerulonephritis, interstitialis nephritis, digitalis infarktusz, Raynaud-jelenség.

A hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndroma vagy (McDuffie-betegség) ritka szisztémás lupus erythematosissal rokon kórkép, melyre jellegzetes a csökkent C1q szint, a C1q antitest megjelenése, a szem, főként az uvea gyulladós folyamatai, a mesangialis vagy membranoproliferatív glomerulonephritis és a COPD. Az alapvetően humoralis autoimmun folyamat részeként kialakuló terápiareszisztens COPD patomechanizmusa nem ismert, fő rizikófaktorként a dohányzás szerepel. Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndromás betegekben elvégzett tüdőbiopsia centrilobularis vagy panlobularis emphysemát mutat általában gyulladós jelek nélkül, de leírtak pulmonalis kapillaritissal járó eseteket is. Hypokomplementaemiás urticaria vasculitisben csökkent C3, C4, CH50 szint mutatható ki, a C1q antitestnek patogenetikai szerepet tulajdonítanak. A C1q antitest hypokomplementaemiás urticaria vasculitises esetek kb. 50-75%-ában kimutatható, hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndromában diagnosztikus. SLE-s betegek 30-35%-ban, glomerulonephritissel járó SLE-esek 83%-ban lehet kimutatni. Ugyanakkor nincs direkt bizonyíték az autoantitest patogenetikai szerepére urticaria vasculitisben (5, 6, 7).

Tartósan fennálló, maradványtünetekkel regrediáló, szisztémás tünetekkel kísért urticaria esetén elvégzett bőrszöveti és direkt immunfluoreszcens vizsgálat a diagnózist alátámasztja. Nem nélkülözhetőek a szérumkomplement (C1q, C3, C4, CH50), autoimmun szerológia (ANA, ENA, SSA, SSB, RF, C1q-antitest) és szérum kryoglobulin vizsgálatok. Vérvizsgálata, vesefunkció, mellkas röntgen vizsgálata esetén légzésfunkció, mellkas CT vizsgálat elvégzése javasolható.

Esetismertetés

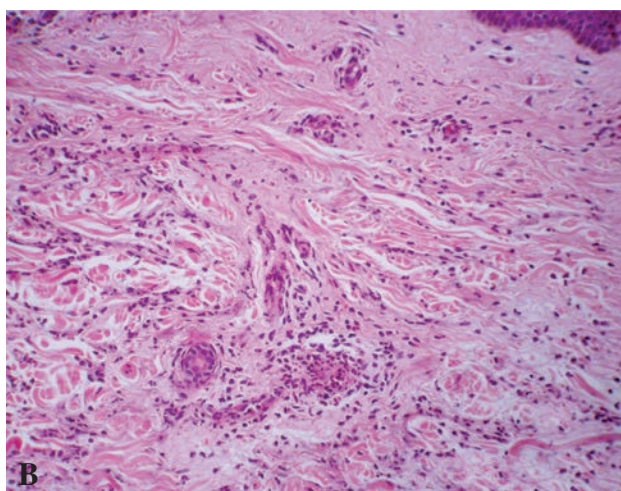
1. beteg:

A 60 éves férfibeteg anamnesisében febris rheumatica, endocarditis, hypertonia és anaemia miatti gastroenterológiai kivizsgálás (gastroszkópia, colonoszkópia) szerepel. 4 éve jelentkeznek urticariiform bőrtünetei, vesiculákkal, purpurákkal szemhéjoedemával (1A. ábra). A klinikai kép alapján krónikus urticaria, dermatitis herpetiformis, bullosus pemphigoid lehetősége merült fel. Bőrtüneteit ízületi panaszok, a kéz ujjainak zsibbadása, paresthesiája és iridocyclitis kísérte. Az elvégzett bőrszöveti vizsgálat az első kimetszés esetén a papillaris dermisben lévő neutrophil csoportok és a vasculitis hiánya alapján dermatitis herpetiformisnak megfelelő képet mutatott, majd az ismételt biopsia leukocytoklastikus vasculitis képét írta le (1B. ábra). A direkt immunfluoreszcens vizsgálat a basalmembrán mentén vasos C3, IgA, IgM, IgG granuláris csapadékot, és számos granuláris festődésű eret mutatott, mely vasculitisnek, lupus band teszt pozitívásnak felelt meg (1C. ábra). Rutin laboratóriumi vizsgálataiból kiemelendő enyhe microcyter anaemia. Az autoimmun szerológiában ANA, RF, ANCA negatív volt, C1q antitest gyengén pozitív volt. A C3 és C4 szint csökkent volt, EMA, szöveti transzglutamináz ellenanyag, HCV szerológia negatív volt. ImmunELFO vizsgálattal poliklonális IgG szaporulatot észleltünk. Mellkas röntgen eltérés nem mutatott, gastroenterológiai kivizsgálás coeliakiát kizárta. Primer hypokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózist állítottunk fel, társuló autoimmun betegség nem volt igazolható. Dapsone kezelést kezdtünk, mely mellett tünetmentessé vált, majd fokozatosan progrediáló anaemia miatt Dapsont elhagytuk. Az alkalmazott 0,5 mg/tskg methylprednisolon (32 mg) és azathioprin 2x50



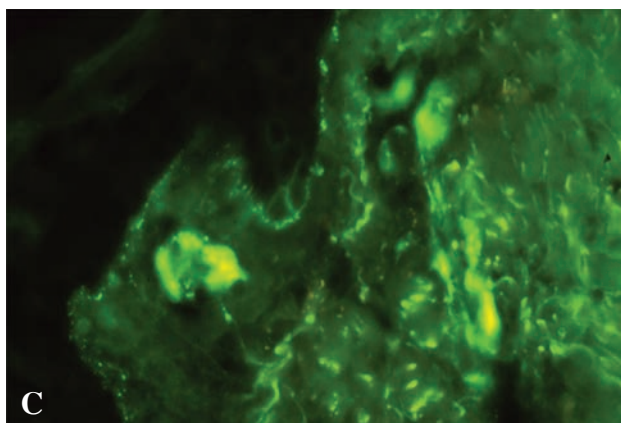
1A. ábra

1. beteg erythematos urtica a jobb vállon



1B. ábra

Leukocytoclastikus vasculitis szöveti képe (HE, 10x)



1C. ábra

Érfalban C3 lerakódás

mg kezelés mellett szintén tünetmentessé vált. Az immunoszuppresszív kezelés leépítésével bőrtünetei kisebb intenzitással recidiváltak, majd a kortikoszteroid visszaadására tünetmentesedett. A 4 éves követési idő alatt szisztémás lupus erythematoses diagnózisa nem volt felállítható.

2. beteg:

A 81 éves férfibeteg anamnesisében hypertonia, nephrolithiasis és pitvarfibrilláció szerepel. Felvételét megelőzően kb.fél éve



2. ábra

2. beteg maradványtünetekkel regrediáló urticai

jelentkeztek maradványtünetekkel regrediáló urticai, melyet jelentős fogyás kísért, ennek háttérben thyreoiditis igazolódott (2. ábra). A bőr szövettana urticaria vasculitist mutatott, a direkt immunfluoreszcens vizsgálat C3 és IgM pozitív vasculitist írt le. Az autoimmun szerológia ANA pozitív, C1 q antitest negatív volt, a C3 és C4 a normál tartományban volt. Normokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózist állítottuk fel. Bőrtüneteit szisztémás tünetek nem kísérték. Tumorkutatás negatív eredménnyel zárult. Az alkalmazott kombinált antihisztamin kezelés mellett bőrtünetei regrediáltak.

3. beteg:

A 35 éves nőbeteg anamnesisében asthma bronchiale, rhinitis allergica, postpartum mélyvénás thrombosis szerepel, melynek háttérben heterozigóta Leiden mutáció igazolódott. 2002-ben gyorsult We, poliklonális gammopathia, ANA/ENA/SSA és SSB pozitívítás és sicca tünetek alapján Sjögren syndroma diagnózist állították fel Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikán. Haematológiai rendszerbetegség gyanúja miatt crista biopsia történt, negatív eredménnyel, immunELFO alapján monoklonalitás kizárható volt. 2007-től kb. 2 éve jelentkeznek disszemináltan urticak, illetve lábszárakon purpurák (3. ábra). Bőrtüneteket sicca tünetek, ízületi panaszok, izomfájdalom, gyengeség kísérte. Rutin laborleleteiből kiemelendő gyorsult a süllyedés, anaemia. Proteinuriát nem észleltünk. Mellkas rgt, hasi UH negatív volt. Autoimmun szerológiában ismételt ANA 1:160 erős pozitívítást, ENA, SSA, RF pozitívítást, csökkent C3 és C4 szinteket észleltünk, antikardiolipin, lupus antikoaguláns negatív volt. A két alkalommal elvégezett bőrszövettani vizsgálat a dermalis papillák csúcsi részén neutrophil granulocytá csoportokat, fibrinkiválást írt le. A szövettani kép alapján lupus erythematodes esetleg dermatitis herpetiformis lehetősége merült fel. A direkt immunfluoresz-



3. ábra

3. beteg combján erythemas urticak, lábszáron purpurák

cens vizsgálat a basalmembrán mentén vaskos granulás C3, IgM, IgA csapadékot, a papillaris dermisben C3, IgM, IgA érfestődéseket mutatott. EMA, transzglutamináz ellenanyag, HCV, HBV szerológia: negatív volt. A klinikai kép alapján primer Sjögren syndromához társuló secunder hypokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózist állítottuk fel. A szövettani vizsgálat bár vasculitist nem mutatott, nem szólt a diagnózis ellen. Az alkalmazott 0.5 mg/tskg methylprednisonon és 2x50 mg azathioprin kezelés mellett a beteg tünetmentessé vált. Kortikoszteroid leépítésekor bőrtünetei recidiváltak. Jelenleg is kortikoszteroid/azathioprin kezelésben részesül.

Megbeszélés

Az urticaria vasculitis diagnózisának felállítása nem könnyű. Klinikailag stabil urtica, maradványtünetekkel regrediáló urtica, purpura jellemzi. Szövettanilag elsősorban a hypokomplementaemiás formákban jellegzetes a basal membrán alatt a dermis neutrophilekkel való kitöltöttsége. Direkt immunfluoreszcens vizsgálatlalt vaskos granulás immunoglobulin és komplement depozíció látható a basalis membrán mentén, lupus erythematodeshez hasonlóan, pozitív lupus band tesztnek megfelelő képet adva (2). 1. betegünknel a szisztémás tünetek jelenléte miatt részletes kivizsgálás történt SLE kizárására, mely diagnózis a 4-5 éves observatio alatt nem volt felállítható. 3. betegünknel primer Sjögren syndromához társuló secunder hypokomplementaemiás urticaria vasculitis diagnózisa került felállításra, SLE ebben az esetben is kizárható volt. SLE és hypokomplementaemiás urticaria vasculi-

Urticaria vasculitis klinikai formái:
Normokomplementaemiás urticaria vasculitis
Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis
Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis egyéb autoimmun kórkép társulásával
Hypokomplementaemiás urticaria vasculitis syndroma (McDuffie)

I. táblázat

tis társulása gyakori, a két kórkép differenciálása általában ismételt rutin laboratóriumi és autoimmun szerológiai vizsgálatokkal és gondos követéssel valószínűsíthető meg. Az 1. és 3. betegünkönél ismételt szövettani mintavételre volt szükség a diagnózis felállításához. Az első biopsziás mintában mindkét betegnél a dermalis papillák csúcsán észlelt neutrophil csoportok illetve a direkt immunfluoreszcens kép (IgA csapadék a dermalis papillákban) alapján dermatitis herpetiformis /coeliakia lehetősége is felmerült, mely diagnózis az EMA, és szöveti transzglutamináz ellenanyag negativitása, negatív duodenum nyálkahártya és a HLA tipizálás alapján kizárható volt. Három betegünk kórtörténete alapján az irodalmi adatokkal egybehangzóan megállapítható, hogy a hypokomplementaemiás urticaria vasculitis súlyosabb formában zajlik, mint a normokomplementaemiás. 1. és 3. betegünk egyaránt kortikoszteroid/azathioprin kezelésre szorult, 2. betegünk antihisztamin mellett tünetmentesedett. Az urticaria vasculitis kezelését és prognózisát a fentiekben ismertetett felosztás határozza meg (*I. táblázat*). Nyilvánvalóan a társuló kórképet kell kezelni. Míg a normokomplementaemiás for-

mában H1 antihisztamin, chloroquin, colchicin, indomethacin, Dapsone adható, a hypokomplementaemiás formákban kortikoszteroid, methotrexat, azathioprin, cyclosporine, IVIG adásáról vannak irodalmi adatok (8, 9).

IRODALOM

1. Carlson J. Andrew, Bernard T., Chen, KO-Ron.: Cutaneous vasculitis update: Diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* (2005) 27, 504-528
2. Davis M. D., Daud M. S., Kirby B., Gibson L. E., Rogers R. S.: Clinicopathologic correlation of hypocomplementic and normocomplementic urticaria vasculitis. *J Am Acad Dermatol* (1998) 38, 899-905
3. Lee J. S., Loh T. H., Seow S. C., Tan S. H.: Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56, 994-1005.
4. Wisniewski J. J., Baer A. N., Christensen J., Cupps T. R., Flagg D. N., Jones J. V., Katzenstein P. L., McFadden E. R., McMillen J. J., Pick M. A., et al.: Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* (1995) 74, 24-41.
5. Jeffrey J. Wisniewski: Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* (2000) 12, 24-31.
6. Aydogan K., Karadogan S. K., Adim S. B., Tunali S.: Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* (2006) 45, 1057-61.
7. Davis M. D., Brewer J. D.: Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2004) 24, 183-213.
8. Venzor J., Lee W. L., Huston D. P.: Urticarial vasculitis *Clin Rev Allergy Immunol.* (2002) 23, 201-16.
9. Tosoni C., Lodi-Rizzini F., Cinquini M., Pasolini G., Venturini M., Sinico R. A., Calzavara-Pinton P.: A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* (2009) 34, 166-70.

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

A psoriasis korszerű szisztémás kezelése az új patogenetikai és klinikai ismeretek tükrében

Systemic treatment of psoriasis in the era of the new pathogenetic and clinical findings

HOLLÓ PÉTER DR., SAS ANDREA DR., HARMOS FERENC DR., KASZAB CSILLA DR.,
SZAKONYI JÓZSEF DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtized alapvető változást hozott a psoriasis felfogásában. A betegség immunpathogenesisének, a kísérő betegségekkel való összefüggéseknek a pontosabb megismerése illetve a biológiai válaszmódosító szerek nyújtotta új terápiás lehetőségek alapjaiban változtatták meg a psoriasisról alkotott elképzeléseinket. Ezen új ismeretek révén a középsúlyos és súlyos psoriasisos betegek szisztémás kezelése új megvilágításba került. A kezelés célja a hosszútávú betegségkontroll, reális céllá vált a krónikus szövődmények kivédése. Mindez indokoltá teszi a szisztémás kezelési lehetőségek, a hagyományos és az újonnan elérhető gyógyszerek indikációinak az újratárgyalását. A közleményben a szerző összefoglalja a psoriasis modern szemléletének legfontosabb elméleti és klinikai alapjait.

Kulcsszavak:
psoriasis - szisztémás kezelés -
komorbiditások - biológiai kezelés

SUMMARY

The last decade resulted basic changes in the paradigm of psoriasis. More detailed knowledge of the pathogenesis, the recently recognised connections with comorbidities and new treatment modalities with biologics resulted a new way of thinking about psoriasis. On the basis of new knowledges treatment guidelines of moderate and severe psoriatic patients changed also. Target of the treatment is the long term disease controll and prevention from chronic complications. All this facts make reviewing of the indications of classic and new systemic drugs reasonable. Author summerizes the most important theoretic and clinical elements of the changes of psoriasis approach.

Key words:
psoriasis - systemic treatment - comorbidities
- biologic treatment

Az elmúlt évtized kutatásainak köszönhetően ma már jelentős részben ismertek azok a immunpatológiai mechanizmusok, melyek a psoriasis bőr és ízületi tüneteinek kialakulásához vezetnek. Jól ismert tény, hogy a pikkelysömörös betegek jelentős részénél, mintegy 10-40%-nál ízületi érintettség is fennáll. Emellett számos egyéb kórkép, például gyulladásos bélbetegségek, depresszió, metabolikus szindróma, atherosclerosis, szívbetegség is nagyobb gyakorisággal fordul elő a psoriasisos populációban. Ezek gyakorisága a bőrtünetek súlyosságával arányosan növekszik (1, 2). Ezen úgynevezett komorbiditások háttérben is jelentős szerep tulajdonítható ugyanazoknak, a perzisztáló gyulladásos folyamatot az immunrendszerben közvetítő citokineknek, melyek a psoriasisban kulcsfontosságúak. Legfontosabb a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α), melynek emelkedett szintje kulcsszerepet játszik ezen megbetegedések patomechanizmusában.

Számos felmérés és a saját tapasztalatok tanúbizony-sága szerint is a súlyos psoriasisos betegek jelentős része alulkezelt (3). Jelentős részüknél, akiknél vagy a bőrtünetek súlyossága, vagy az ízületi érintettség indokoltá tenné a szisztémás kezelés elkezdését, ez nem történik meg idejekorán. Az ízületi szövődmények már régebben ismert súlyos, irreverzibilis állapothoz vezető progresszója mellett új szempontként merül fel az egyéb, újonnan felismert komorbiditások szövődme-nyei elleni prevencionak a lehetősége. Ugyanakkor nem lehet figyelmen kívül hagyni a kezelések megtervezésénél az egyes gyógyszerek lehetséges mellékhatásainak a spektrumát sem. Mindezek alapján indokolt a betegség szisztémás kezelésének, az indikácóknak és kontraindikációknak az áttekintése az új ismeretek és az újonnan megjelent gyógyszerek nyújtotta lehetőségek tükrében.

A psoriasis immunpatogenezisének a modern terápia szempontjából lényeges pontjai

A betegség patogenezisét komplex folyamatnak tartjuk, melyben a bőr, az immunrendszer és a vascularis endothelium sejteinek hibás működése játszik szerepet (4, 5). Igen fontos a genetikai háttér, mely ma már szintén jelentős részben ismert. A patogenezis középpontjában az immunrendszerben a T-lymphocyták által vezérelt folyamat áll. A psoriasisos tünetek kezdő lépése feltehetőleg a bőr veleszületett immunrendszerének túlméretezett reakciója a szervezet belső – például egyéb betegségek – vagy külső – például mikrotrauma – környezetéből bekövetkező hatásokra. A folyamatba később bekapcsolódnak a citokinek és kemokinek hatására odavándorló T-limfociták, melyek maguk is jelentős citokin forrássá válnak.

A gyulladás kialakulásában jelentős szerep jut a bőrben jelen levő aktiválódott antigén prezentáló sejtekből, T-lymphocytákból és a keratinocytákból felszabaduló citokineknek (TNF α , IFN γ , IL-2, IL-17). Ezen citokinek felszabadulásának ma már kétféle aktivációs útja is ismert psoriasisban. A régebben megismert vonal a Th-1 aktiváció, melynek egyik fő regulátora az IL-12. Újabban megismert aktivációs út a Th-17 aktiváció, melynek fő regulátora az IL-23. Mindkét aktivációs út TNF α felszabaduláshoz, végső soron psoriasisos tünetek kialakulásához vezet.

Mindezen folyamatok eredményeképpen a psoriasisos hámsejtek fokozott proliferációval és kóros differenciálódással reagálnak a felszabaduló citokinekre létrehozva a jellegzetes parakeratotikus plakkot.

A psoriasisban előforduló kísérő betegségek és azok patomechanikai összefüggései

Ma már ismert tény, hogy számos egyéb kórkép, így a gyulladásos bélbetegségek, metabolikus szindróma, atherosclerosis, szívbetegség, depresszió, dohányzás nagyobb gyakorisággal fordul elő a psoriasisos populációban.

A metabolikus szindróma, mely a 2-es típusú diabetes, centrális obesitas, kombinált hyperlipidemia és hyertonia együtteséből áll, mintegy 10%-al gyakrabban fordul elő, mint a kontroll csoportban, prevalenciája psoriasisos betegek között 30% körüli. A metabolikus szindróma elemei azonban nem csak a psoriasis, hanem a kardiovaszkuláris megbetegedések legfőbb rizikofaktorait is jelenti egyben.

Külön vizsgálva az obesitást, gyakorisága psoriasisosok között 35%, duplája az egészséges populationak, másfélszerese az egyéb bőrbetegének.

Számos patomechanikai összefüggés is fellelhető ezen megbetegedések hátterében. A TNF- α és az LFA-1 szerepe az atherosclerosis kialakulásában ismert. A psoriasis kialakulásában lényeges egyes gyulladásos cytokinek (RANTES, TARC/CCL17, CD154, p-selectin, PF-4 thrombocyttaaktivációs protein, beta-thromboglobulin) thrombocytta funkciót serkentő, tehát végső soron atherosclerosisishoz vezető hatásúak.

Ezen betegségek psoriasisossal való összefüggését ma már klinikai adatok is alátámasztják. Rheumatoid arthritises betegek között 6 hónapos antiTNF α kezelést köve-

tően, a kezelésre jól reagáló betegcsoportban szignifikánsan csökkent az akut myokardiális infarktuskok gyakorisága (6,7).

A súlyos elhízott betegek esélye az antipsoriasisos kezelés megfelelő hatására lényegesen rosszabb, 30-as BMI index felett szignifikánsan kevesebben érik el a PASI 50 terápiás választ (8) Állatkísérletek eredményei alapján a TNF- α inhibitorral végzett kezelés az obesitasra és diabetesre is kedvező hatást fejt ki (9).

A psoriasis modern kezelésének általános szempontjai

A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. Ennek során figyelembe kell venni a lehetséges szövődmények, első sorban a súlyos, irreverzibilis ízületi deformitások kialakulásának megelőzését is. Mindezek alapján súlyos arthritis psoriaticával szövődött esetekben a hatásos szisztémás kezelés mielőbbi elkezdése indokolt. A hatásosság leérésére ma már pontosan meghatározott kritériumrendszer áll rendelkezésre. Az állapotot jellemző indexek rendszeres mérésével mind a bőr (PASI, DLQI) mind az ízületi tünetek (DAS50, BASDAI) alakulása jól követhető. Megfelelő dóziszú 3 hónapig végzett kezelés hatástalansága esetén indokolt a kezelés váltása új szerre. Legalább ilyen fontos szempont a gyógyszeres kezelés mellékhatásainak lehetséges minimalizálása, a mindennapos léttel, életminőséggel való minél jobb összeegyeztethetőség.

A psoriasis kezelésére választandó stratégiát alapvetően a bőrtünetek kiterjedtsége, azok lokalizációja és jellege, illetve az ízületi érintettség, az arthropathia kiterjedése, típusa és súlyossága határozza meg. Ezen elsődleges kritériumok mellett azonban számos további szempontot is figyelembe kell vennünk: a beteg neme és életkora, általános egészségi állapota, kísérő betegségei és rendszeresen szedett gyógyszerei, életminőségbeli állapota és elvárásai, pszichológiai státusza, korábbi kezeléseinek eredményessége, életmódja.

Amennyiben csak a testfelület kevesebb mint 5%-a érintett, helyi kezelés jön szóba. Ha az érintett bőrfelület kiterjedése meghaladja a testfelület 5%-át, de nem éri el a 20%-ot, a helyi terápia mellett általában fénykezelést vagy valamilyen szisztémás szert is be kell állítanunk.

Kiterjedt psoriasisban (érintett testfelület > 20%) többnyire fénykezelés (szűk spektrumú UVB illetve PUVA) az elsőként választandó kezelési mód. Fototerápia ellenjavallata vagy hatástalansága esetén metothrexate, retinoid vagy cyclosporin beállítása szükséges. A szisztémásan alkalmazható szerek legújabb csoportját a biológiai szerek képezik.

Hagyományos szisztémás kezelés

Retinoidok

Az acitretin hatásosságát számos tanulmány vizsgálta, eredményük igen változó. Kiterjedt bőrtünetekkel járó esetekben indokolt, egyidejű ízületi érintettség esetén az arthritisre is ható egyéb szerek preferálandók.

Az alacsony dóziszú, monoterápiában alkalmazott reti-

noid kezelés hatásossága enyhe és közepesúlyos psoriasisban nem kielégítő. Magasabb dózisonál hatásossága javul, bár ezzel gyakran járnak együtt a bőrt és nyálkahártyát érintő mellékhatások. A hatásosabb magasabb dózisonál (0,5-1 mg/tskg) fellépő mellékhatások miatt alkalmazása fokozott körültekintést igényel. Nőknél teratogén hatása, a kezelés befejezését követően még két évig kötelező fogamzásgátlás szabnak határt az acitretin alkalmazásának. Fényterápiával kombinálhatósága a retinoid kezelés előnyeként értékelhető.

Methotrexat

A methotrexat hatásos hosszú távú kezelési alternatívát jelent ízületi érintettség esetén közepesúlyos és súlyos psoriasisban: használata a kontraindikációk és a lehetséges mellékhatások miatt korlátozott. Terápiás hatását viszonylag lassabban éri el.

16 hetes MTX kezelés után a betegek 60-75%-ánál tapasztaltak PASI 75 csökkenést. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy hosszú távú kezelésnél hatásossága tovább fokozódik. Alkalmazását súlyos mellékhatások kialakulása korlátozhatja, így például hepatotoxicitás, nephrotoxicitás, csontvelődepresszió, gastrointestinalis fekélyek, illetve az igen ritka, de annál súlyosabb allergiás reakciók.

A biztonságosabb alkalmazhatóság érdekében szükséges a betegek gondos kiválasztása, felvilágosítása, szigorú ellenőrzése, a lehető legalacsonyabb dózis alkalmazása (max. 22,5 mg/hét), és kiegészítő kezelésként folsav, vagy folinsav adása. A methotrexat rendelkezik a szisztémás kezelések közül a legalacsonyabb napi terápiás költséggel.

Ciclosporin

A ciclosporin hatásosságát vizsgáló tanulmányok alapján psoriasis vulgaris kezelésében felnőtteknél bizonyítottan hatásos. Adása ajánlott súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél, amennyiben a fénykezelés, az acitretin, illetve egyidejű ízületi érintettség fennállása esetén a methotrexát hatástalan volt.

12-16 hetes kezelés után a betegek 50-70%-ánál tapasztaltak PASI 75 mértékű javulást.

A ciclosporin elsősorban a bevezető kezelésben alkalmazható. Maximum két évig adható hosszú távú kezelésként, a fokozódó toxicitást és a hatásfok csökkenését korábban is figyelembe kell venni. Alkalmazása lokális terápiával kiegészíthető, D vitamin származékokkal, vagy lokális szteroidokkal történő kombinációban a ciclosporin dózisa csökkenthető.

A lehetséges mellékhatások, mint a nephrotoxicitás és vérnyomás emelkedés, illetve a malignomák kialakulásának lehetősége miatt, a kockázat-haszon tényezők gondos és individuális mérlegelése szükséges. Alkalmazásánál figyelembe kell venni, hogy számos gyógyszerrel kölcsönhat, mely egyrésztől vagy magának a ciclosporinnak, vagy a másik gyógyszer farmakológiai tulajdonságának változásait vonhatja maga után, másrészt pedig a mellékhatások veszélye fokozódhat.

Leflunomid

Magyarországon nemrégiben megjelent szer, emiatt említése feltétlenül indokolt. A dihydroorotate dehydrogenase enzim gátlása révén a primidin szintézist csökkenti. Indikációja az arthritis psoriatica, tanulmányok eredményei alapján azonban bőrtünetekre is előnyös hatást fejt ki (10).

Biológiai válaszmódosító szerek

Ezek a molekuláris biológiai úton előállított protein természetű anyagok a szervezet saját anyagainak (pl. citokinek, adhéziós molekulák) megkötésével, módosításával célzottan avatkoznak be az immunkémiaili folyamatokba. A psoriasis immunológiájában központi szerepet játszó TNF- α neutralizálásán alapul az etanercept, az infliximab és az adalimumab hatásmechanizmusa. Az anti-TNF szerek a bőrtünetek kezelése mellett rendkívül hatékonyak arthritis psoriaticában, illetve a pikkelysömör komplikált (pl. pustulosus) formáiban is.

A TNF α mind a bőr, mind az ízületben lezajló gyulladásos folyamatokban központi szerepet játszik. Ily módon gátlása mindkét szervrendszer érintettsége esetén azok komplex kezelésére nyújt lehetőséget. Arthritis psoriatica esetén a szubjektív panaszok, a fájdalom megszűnése mellett tartósan alkalmazott kezelés hatására a betegség radiológiai jeleinek remissziója is tapasztalható.

A biológiai szerek a klasszikus kezeléseknél lényegesen hatékonyabban csökkentik a psoriasis bőrtüneteit: a biológiai terápia 10-12. hetére a betegek jelentős része tünetmentessé vagy csaknem tünetmentessé válik. A biológiai szerek nem szerv és szövet-toxikusak, így a klasszikus szerekre jellemző mellékhatásokkal nem kell számolni. Legfőbb kockázatok az infekciók veszélye.

A legfrissebb közlemények már hosszabb, 3 éve tartó folyamatos kezeléstről is beszámolnak igen jó eredményekkel. Ezen tanulmányok tanúbizonyossága szerint a készítmények hosszú időn keresztül alkalmazva is hatásosak, a tartós adagolás mellett a nem kívánt mellékhatások, első sorban az infekciók gyakorisága nem mutatott szignifikáns növekedést (11, 12, 13).

A biológiai válaszmódosító szerek indikációja ma jól körülhatárolt betegcsoportra terjed ki. Ennek szempontjait az angol és német szakmai útmutatókkal egyidejűleg elkészült, többször módosított magyar szakmai protokoll rögzítette. A kezelések alkalmazásánál azonban a szorosan vett szakmai szempontokon túl a készítmények költségességére való tekintettel az egészséggazdasági szempontokat sem lehet figyelmen kívül hagyni (14, 15).

2008 decembere óta a biológiai kezelésekre új finanszírozási szabály lépett életbe, melynek értelmében indokolt esetben a szerek 100% támogatással rendelhetők. A kezelés alkalmazásának feltételeit a 1. táblázatban, a kizáró kritériumokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Fontos kérdés a biológiai szerekkel kapcsolatosan az egyes szerek közti váltás kérdése. Bármely megkezdett biológiai válaszmódosító terápiás készítmény hatásosságát a már említett bőr és ízületi állapotot, illetve az életminőséget jellemző index értékek 12. heti, majd később 3

- legalább 6 hónapon keresztül súlyos formában, terápiára rezisztensen fennálló betegség
- PASI 15 feletti értéke vagy amennyiben ez nem alkalmazható a testfelszín felületének (BSA, Body Surface Area) 10%-nál nagyobb érintettsége
- DLQI 10-et meghaladó értéke.

ÉS

az alábbi feltételek közül legalább egynek teljesülnie kell:

- a beteg a standard kezelési módszerek közül legalább egyre nem reagál
- az alternatív standard szisztémás kezelési módszerek* alkalmazásának lehetetlensége intolerancia, egyéb betegség vagy valamilyen más ok miatt
- súlyos, a bőrtünetekkel egyidejűleg fennálló arthritis psoriatica, amely megfelel a Magyar Reumatológiai Társaság biológiai kezelésekre vonatkozó alkalmazási előíratainak.

*Standard szisztémás kezelési módszerek alatt a következőket értjük: acitretin, ciclosporin, methotrexat, szűk spektrumú ultraibolya (UV) B, és psoralen + UVA fotokemoterápia.

1. táblázat

A TNF α gátló kezelés indikációi

A psoriasis biológiai terápiáját kizáró okok:

- Terhesség vagy szoptatás.
- Aktív infekció, illetve annak fokozott rizikója: krónikus lábszárfekély, perzisztáló vagy visszatérő légúti fertőzések, állandó hólyag katéter, látens tuberkulózis
- Lymphopenia (fvs < 4000)
- Malignus vagy premalignus betegségek, kivéve: megfelelően kezelt hámeredetű bőrdaganat
- Demyelinizációs betegségek
- Kongesztív szívelégtelenség (NYHA III. vagy IV. fokozat)
- Relatív kontraindikációk:
 - 200-nál több PUVA kezelés, különösen, ha a beteg később ciclosporint is kapott
 - HIV fertőzés, AIDS
 - Hepatitis B vagy C fertőzés

2. táblázat

A TNF α gátló kezelés ellenjavallatai

havonkénti vizsgálatával mérjük. Amennyiben ezen kontrollok során a hatásosság nem éri el a kívánt mértéket, a kezelést meg kell szakítani. Lehetőség van azonban másik biológiai szerre való váltásra. Adalimumabbal kezelt betegek között végzett felmérés során a megelőző egyéb TNF- α gátló kezelés nem befolyásolta a kezelés hatásosságát (16).

Mód van rá, és számos közlemény alapján egyes esetekben indokolt a biológiai és a hagyományos szerek kombinálása, leginkább methotrexáttal. Igen súlyos állapot esetén, illetve a bevitt gyógyszer ellenes antitestek képződésének kivédésére kerül rá sor leggyakrabban (17, 18).

Infliximab

Az infliximab 75%-ban humán, 25%-ban (Fab) egér kimerá monoklonális immunglobulin, mely specifikusan kötődik a humán TNF α -hoz, a szolubilis mono- illetve trimerhez és a sejtfelszínen expresszáldó transzmembrán formával egyaránt, így a sejtfelszínen kereszt-kötéseket is képezhet. Felezési ideje viszonylag hosszú, 10,5 nap. Adagolása 5 mg/testsúlykilogramm infúzióban, kezdéskor, a 2. és 6. héten, majd 8 hetente.

Az első infúziót követően 2-3 héten belül a bőrtünetek látványos javulását eredményezi, az ízületi panaszok ennel is gyorsabban, már néhány nap alatt lényegesen csökkennek.

Az infliximab nagyfokú hatékonyságát krónikus, plakos psoriasisban több randomizált, placebo kontrollal vizsgálat során is bizonyították. Az egyetlen olyan biológiai válaszmódosító szer, melynek hatásosságát köröm érintettség esetén bizonyították.

Nem állnak rendelkezésre a psoriasis egyéb klinikai formáiban, illetve szövődményes esetekben (psoriasis pustulosa, erythroderma psoriaticum) kontrollált vizsgálati eredmények. Azonban egyre több infliximabbal történt kezeléssel szülő közlés bizonyítja a kiváló klinikai eredményeket ilyen betegeknek is (19, 20).

Etanercept

Az etanercept a rekombináns humán TNF-receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF α -hoz és limfotoxin- α -hoz egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. Adagolása hetente 2x25 mg vagy 1x50 mg szubkután injekcióban történik. Újdonság ezen szerrel kapcsolatban, hogy az alkalmazási előirat nemrégiben történt módosítása óta gyermekeknek is alkalmazható psoriasis súlyos bőrtüneteinek kezelésére (21).

Adalimumab

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF α -hoz és semlegesíti annak biológiai hatását, megakadályozva az interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF α receptorokkal. Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF α indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1).

Az adalimumab ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdődőzisként 80 mg szubkután alkalmazva, amelyet a kezdő dózistól számított egy hét múlva minden második héten szubkután beadott 40 mg-os dózisok követnek.

Ustekinumab

A legújabb biológiai válaszmodosító szer, nemrégiben került törzskönyvezésre Európában, Magyarországon még nem elérhető. A TNF α felszabadulásához vezető két aktívációs út mindkét fő regulátorára hat: az IL-12 és az IL-23 egy fontos szakaszban, a p40-es régióban azonos felépítésű. Ezen régió mindkét, az aktiváció két eltérő útjában kulcsfontosságú molekula egyidejű gátlásának alapját teszi lehetővé. A klinikai vizsgálatok eddig rendelkezésre álló eredményei alapján igen jó hatású mind a bőrtünetek mind az ízületi tünetek kezelésében.

A TNF α gátló kezelés kontraindikációi és mellékhatásai

A TNF α gátló kezelés lehetséges mellékhatásai azonnali és késői csoportra oszthatók. Az azonnali reakciók az injekciós/infúziós reakciók, melyek a szer beadását követően jelentkeznek 2 órán belül. Súlyosabb reakció anti-hisztaminnal vagy szteroiddal kivédhető, ritkán igen súlyos, anafilaxiás reakció is előfordul, mely a szer adásának leállítását indokolhatja (22).

A TNF α gátlók egyik legfontosabb mellékhatása az infekciókra való hajlam fokozódása, a látens infekciók fellángolása. Ezek közül is kiemelendő a tuberkulózis, melynek kivédésére a Pulmonológiai Szakmai Kollégium ide vonatkozó ajánlása alkalmazandó. A biológiai kezelés megkezdését megelőző ilyen irányú szűrések bevezetése óta egyébként a kezelés mellett fellángoló tuberkulózis esetek száma a világban csökkenő tendenciát mutat.

A tuberkulózis mellett egyéb lappangó fertőzések, góccok aktivizálódásának lehetőségével is számolni kell. A beteg nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Egyéb akut fertőzések esetében, hasonlóan más immun-suppresszív kezelésekhez, azok súlyosabb lezajlása valószínű.

Sclerosis multiplex egyértelmű kontraindikációja a biológiai kezelésnek. Egyéb autoimmun folyamatokra kifejtett induktív hatása ismeretes, ilyen esetekre vonatkozó közelmények az irodalomban megtalálhatóak. Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban ANF, anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációjának irányában.

Súlyos kardiális elégtelenség (NYHA III-IV) a TNF α gátló kezelésnek ellenjavallata, enyhébb dekompenzáció a kezelés mellett romolhat, ilyen esetekben a kezelés felfüggesztendő.

Leucopenia, neutropenia, pancytopenia és thrombocytopenia ritkán előfordulhat TNF α gátlóknál, az ok-okozati

összefüggés nem egyértelmű, de korábbi hematológiai rendellenesség esetén óvatosság szükséges. Tünet nélkül májenzim emelkedést 10%-ban tapasztaltak, társbetegségek és egyéb gyógyszerek miatt nehéz az ok-okozat megállapítása. Magasabb májenzimek esetén fokozott óvatosság indokolt.

HIV fertőzés ugyan a kezelésnek kontraindikációját képezi, de ilyen esetekben végzett kezelésekre vonatkozó közlések is találhatóak ma már.

Igen lényeges kérdés, mely a TNF α gátlók hatásmechanizmusából következik, a malignitásokkal, különösen a lymphoproliferatív betegségekkel való esetleges összefüggés. Az eddig észlelt esetek gyakorisága és jellege megegyezik a kezeletlen populációban egyébként észleltekkel. A nonmelanoma bőrdaganatok illetve a hematológiai daganatos megbetegedések számának enyhe emelkedése feltételezhető az eddigi adatok alapján. Ezirányban a tapasztalatok még korántsem teljesek, hosszú időn keresztül további szoros megfigyelések szükségesek.

Terhesség és lactatio a kezelésnek egyértelmű ellenjavallata. Ugyanakkor embriotoxicitás vagy teratogenitás állatkísérletekben nem igazolódott. Retrospektív analízis során az alkalmazás melletti direkt expozíciók során nem tapasztaltak szignifikáns növekedést a terhességgel kapcsolatos szövődményekben (23).

Megbeszélés

A psoriasis patogenezisének és klinikumának mind jobb megismerése a betegség felfogását napjainkra nagymértékben megváltoztatta. Az új gyógyszeres biológiai kezelési lehetőségek a hagyományos szisztémás szereket is új megvilágításba helyezik. Az indokolt esetben minél korábban megkezdett szisztémás kezeléssel lényegesen jobb terápiás hatást érhetünk el mind a bőrtünetek mind az ízületi tünetek kezelésében és a késői szövődmények kivédésében. A hagyományos szerekekkel hatástalanság vagy egyéb okok miatt nem kezelhető betegeknel a minél előbb megkezdett biológiai terápia révén gyorsan elérhető a tünettmentesség és kivédhető az irreverzibilis szövődmények. A biológiai kezelések hosszú távú mellékhatásainak feltérképezéséhez még számos kérdés nyitva áll. Ezek megválaszolása a jövőben nagymértékben segíteni fog abban, hogy a már elérhető, és a közeljövőben várhatóan megjelenő új szerek még pontosabb helyét megtaláljuk a terápiás lehetőségek között.

IRODALOM

1. *Lebwohl M.*: Psoriasis Lancet (2003) 361, 1197-204.
2. *Kimball A. B.*: National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol, (2008) 58, 1031-42.
3. *Nast A., Reytan N., Rosumeck S., Erdmann R., Rzany B.*: Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2008) 22 (11), 1337-42.

4. *Lowes M. A.*: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, (2007) 445, 866-73.
5. *Schon M. P.*: Psoriasis. *N Engl J Med*, (2005) 352, 1899-912.
6. *Dixon W. G., Watson K. D., Lunt M., Hyrich K. L. és mtsai.*: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Arthritis and Rheumatism (2007) 56, 2905.
7. *Wakkee M., Thio H. B., Prens E. P., Sijbrands E. J., Neumann H. A.*: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. (2007) 190(1), 1-9.
8. *Herron M. D., Hinckley M., Hoffman M. S., Papenfuss J., Hansen C. B., Callis K. P., Krueger G. G.*: Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. (2005) 141(12), 1527-34.
9. *Araújo E. P., De Souza C. T., Ueno M., Cintra D. E., Bertolo M. B., Carnevalheira J. B., Saad M. J., Velloso L. A.*: Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology*. (2007) 148(12), 5991-7.
10. *Nash P., Thaçi D., Behrens F., Falk F., Kaltwasser J. P.*: Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology*. (2006) 212(3), 238-49.
11. *Driessen R. J., Boezeman J. B., van de Kerkhof P. C., de Jong E. M.*: Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome *Br J Dermatol*. (2009) 160(3), 670-5.
12. *Gottlieb A. B. et al.*: Maintenance of efficacy and safety with continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: final phase IIIb study results. *JAAD* (2005) 52(3), P4; AAD 2005 poster.
13. *Thaçi D.*: Long-term data in the treatment of psoriasis *Br J Dermatol*. (2008) 159 Suppl 2, 18-24. Review.
14. *Menter A.*: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, (2008) 58, 826-50.
15. *Sterry W., Barker J., Boehncke W. H.*: Biological therapies in the systemic management of psoriasis Int. Consensus Conference. *Br J Dermatol* (2004) 151 (suppl 69), 3-17.
16. *Papoutsaki M., Chimenti M. S., Costanzo A., Talamonti M., Zangrilli A., Giunta A., Bianchi L., Chimenti S.*: Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol*. (2007) 57(2), 269-75.
17. *Riessen R. J., van de Kerkhof P. C., de Jong E. M.*: Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis *Br J Dermatol*. (2008) 159(2), 460-3.
18. *Stebbins W. G., Lebwohl M. G.*: Biologics in combination with non-biologics: efficacy and safety *Dermatol Ther*. (2004) 17(5), 432-40.
19. *Newland M. R., Weinstein A., Kerdel F.*: Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* (2002) 41, 449-52.
20. *Benoit S., Toksoy A., Brocker E. B.*: Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression *Br J Dermatol* (2004) 150, 1009-12.
21. *Woolacott N. F., Kadjeshari Z. C.*: Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review *Clin Exp Rheumatol*. (2006) 24(5), 587-93.
22. *J. P. Callen*: Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents *Semin Cutan Med*; (2007) 26, 6-14.
23. *Patel R. V., Clark L. N., Lebwohl M., Weinberg J. M.*: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. (2009) Apr 1. (Epub ahead of print).

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

Az endokrin betegségek bőrtünetei Cutaneous manifestations of endocrine disorders

KUZMANOVSZKI DANIELLA DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Számos bőrbetegség és bőrtünet köthető endokrin zavarokhoz. A bőr gondos megfigyelésével fontos diagnosztikus jeleket tárhatunk fel, melyek felhívják a figyelmet az endokrin alapbetegségre.

A publikáció röviden áttekinti az endokrin mirigyek kóros működéséhez társuló bőrtüneteket. Nem célja részletesen ismertetni az egyes endocrinopathiák belgyógyászati, diagnosztikus vagy terápiás vonatkozásait. A bőrön, körmökön, szőrzeten és hajon mutató eltéréseket foglalja össze.

A tüneteket az endokrin mirigyek csökkent vagy fokozott működéséhez csatolva tárgyalja.

Kulcsszavak: endokrin zavarok

„...A bőrbetegségek pathogenesisében belső-secretiós elváltozások nagy szerepet játszanak. S ha valamely ismeretlen aetiológiájú bőrelváltozásnál a belső-secretiós mirigyek részéről elváltozást találunk, akkor a megbillent egyensúlyzavart igyekszünk helyreállítani... Azonban az ilymódon elért therápiás eredményekből a bőrbetegségek pathogenesisére végleges következtetést vonnunk még nem lehet, mert az endocrin-factorok legtöbbször csak mint hajlamosító tényezők szerepelnek s hyper- vagy hypofunctiójuk esetén a constitutióknak, a dispositióknak, továbbá a különböző anyagcsere-folyamatoknak, a szövetnedvek kémiai összetételének s a vegetatív idegrendszer tonusállapotának megváltoztatása révén válnak csak bőrelváltozások okozóivá.”

(Réffy Ferenc: Egyes bőrbetegségek összefüggése az endokrin mirigyzavarokkal, Gyógyászat, Az Orvostudomány Hazai és Külföldi Fejlődésének, Különösen az Orvosi gyakorlatnak Közlönye, 1934. aug. 5-12..)

Hypophysis eltérések

Hypopituitarismus

A hypophysis elégtelen működését eredményezheti az agyalapi mirigy, hypothalamus vagy a környező struktúrák érintettsége (13, 25, 56). A részleges hypopituitarismus mellett a ritkább kórképként jelentkező panhypopituitarismus – az agyalapi mirigy teljes palettájára kiterjedő hormondeficit (adrenocorticotrop hormon-ACTH, folliku-

SUMMARY

Endocrinopathies are commonly accompanied by skin symptoms. Careful dermatological studies might reveal important diagnostic clues to underlying endocrine diseases. The paper discusses skin symptoms associated with endocrinopathologies but does not present the general symptoms, diagnostics and therapy of these internal diseases. Summary of hair, nail and skin abnormalities are detailed in different pathologies of hormonal hypo- or hyperproduction.

Key words: endocrinopathies

lus stimuláló hormon-FSH, luteinizáló hormon-LH, növekedési hormon-GH, prolactin, thyroid-stimuláló hormon-TSH, antidiuretikus hormone-ADH) – következtében kialakuló bőrtünetek között csökkent faggyú- és verejtéktermelés, generalizált hypotrichosis, halvány, sárgás bőrszín, myxoedema-szerű bőrtünetek és progeria jelei észlelhetők (7, 10, 12, 13, 14, 55). A kór okai közül Langerhans sejtes histiocytosis, syphilis, tbc, sarcoidosis, hemochromatosis, irradiatio, trauma, ischaemia és infarctus nem felejtendő el a tumor okozta károsodás mellett, különösen, hogy esetleg specifikus bőrtünetek utalhatnak a fenti kórképekre és így a folyamat eredetére (10, 57). A cutan hisztológiai mintavétel könnyen kivitelezhető.

Hyperpituitarismus

A fokozottan termelődő vagy nem megfelelően regulált növekedési hormon (GH) által létrejött acromegalia mellett hyperpituitarismus esetén cutis verticis gyrata (1. ábra), fokozott izzadás, körömlemez megvastagodása, makroglossia, hyperpigmentáció, hypertrichosis, acanthosis nigricans tünetei észlelhetők (7, 10, 20, 41, 43, 55).

Hyperprolactinaemia

Átmeneti enyhe prolactin-szint emelkedést (stressz) bőrtünetek alig kísérik (35). Hypophysis tumor vagy microadenoma mellett dysmenorrhoea, amenorrhoea, infertilitás, galactorrhea léphet fel (17, 34). A bőrön angiómák jelennek meg, számuk növekedik, és kialakulnak az andro-



1. ábra
Cutis verticis gyrata

genismus jelei: testsúlynövekedés, hypertrichosis, macacs, kései akne (tünetek elsősorban laterofacialisan, állon, állszögletben), androgen típusú hajhullás (7, 10, 26, 34, 55).

Pajzsmirigy-betegségek

Hypothyreosis

A pajzsmirigy csökkent működésének hátterében gyakori az autoimmun thyreoiditis (anti-thyroperoxidase vagy anti-thyroglobulin ellenanyag jelenléte), emellett felnőttkorban számos egyéb ok vezethet hypothyreosishoz (pajzsmirigygyulladás, ritkábban az agyalapi mirigy csökkent TSH-termelése, hyperthyreosis miatt végzett pajzsmirigyműtétet követően), ugyanakkor csecsemő vagy gyermekkorban jóhiányra vagy genetikai zavarra vezethető vissza (25, 49, 56).

A vérben csökkent fT_4 (tiroxin) és fT_3 (trijód-tironin) koncentráció, a TSH-szint ennek megfelelően magas (25,56).

Hypothyreosis esetén jellegzetes bőrtünetekkel számolhatunk. A csökkent maghőmérséklet és a perifériás vasoconstrictio következtében a bőr hideg tapintatú, a stratum corneum kevés víztartalma a bőr szárazságához vezet. Szöveti vizsgálat elvékonyodott epidermiszt mutat, hyperkeratosis jellemzi folliculáris hámsapokkal. A hisztológiai tulajdonság generalizált megjelenése megkülönbözteti az atópiás dermatitistől és a keratosis pilaristól, ugyanis ezekben a kórképekben kifejezetten a végtagokra jellemző ez a szövettani kép (10, 20, 49).

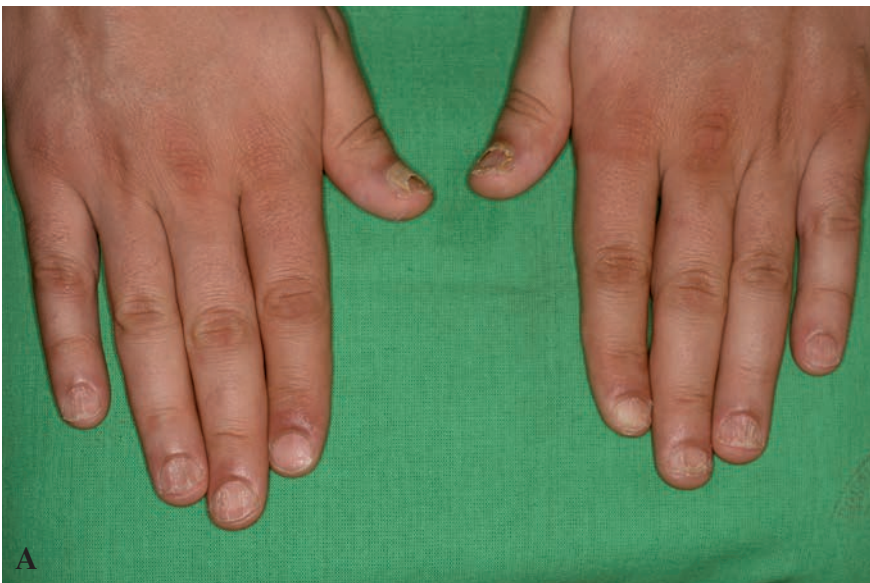
Az arc deformálása jellegzetes: kiszélesedett orr, duzzadt, vastag ajakpír, puffadt szemhéj, macroglossia sima felszínű nyelvvel. A bőr viaszos, tészta tapintatú, hámlás nélküli. A sebgyógyulás gyengült (7, 10, 55).

Hypothyreosisban a haj durva, vastag szálú, száraz, töredező, lassú növekedést mutat. A telogén arány fokozott (lassú növekedés), a szemöldök laterális széle megritkul vagy kihullik. Kifejezett diffúz és foltos hajhullás is kialakulhat. Ugyanakkor a testszőrzet megritkult, a háton, vállakon és a végtagokon lanugo jelenhet meg.

Vastag, töredező, hosszanti csíktolt, lassan növekvő körmök jellemzőek (2a., b. ábra) (7, 10).

A száraz, viszkető, hideg tapintatú bőr gyakran halvány-sárgás, narancssárgás a β -karotin stratum corneumban való depozíciója miatt, mely feltehetően másodlagosan alakul ki a máj csökkent β -karotin - A-vitamin átalakítása következtében (10, 49, 55).

Klasszikus bőrtünete a hypothyreosishoz a myxoedema, mely a mucopolysaccharidok (hyaluronsav, chondroitin sulfát) dermális akkumulációja révén jön létre és a hypothyreosis kezelése során regrediál. Generalizáltan is megjelenhet myxoedema, ugyanakkor legtöbbször a végtagokon kifejezettebb, feltűnőbb. Pretibialis amyloidosis, prurigo nodularis is kialakulhat. Palmoplantaris keratoderma, eruptív xanthomák jelenhetnek meg a bőrön. Capillaris fragilitás- bőrvérzések gyakoribbak (7, 10, 35, 49, 55).



2a., b. ábra

Autoimmun thyreoiditishez társuló 20 köröm szindróma. A körömlemezek egyenetlenek, széli részen töredeznek, szurkáltak, hosszanti barázdáltak.

Hashimoto thyreoiditis számos bőrgyógyászati kórképpel társulhat: alopecia areatával, kötőszöveti betegségekkel (lupus erythematodes, dermatomyositis), bullosus pemphigoiddal, dermatitis herpetiformissal és krónikus mucocutan candidiasissal (6, 10, 35, 49).

Hyperthyreosis

A pajzsmirigy túlműködését leggyakrabban Graves-Baseow-kór és autonóm hiperfunkciós göbös golyva okozza. Hyperthyreosisal társulhat még pajzsmirigy-tumor, fokozott TSH elválasztással járó hypophysisdaganat, autoimmun thyreositis és jód vagy jódtartalmú szerek alkalmazása vagy a pajzsmirigyhormon-készítmények túladagolása (10, 25, 56).

Az emelkedett pajzsmirigyhormonok cardiovascularis hatásai közt – tachycardia, pitvarfibrilláció, tachyarrhythmia, kiszélesedett pulzusamplitúdó – csökkent perifériás vascularis rezisztencia is létrejön, melynek következtében a bőr a csecsemők bőréhez hasonló: puha, meleg, bársonyos textúrájú. Jellemző a nedves, izzadó bőr, sudamina, hajlati candidosis. Palmaris erythema és az arcon flush alakulhat ki. Emellett pruritus, prurigo nodularis, prurigo thyreoidea előfordulhat (1, 7, 10, 35, 55).

Hyperthyreosisban a gyorsult kortizol metabolizmus során megnövekedett ACTH (corticotropin) szint hyperpigmentációhoz vezethet, mely gyakran csak lokalizált formában van jelen – tenyéri redőkben, gingvián, buccalis nyálkahártyán – de generalizáltan is megjelenhet (10,20).

Mind Graves-betegségben, mind hypothyreosisban klasszikus bőrtünet a pretibialis myxoedema, amit egyes szerzők thyroid dermatopatiának említenek. A myxoedema nem csak a pretibialis területre lokalizálódhat, a test bármely régiójában megjelenhet. A thyroid dermatopia általában a pajzsmirigybetegség késői manifesztációjaként jön létre, de bevezető tünetként is leírták. Szinte minden pretibialis myxoedemával járó esetben a hyperthyreosis másik késői tünete – thyroid ophthalmopathia (exophthalmus) – alakul ki. A thyroid dermatopia klinikai képe változatos: általában bilaterális, szimmetrikus, fájdalomtalan, változó színű, infiltrált nodusok, plakkok elsősorban az alsó végtagok extensor felszínén, melyek lehetnek körülírtak és diffúzak (50).

Graves-betegség kevesebb, mint 1%-nál a thyroid dermatopia extrém formája, az ún. elephantiasis variáns jön létre: szürkés-feketésen pigmentált, nodusoktól egyenetlen felszínű, progresszíven megvastagodott pretibiális bőr, kötött oedemával (1, 59).

A thyroid dermatopia szövettani vizsgálata kiszélesedett dermist, az interstitiumban kollagén rostok, bőséges mucin és gyakran hialuronsav lerakódását mutatja. A thyroid dermatopia kialakulásának patofiziológiai mechanizmusa máig tisztázatlan (50).

Graves-betegséget vitiligo kísérheti, azonban a hyperthyreosis egyéb formáiban nem jellemző. A vitiligo gyakran megelőzi a pajzsmirigy túlműködés diagnosztizálását, ugyanakkor nem mutat javuló tendenciát a hyperthyreosis kezelése során (10, 59).

A haj puha, vékony szálú; diffúz, mérsékelt hajhullás, alopecia areata is kialakulhat.

A körömtünetek gyakoriak: gyorsan növekvő, gyenge, fényes, töredező körmök jellemzik, onycholysis, koilonychia előfordul. A hyperthyreosisban szenvedő betegek kevés százalékánál Plummer köröm látható (konkáv alakú körmök distalis onycholysissel), nem patognomikus hyperthyreosisban, más betegségekhez is társulhat (7, 10, 20, 55). A chronicus urticaria hátterében hyperthyreosis is állhat (17).

Thyreoid acropachya jöhet létre: dobverőujj, kéz-lábujj lágyrészek duzzanata, periostealis csontképződés triász. Ha ehhez exophthalmus, pretibialis myxoedema is társul, EMO szindrómáról beszélünk (osteoarthritis hyperthrophica) (7, 10, 18).

Thyreoid dermatopathiához hasonlóan a thyreoid acropachya is jelentkezhet hypothyreosisban. Leggyakrabban az első, második és ötödik metacarpus, a kéz proximalis phalanxai (dobverőujjak), az első metatarsus, és a láb proximalis phalanxai vastagodnak meg.

Röntgen vizsgálattal a kéz csontjai körül lamellaris periosteális reakció látszik, a hosszú csöves csontok ritkán érintettek. A thyreoid acropachya mechanizmusa ismeretlen, mégis aránytalanul magas százalékban dohányzó betegeknél fordul elő (80%) (1, 18).

Autoimmun thyreoiditis (Hashimoto-thyreoiditis, lymphocytás thyreoiditis)

Autoimmun betegség, amely a pajzsmirigy krónikus és fájdalommentes gyulladásához és végeredményben pusztulásához vezet. A betegség lefolyása során pajzsmirigy-alulműködés alakul ki, bár a betegség kezdeténél a gyulladás következtében átmenetileg pajzsmirigy-túlműködés is kialakulhat (25, 56). A fent részletezett hypo- és hyperthyreosishoz társult bőrtünetek megjelenhetnek. Hashimoto-betegek hajlamosabbak további autoimmun betegségekre (vitiligo, lupus erythematosus, Addison-kór, 1-es típusú diabetes, stb.) (1, 10, 20, 25).

Laboratóriumi vizsgálatok során az emelkedett TSH, csökkent pajzsmirigyhormonok (fT3 = trijód-tironin, fT4 = tiroxin) szintje mellett autoantitestek (anti-TPO = tiroperoxidáz-antitest, anti-Tg = tiroglobulin-antitest) vannak jelen (25, 56).

Ascher szindróma

Ismeretlen eredetű, ritka, feltételezeten öröklődő betegség, melyre euthyreoid struma, blepharochalasis, ajakduzzanat jellemző

Korai életkorban a szemhéjakon átmeneti angioneurotikus oedema jelenik meg (rendszerint csak a felső szemhéjon, ritkán az alsó szemhéjat is érinti). A betegség progressziójával az periorbitalis zsírszövet, a könnymirigy prolabál, melyet a szemhéjak ptosis kísér (7, 10).

Mellékpajzsmirigyek betegségei

A mellékpajzsmirigyek a parathormon (PTH) termelésükkel szabályozzák a szérum kalcium- és foszfor szintjét kölcsönhatásban a pajzsmirigy parafollicularis sejtjei által

secretált D-vitamin antagonistá tioralcitoninnal. A PTH gátolja a foszfor reabszorpcióját a vesetubulusokban, fokozott PTH termelés esetén a foszfátclearance és a foszforkiválasztás megemelkedik (25, 56).

Hypoparathyreoidismus

PTH-hiány elsősorban a mellékpajzsmirigyek károsodása, illetve strumectomiánál történő eltávolítása, kiirtása esetén jön létre. Ritkább az ún. idiopathiás PTH-hiány, valamint a PTH-val szembeni szöveti rezisztencia.

Jellemzője, hogy a szérumban ionizált calcium szintje lecsökken, és ezáltal a neuromuscularis ingerlékenység megemelkedik. A klinikai képet a tetániás rohamok dominálják (25, 37, 55, 56, 58).

A hypocalcaemia következtében a bőr hámló, száraz, oedemás. Hypoparathyreosishoz haj és körömnövekedés rendellenességei társulhatnak: foltos alopecia és a hajzat megritkulása jellemző, a körmök töredezetek, transzverzális barázdáltság alakulhat ki (7, 10, 20, 40, 55).

Hypoparathyreosisban a psoriasis tünetei fellobbanhatnak, ennek tükrében igazolódik a psoriasisban alkalmazott calcipotrién eredményessége (37).

A bőrtünetek gyakran a szérumban calcium szintjének rendezésével normalizálódnak (7, 10, 20).

Hyperparathyreosis

Emelkedett szérumban PTH szint mellékpajzsmirigy adenoma vagy hyperplasia következtében alakul ki, szekunder módon reaktív hyperparathyreosishoz vezet az idült vesekárosodás, vagy felszívódási zavar során kialakult hypocalcaemia.

Hyperparathyreosisban hypercalcaemiát (magas ionizált calcium), magas szérumban PTH-szintet, hypophosphataemiát, hypercalcuriát észlelünk (25, 56).

Cutan calcinosis (néhol calcinosis cutis vagy metastaticus calcinosisnak is említett) az emelkedett szérumban calcium szint következményeként jelenik meg.

Szimmetrikus eloszlású subcutan calcificatio alakulhat ki, gyakran lineáris sorba rendeződött kemény tapintatú, bőrszínű papulák, plakkok formájában. Az elváltozás gyakran viszket (7, 10, 40, 53, 55, 58).

Angiofibromával, collagenomával, lipomával társuló hyperparathyreosis háttérben I típusú multiplex endokrin neoplasia valószínű (MEN 1) (28). Hyperparathyreosishoz chronicus urticaria is társulhat (20).

Pajzsmirigy műtétet követően vagy krónikus veseelégtelenségben, másodlagos hyperparathyreosisban calciphylaxis alakulhat ki, melyhez a calcium és foszfát anyagcsere módosulása vezet. A bőr kisereinek calcifikációja miatt a bőr microcirculációjának



3. ábra

Calciphylaxis: necrotikus fekély dializált betegben

súlyos károsodása lép fel, melynek következtében necroticus fekélyek képződnek a végtagon, elsősorban az alsó végtagon, melyek igen nehezen gyógyulnak (3. ábra). Normál vese-funkció mellett és primer hyperparathyreosisban is leírtak calciphylaxist (7, 10, 20, 40, 53, 55). Prognózisa viszonylag rossz, a mortalitási ráta 80% feletti, a halálhoz gyakran az infekciók vezetnek. Terápia: a parathyreoid teljes kiirtása (10, 55). Egyes közlések a hyperbarikus oxigénkezelés sikerességéről is beszámolnak (3).

Mellékvesekéreg betegségei

Cushing-szindróma

A kortizoltútermelés Cushing-szindróma kialakulásához vezet. Okai közt mellékvesekéreg-hyperplasia (primer, ectopiás CRH-termelő tumor, hypophysadenoma ACTH-tútermelése), mellékvesekéreg-adenoma, carcinoma ritka, gyakoribb az iatrogén úton is létrejött tartós kortikoszteroid kezelés következtében (25, 56).

A mellékvesék funkciózavarai				
	Funkció	Elnevezés	Hormon	Morfológiai okok
Velő	hyper-	phaeochromocytoma	katecholamin	kromaffin tumor
Kéreg	hyper-	Cushing-szindróma (zona fasciculata)	kortizol	hyperplasia, adenoma, carcinoma
		Conn-szindróma (zona glomerulosa)	aldoszteron	hyperplasia, adenoma, carcinoma
		androgenitalis szindróma (zona reticularis)	androgén hatású kortizol-előanyagok	szekunder hyperplasia vagy tumor
	hypo-	Addison-kór	kortizol aldoszteron androgének	atrophia (metastasis, tbc., autoimmun)
Kéreg és velő	hypo-	Apoplexia (Waterhouse-Fridrichsen szindróma)	katecholamin és glukokortikoid-hiány	vérzéses cysták, necrosis

1. táblázat

A mellékvesekéreg funkciózavarai

Cushing-szindróma jellegzetes bőrtünetei hamar felhívhatják a figyelmet a szisztémás endokrin zavarra.

A kortikoszteroidok megváltoztatják a szervezetben található zsír mennyiségét, eloszlását. Jelentős hízás, eltorzult alak jelentkezik a betegnél. A zsírpárnák eloszlása drámai változást mutat: centrális obesitas alakul ki a végtagok izomsorvadással kísért elvékonyodása mellett, a zsírpárnák a végtagokon csökkentek, csípőtáján megerősödtek (úszógumiszerű). A megvastagodott törzshöz képest a végtagok vékonynak tűnnek. Az izmok tömege csökken, így gyengülnek. Különösen látványos a cervicalis vertebralis régióban keletkező dorsalis zsírpárna (buffaló- vagy bölény lebeny) (4, 7, 10, 20, 55, 62).

Az arc kikerekedik, ún. holdvilág-arc jön létre, az orcákon teleangiectasia jelenhet meg.

A bőr elvékonyodott, sérülékenyebb, a sebgyógyulás elhúzódó, bőrvérzések jelenhetnek meg. Gyakran lanugo típusú enyhe hypertrichosis és szteroid akne alakul ki. Számos 1 cm-nél szélesebb livid stria a hason, fartájon, combokon és karokon kifejezetten Cushing szindrómára utalnak. Mind szélességében, mind színükben eltérnek a terhességben vagy súlygyarapodás következtében látott vékony, gyöngyházzsínű striáktól.

Férfiaknál gynecomastia alakulhat ki (4, 7, 10, 20, 55, 62). Hirsutizmus és súlyos akne felhívhatja a figyelmet az esetlegesen egyidejűleg fennálló androgén hormont termelő tumor lehetőségére (adrenalis tumorok – ectopias ACTH szindróma, pituiter ACTH túltermelés) (4, 7, 10, 20, 55, 62).

Hyperpigmentáció is megjelenhet az ectopiás eredetű vagy a pituiter sejtek által szekretált megnövekedett ACTH (corticotropin) szérumszint következtében (153). Az ACTH önmagában is, ill. POMC-ből (proopiomelanocortin) származó MSH (melanocyta stimuláló hormon) származékok eredményezik a megnövekedett melanin-szintézist (10, 20, 55).

Acanthosis nigricans-t gyakran látunk Cushing szindróma esetén, ugyanis gyakori az inzulin rezisztencia, ill. ennek talaján kialakult diabetes mellitus.

A glukokortikoidok immunszuppresszív hatásának következményeként számolni kell dermatophytonok és candida gombák okozta bőr- és körömtünetekkel (pityriasis versicolor) (7, 10, 20).

Addison-kór

Az Addison-kór krónikus folyamat, mely mellékvesekéreg-károsodás következtében létrejött mellékvese-elégtelenségen alapul. Hypocorticismus jön létre a mineralo-, glukokortikoidok, valamint az androgének hiánya miatt. Okai közt az esetek több, mint 50%-nál autoimmun reakció, ritkán tbc, carcinoma metastasis, AIDS-betegek cytomegalovírus fertőzése (22), bilaterális adrenális infarctus (Waterhouse-Fridrichsen-szindróma), meningococcus infekció, sarcoidosis, amyloidosis lehet.

Addison-kór esetén a klinikai tünetek megjelenése a mellékvesekéreg több mint 90%-ának elpusztulása után jelentkeznek (10, 25, 54, 56).

A bőr és a nyálkahártyák hyperpigmentációja a legszembetűnőbb bőrtünet. A bőrpigmentáció leginkább a fényexpozíciónak kitett területeken, a végtagok hajlító oldalain, axillárisan, mellbimbók körül, perinealisan, a bőrredőkben – a tenyéri vonalak mentén – jelentkezik. A pigment trauma nyomán a hegekben is megjelenhet, valamint longitudinális pigmentált csíkként a körömlemenzen. A hyperpigmentáció az alacsony kortizol szint következtében jön létre, illetve a hypothalamus és az agyalapi mirigy felé csökkent negatív feedback mechanizmus során létrejött kontrollálatlan POMC, ACTH és MSH szintek eredményeként, melyek a melanin szintézist növelik (7, 10, 20, 54).

Az androgén hormonok csökkent szintjének következményeként a női betegeknek megritkult az axilláris és a nemi szőrzet, postpubertásban a nemi szőrzet elvesztése sem ritka. Férfiaknál ez a tünet hiányzik, ugyanis az adekvát androgén hormon szintet a testisek tartják fenn. A férfibetegeknek fibrosist és calcificatiót írtak le a porcokban, elsősorban a fül porcaiban (7, 10, 20, 54, 55).

Az Addison-kór gyakran társul autoimmun betegségekkel, vtiligo a betegek 10-20%-ban jelentkezik (20).

Hypadrenia következtében létrejött elektrolitháztartás-zavar extrakután általános tüneteket okoz, mint a gyengeség, anorexia, testsúlycsökkenés, hasi fájdalom, hányinger, hányás, posturális hypotensio (25,56).

Gonadalis eltérések bőrtünetei

Hyperandrogenismus

Androgén-hormon túlsúly férfiaknál a serdülőkortól, valamint terápiás androgén-hormon pótlás során alakul ki. Emelkedett androgén-hormon szinthez mindkét nemben az adrenogenitalis szindróma (AGS, autoszomális recesszív módon öröklődő kortizol-szintézis zavar), androgéntermelő mellékvesekéreg-tumorok (szerzett AGS) vezethetnek, azonban előfordulásuk extrém ritka (23, 25, 56).

Nőknél a hyperandrogenismus oka polycystás ovárium szindróma (PCOS, Stein-Leventhal szindróma), SAHA szindróma (seborrhea, terápia rezisztens acné, hirsutizmus, férfias típusú androgén alopecia), ritkán androgéntermelő ovariumtumorok lehetnek.

PCOS (androgén termelő thekasejtek az ováriumban) gyakorisága miatt kiemelt figyelmet érdemel: a reprodukív korú nők leggyakoribb endokrin betegsége, valamint a női meddőség leggyakoribb oka. A hirsutizmus – fokozott szőrnövekedés arcon, állon, has középvonalaiban, emlőkön – háttérben gyakran PCOS áll. Európában a prevalencia 6,5-8% (7, 10, 20, 23, 30, 55). Két típusát különböztetik meg: LH-típushoz inzulin-rezisztencia nem társul, Hair-An típus: inzulin-rezisztenciával társul. PCOS-ban androgén túlsúly, anovuláció, menstruációs zavarok (oligomenorrhoea, amenorrhoea), obesitas (centrális obesitas) jelentkezik (23). A hyperandrogenismus jelei alakulhatnak ki: súlyos akné, seborrhea, hirsutizmus, androgén típusú hajhullás. Esetleges virilizációs tünetek jelenhetnek meg: mély hang, férfias küllem, clitoris és labia major

hypertrophia, utóbbi akár scrotumszerű bőrrödözetet okozhat (9, 14, 23, 31, 52).

Az androgén hormonok túlzott termelődése fiúknál isosexuduális zavarhoz vezet, serdülőkor előtt pseudopubertas praecox, felnőttkorban infertilitás alakulhat ki (25, 66).

Hypoandrogenismus

Kasztráció, tumor, gyógyszer következménye lehet.

Tüneteit az életkor határozza meg. Pubertás előtt a másodlagos nemi jelleg kialakulása elmarad (7, 10, 55).

Hyperöstrogenismus

Az ösztrogénnek mind hasznos és mind nem kívánt hatásai is vannak. Menopausát követő ösztrogénpótlás javít az epidermális atrophian, újjáépíti a dermális kollagént. Az ösztrogén a faggyútermelésre gátló hatást fejt ki, akne kezelésében az orális kontraceptívumok létjogosultságú szerek, kifejezetten az ösztrogén túlsúlyú fogamzásgátlók. Ennek ellenére terhességben a keringő ösztrogén, a relatív androgén hormon többlet, az emelkedett progeszteron szint egyes betegeknel az akne exacerbatioját okozza (20, 24, 25, 56).

Telogen effluvium, diffúz haj-, és testszőrzetvesztés előfordulhat terhességet követően és az orális kontraceptívumok szedésének felfüggesztése után.

Gravidáknál és szintetikus ösztrogénszármazékokat szedő nőbetegeknel az emelkedett ösztrogén szint következtében a következő bőrtünetek jelentkezhetnek: teleangiectasiák, póknaevusok, tenyéri erythema, pigmentációs zavarok (7, 10, 20, 24, 55).

Melanociter léziók – naevusok, melanoma malignum – színe terhesség alatt sötétedhet. Hyperpigmentáció alakulhat ki a mamillákon, a genitális nyálkahártyán. Terhességi melasma – szabálytalan alakú, hyperpigmentált maculák – alakulhat ki a homlok-, a mellkas-, az orr-, a felső ajak-, az áll-, a nyak régiójában. Bár a melasma szülés után regrediál, következő terhesség esetén ismét megjelenhet. Ezzel szemben, ha a melasma orális fogamzásgátló készítmény alkalmazása során lép fel, a gyógyszer szedésének felfüggesztése után is perzisztálhat (10, 20, 24).

Emelkedett ösztrogén szint esetén acanthosis nigricans jelenhet meg.

Irodalmi adatok szerint az erythema nodosum kiváltásában az orális antikonceptívumok kóroki tényezőként is szóba jönnek.

Hyperöstrogenismus esetén ritkán előfordulhat a porphyria cutanea tarda, valamint az SLE tüneteinek fellobbanása (20).

Serdülőkor előtt lánybetegeknel pubertas praecox, fiúk-, férfibetegeknel gynecomastia és hereatrophia alakul ki (7, 10, 24, 25, 55).

Hypoöstrogenismus

Menopausát, ovariectomiát követő androgén effluvium (férfias típusú), flush tünetek, tenyéri és talpi hyperkeratosis, rhagasok, száraz, viszkető bőr, hüvelynyálkahártya at-

rophia, csökkent bőr barrier funkciók, pulpitis sicca, rhagadiform ekzéma kialakulása gyakoribb (10, 20, 24).

Diabetes mellitus bőrtünetei

A szénhidrát-anyagsere összetett zavara következtében kialakult vascularis, trophicus, degeneratív károsodások dermatológiai szempontból nagyon színes tünetegyüttesek kialakulását okozza (7, 10, 20, 25).

Necrobiosis lipoidica

Patogenezeise ismeretlen. A jellegzetes hisztológiai sajátosságai alapján leírt diabetesben előforduló bőrtünet elnevezése Urbach-tól származik (1932).

A bőrtünet a harmadik évtizedben jelenik meg, női dominanciával (háromszor több nőnél fordul elő, mint férfi-betegnél) (38).

Klinikai megjelenésére a fénylő, éles határu, atrophias plakk jellemző, soliter vagy multiplex formában, gyakran bilateralis, livid szélű, sárgásbarna színű, szélen capillaris tárgulatokkal. Típusosan a lábszár feszítő felszínén látható, lassan terjed. A pretibialis területen kívül még a bokán, lábfejen, combon, a lábszár hajlító felszínén is kialakulhat. A kezdeti elváltozás gyakran kicsi, hámló, erythemásbarnás papula, plakk, amelyek a sarcoidosis, vagy a granuloma anulare klinikai képét utánozhatják. A kezdeti bőrtünetek lassú növekedést mutatnak, konfluálódhatnak és kialakítják a fentiekben leírt típusos necrobiosis lipoidicát (10, 19, 38, 45).

A tüneteket fájdalom és pruritus kísérheti, a legtöbb lesio azonban szubjektív panaszt nem okoz (38).

Anaesthesia kialakulhat a plakkok területén, az esetek mintegy 13-35%-ban trauma után kifeléyesedik. Spontán remisszió az esetek 20%-ban fordul elő. A necrobiosis lipoidica tüneteivel megelőzheti a manifest diabeteset, de a terheléses vércukorvizsgálatok rendszerint pozitívak.

Atípusos formája az ún. Mischer-féle granuloma, ami gyűrű alakú, szélén beszűrt, közepén atrophias plakk (10,38).

Egyes esetekben necrobiosis lipoidica talaján kialakult krónikus fekélyeknél laphámcarcinoma kifejlődését leírták (20).

Granuloma annulare

Klinikai diagnózis típusos esetben nem nehéz: gyűrű alakú, szélen tömött tapintatú, annularis rajzolattá összefolyó papulák, bőrszínű vagy kissé livid-barnás plakkok, szimmetrikusan, a kéz és lábfejeiken, végtagokon, törzsön (5, 16, 10, 25, 55).

Atípusos formában barnásvörös, lapos, bizarr alakzatot leíró, lapos, alig beszűrt papulák, disszeminált, a törzs nagy részére kiterjedő dermatosis, részben lichenoid papulákkal. A tünetek néha alig beszűrték.

Lazább szövetekben, fejbőrön, ujjakon tömött csomó formájában tapintható, soliter, vagy elszórtan, többszörös lézió formájában. Igen ritkán linearisan, vagy egy régióra lokalizált formában észleljük (5, 16).

Néha calcifikáció lehetősége is felmerül, a csomók tömörsége miatt.

Típusos és atípusos formák gyakran együtt észlelhetők (10).

Acanthosis nigricans

A nyak, a hajlatok sötétén pigmentált, papillomatosus megvastagodása. Általában szimmetrikusan jelenik meg, a nyálkahártyák is érintettek lehetnek. Sötétebb bőrűeken gyakoribb.

Szövettanilag hyperkeratosis és papillomatosis jellemzi, minimális acanthosissal (29,44).

Acralis erythema

Erythema a kezeken és vagy csak a lábakon. A diabeteses kísért-occlusiót kompenzáló hyperaemia.

Diabeteses dermatopathia

Subjektív panaszokat nem okozó kicsi (<1cm), barnás-erythemás, hegszerű, atrophias foltok a lábszárak feszítő felszínén, melyekből egy-két éven belül reziduális atrophia vagy hypopigmentáció alakul ki. Valószínűleg trauma okozza (19, 20, 45).

Acralis száraz gangréna

Makro- és mikrocirculációs zavarok kombinációja. Diabeteses angiopathia tüneteként érzésküllet jelei észlelhetők az alsó végtagon. A perifériás keringés teljes elégtelensége vezet a súlyos kéhez (2, 7, 8, 61).

Malum perforans pedis. A talpon kialakuló fájdalomlan, trophicus fekély (diabeteses neuropathia).

A diabeteses láb

Érzésküllet és mikrocirculációs zavarok miatt kialakuló komplex folyamat. A képre jellemző a fájdalmas lábszárfekély, de társuló diabeteses neuropathia esetén a fájdalom már hiányzik. Lábujjak necrotikus trophicus fekélyei, nehezen gyógyuló ulcusok, súlyos, elhúzódó diabetest jellemzik. A mikrocirculációs zavarokhoz fájdalmas fekélyképződés, multiplex ulceráció társulhat. Ha az érzésküllet okozta macrocirculációs zavarok érsebészeti beavatkozással vagy értágítással már nem korrigálhatók, gangrena képződik, melyet amputáció követ. Ismétlődő erysipelasok nehezen kivédhetők, a secunder lymphoedema, haemosiderin pigmentáció és az amputációk súlyos állapothoz vezetnek (2, 7, 8, 9, 51, 61).

Perforáló keratosisok

Viszkető, keratotikus papulák, follicularisan vagy perifollicularisan.

A papulák csoportosan, vagy verrucosus plakká konfluálódva jelennek meg, predilectio helye a törzs és az arc.

Elsősorban sötétbőrű, dializált diabeteses betegekben írták le (19, 20, 45).

Rubeosis diabetorum

Krónikus pír az arcon, nyakon, felső végtagon. Szén-

hidrátszegény diétával javul. Értágító terápia fellobbantja a bőrtüneteket.

Haemochromatosis- bronz diabetes

A vasanyagcsere genetikusan determinált zavara (HFE mutáció okozza, hot-spot: C282Y).

A klinikai tünetek alapja a vas korlátlan felszívódása és a parenchymás szervekben történő lerakódása. Főként a máj, a lép, a pancreas, a szív és a bőr érintett. Ritkán a hypophysis is károsodik, ilyenkor szekunder módon gonadalis hipofunkció alakul ki.

Fokozott melanin (kevésbé vas) okozza a bőr barnás-bronz elszíneződését, miközben diabetes mellitus, cirrhosis és cardialis elégtelenség tünetei észlelhetők. Bőrotrophia, ichtyosiform tünetek, koilonychia, a testszövet megritkulása gyakran kíséri (12, 25).

Scleroedema adultorum Buschke

A hát felső részén, nyakon, felső végtagon erythemás, tömött a bőr, glycosaminoglycan lerakódás miatt. Oka ismeretlen, diabetes mellitus kezelése nem javítja a tüneteket. Leginkább 2-es típusú diabetes kapcsán látjuk, gyermekeknél nem írták le a folyamatot.

2,5-14%-át érinti a diabeteses betegeknek (20, 42).

Eruptív xanthomák

1-4 mm-es csoportos vörös-sárgás, lapos papulák a gluteális régióban, a végtagok extensor oldalán. Hetek, hónapok alatt képződnek rendszerint rosszul beállított diabeteses betegekben, magas triglycerid szintek mellett. A szérum lipoproteinek (főleg a chylomicronok) áthatolnak a bőr vénáinak falán és a dermális makrofágokban akumulálnak. Kezdetben a xanthomákban triglycerid dominancia van, a későbbiekben a koleszterin tartalmuk növekszik meg a triglycerid gyors resorpciójának következtében.

A diabetes kontrolljával az eruptív xanthomák eltűnnek (10, 19, 20, 45).

Carotinaemia

A bőr diffúz sárgás elszíneződése. A szérum karotin szint emelkedése okozza.

Bullosis diabetorum

Ismeretlen eredetű feszes falú hólyagok jelennek meg az acralis régiókban, elsősorban a lábszáron, ritkán a kéz- és lábujjakon, csuklón, kézfejen.

A szabálytalan alakú vesiculák, bullák nagysága átlagosan 0,5-17 cm. A tünetek hirtelen jelennek meg és spontán 2-6 héten belül regrediálhatnak.

A diabetesben szenvedő betegek 0,5%-nál fordul elő (19, 36, 45, 46, 47).

Diabeteses cheiroarthropathia

Vaskos bőr, limitált kézizületi mozgással, ami flexió kontraktúrához vezethet az V., majd radiálisan progrediálva a többi ujjon. A két tenyér felülete nem fektethető össze. A bőrben a kollagén fokozott glycolizációja okozhatja. Diabeteses cheiroarthropathia kialakulása összefüggésbe hozható

a diabetesben kialakuló microangiopathiával, a betegeknel diabeteses retinopathia, nephropathia társulása gyakori (15).

Gyakori bőrfertőzések – erythrasma, intertrigo, candidiasis, cellulitis, necrotizáló fasciitis (20, 31).

Diabeteshez társuló szindrómák

HAIR-An szindróma. HyperAndrogenaemia, Insulin Rezisztencia, Acanthosis Nigricans (29, 49).

Achard-Thiers szindróma: obesitas, diabetes mellitus, hirsutismus (arcon bajusz és szakállképződés: szakállas nők diabetesese), hypertonia, polycystás ovárium szindróma része (39).

Glucagonoma szindróma – a glucagont szekretáló pancreas tumor miatt diabetes mellitus kíséri. Tünetei: necrolyticus migratoros erythema.

Lawrence-Seip (v. Seip Lawrence) szindróma: lipoatrophia, inzulin rezisztens diabetes mellitus, hypertrichosis, acanthosis nigricans, mentalis retardáció.

Morgagni, vagy Morgagni-Stewart-Morel szindróma: hyperostosis frontalis interna, fejfájás, vertigo, diabetes mellitus, hypertonia, neuropszichiátriai tünetek, esetenként papillaris oedema, görcsök, diabetes insipidus, hyperparathyroidismus (32).

Polyendocrinopathiák

Több endokrin szerv megbetegedése, melyhez egyéb szervek kóros eltérései társulhatnak.

Ide tartoznak a polyendokrin hiányszindrómák, vagy polyglandularis autoimmun szindrómák, valamint a multiplex endokrin neopláziák (MEN) (25).

Polyglandularis autoimmun szindróma

Legalább két, vagy több endokrin mirigy elleni autoellenanyagok, illetve azok lymphocytás beszűrődése jellemzi. Mellékvesekéreg insufficiencia (hypoadrenalismus), hypoparathyroidismus, mucocutan candidosis már gyermekkorban jelentkezhet (I. típus). Addison kór, autoimmun thyreoiditis és/vagy 1. típusú diabetes mellitus (II. típus).

III. típusban autoimmun thyreoiditis és/vagy 1. típusú diabetes mellitus és esetleg egyéb autoimmun folyamat (hepatitis) együttese fordul elő.

A kórképekhez a jellegzetes bőrtünetek, leggyakrabban alopecia areata, vitiligo vagy hyperpigmentáció társulhatnak (33, 48).

Multiplex endokrin neopláziák (MEN)

Multiplex endokrin adenoma és carcinoma. Immunzavarokkal, immundeficienciával társulhat.

Krónikus mucocutan candidosis, angulus infectiosus, több kéz és lábkörmön mycosis, kiterjedt, súlyos mykotiikus fertőzések alakulhatnak ki (10,25).

MEN I (Wermer szindróma) (Au. Dom)

Adenoma a mellékpajzsmirigyben, pancreasban és a hypophysiben.

MEN I szindróma leggyakoribb manifesztációja a primer hyperparathyroidismus, következményes hypercalcaemiával, urolithiasissal és a csontok abnormalitásával.

A betegek 80%-ban pancreas-szigetsejt-tumor alakul ki. Gastrinoma az esetek 60%-ban, insulinoma 20-35%-ban, glucagonoma 3%-ban alakul ki. Glucagonoma jellegzetes bőrtünetekkel társulhat: necrolyticus migratoros erythema alakulhat ki; emellett előfordult anorexia, anemia, diarrhea, vénás trombózis és glossitis. A pancreas érintettsége miatt diabetes mellitus gyakori MEN I-ben.

Hypophysis-tumor következménye acromegalia, hyperprolactinaemia, ektópiás Chushing-kór lehet, melyeket a fentiekben tárgyalt bőrtünetek kísérhetnek.

Emellett az arcon angiofibromák, kötőszöveti naevusok jelenhetnek meg, a sclerosis tuberosához hasonló kórképet létrehozva (27,28).

MEN II.

RET onkogén mutációk, melyek két különböző, már korábban szindrómában azonosított tünetcsoportot okoznak, attól függően, hogy a gén mely exonjai hordozzák a mutációt. 3 klinikai formáját különböztetjük meg:

1. *MEN-II a (Sipple szindróma) (Au. Dom.)*. Primér bőrtünetek általában nincsenek. A tünetek előrehaladásával azonban cutan maculosus amyloidosis léphet fel. Hyperparathyroidismus és/vagy parathyroid hyperplasia, medullaris thyreoid carcinoma (MTC) és pheochromocytoma (21).

2. *MEN II b (Gorlin szindróma, Wagenmann-Froboese szindróma, multiplex nyálkahártya neuroma szindróma) (Au. Dom.)*. Már gyermekkorban is kialakulhat a pajzsmirigy medullaris carcinoma, mely tumor dominálja a képet. Később mellékpajzsmirigy adenoma, pheochromocytoma (kétoldali vagy multiplex), megacolon is társulhat. Multiplex nyálkahártya adenoma, marfanoid alkat, notalgia paresthetica hívhatja fel a kórképre a figyelmet. Bőrgyógyászati tünetek: multiplex nyálkahártya adenomák (nagyobb nyelv, ajak, szemhéj aszimmetria), conjunctivális adenomák dominálnak. Néha caf-au-lait foltok, lentigók láthatók (10, 11, 25).

3. *Familiaris medullaris thyroid carcinoma*, amihez ritkán társulnak egyéb endocrinopathiák (25, 55).

A bőr, a haj, a köröm gondos megtekintése fontos endokrin betegségben szenvedőkben is, és kötelező része az általános fizikális vizsgálatnak. Ne maradjon el a teljes bőrfelület és a bőrfüggelékek állapotának felmérése lehetőleg egyetlen bőrbetegnél sem. Banálisnak tűnő, nem specifikus tünetek felhívhatják a figyelmet egy endocrin alapbetegségre, mely alapbetegségnek a kezelése lehet a kulcs a bőrtünetek gyógyításához.

IRODALOM

1. Ai J., Leonhardt J. M., Heymann W. R.: Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. J Am Acad Dermatol (2003) 48, 641, 660.
2. Aye M., Masson E. A.: Dermatological care of the diabetic foot. Am J Clin Dermatol. (2002) 3(7), 463-74.

3. Basile C., és mtsai.: Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriopathy. A case series. *J Nephrol* (2002) 15, 676.
4. Beaugard C., Dickstein G., Lacroix A.: Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome. Diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* (2002) 1, 79.
5. Ben Mously R., el Euch D., Chakroun R., és mtsai.: Granuloma annulare: apropos of 18 cases, *Tunis Med.* (2003) 81(7), 495-8.
6. Biro E., és mtsai.: Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* (2006) 25, 240.
7. Bologna J. L., Jorizzo J. L. Rkini R.P.: *Dermatology*. Moshby Elsevier, 2008. Spain.
8. Boulton A., és mtsai.: Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* (2004) 351, 48.
9. Boyko E. J., Ahroni J. H., Stensel V., és mtsai.: A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. Jul (1999) 22(7), 1036-42.
10. Braun-Falco O., Plewig G., Burgdorf W., Landthaler M.: *Dermatologie und Venereologie*. Springer, 2008, Heidelberg
11. Camacho C. P., Hoff A. O., Lindsey S. C., és mtsai.: Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B: a challenge for physicians. *Arg Bras Endocrinol Metabol.* (2008) 52(8), 1393-8.
12. Chevrant-Breton J., Simon M., Bourel M., és mtsai.: Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis. Study of 100 cases. *Arch Dermatol.* Feb (1977) 113(2), 161-5.
13. Clayton R. N.: Mortality, cardiovascular events and risk factors in hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res.* Feb (1998) 8 Suppl A, 69-76.
14. Constine L. S., Woolf P. D., Cann D., és mtsai.: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* Jan 14 (1993) 328 (2), 87-94.
15. Del Rosso A., Cerinic MM., De Giorgio F., és mtsai.: Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* (2006) 2(4), 455-66.
16. Dabski K., Winkelmann R. K.: Generalized granuloma annulare: Clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* (1989) 20, 39.
17. Dreskin S. C., Andrews K. Y.: The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2005) 5, 408.
18. Fatourech V., Ahmed D. D., Schwartz K. M.: Thyroid acropachy: Report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) 87, 5435.
19. Ettl K.: Diabetic skin changes from the dermatological point of view, *Vnitr Lek.* (2006) 52(5), 454-8.
20. Freedberg I. M., Eisen A. Z., Wolff K., és mtsai.: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.
21. Gagel R. F., Levy M. L., Donovan D. T., és mtsai.: Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med.* Nov 15. (1989) 111 (10), 802-6.
22. Glasgow B. J., Steinsapir K. D., Anders K., és mtsai.: Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol.* Nov (1985) 84 (5), 594-7.
23. Gordon C. M.: Menstrual disorders in adolescents. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome, *Pediatr Clin North Am.* (1999) 46 (3), 519-43.
24. Hall G., Phillips T. J.: Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* (2005) 53, 555, quiz 569.
25. Harold G.: *Belgyógyászat* 2000.
26. Hartog M., Hull M. G.: Hyperprolactinaemia. *BMJ.* Sep 17 (1988) 297 (6650), 701-2.
27. Hausman M. S. Jr., Thompson N. W., Gauger P. G., és mtsai.: The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery.* Dec (2004) 136 (6), 1205-11.
28. Heppner C. és mtsai.: Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet* (1997) 16, 375.
29. Higgins S. P., Freemark M., Prose N. S.: Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol. Online J.* (2008) 15, 14(9):2.
30. Hoyt K. L., Schmidt M. C.: Polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome: etiology, complications, and treatment, *Clin Lab Sci.* (2004) Summer;17(3), 155-63.
31. Joshi N. és mtsai.: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* (1999) 341, 1906.
32. Koller M. F., Papassotiropoulos A., Henke K., és mtsai.: Evidence of a genetic basis of Morgagni-Stewart-Morel syndrome. A case report of identical twins. *Neurodegener Dis.* (2005) 2(2), 56-60.
33. Krysiak R., Okopien B., Boldys A.: Autoimmune polyglandular syndromes, *Przegl Lek.* (2008) 65(9), 393-400.
34. *Lancet.*: Management of prolactinoma. *Lancet.* Sep 15 (1990) 336 (8716), 661.
35. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B., és mtsai.: American Thyroid Association Guidelines For Detection Of Thyroid Dysfunction. *Arch Internal Med.* (2000) 160, 1573-75.
36. Larsen K., Jensen T., Karlsmark T., és mtsai.: Incidence of bullous diabeticorum—a controversial cause of chronic foot ulceration. *Int Wound J.* (2008) 5 (4), 591-6.
37. Lee Y., és mtsai.: Hypocalcaemia-induced pustular psoriasis-like skin eruption. *Br J Dermatol* (2005) 152, 591.
38. Lowitt M. H., Dover J. S.: Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol* (1991) 25, 735.
39. Lubowe.: Achard-Thiers syndrome. *Arch Dermatol.* (1971) 103(5), 544-5.
40. Marx S. J.: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* Dec 21. (2000) 343 (25), 1863-75.
41. Melmed S.: Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* (2006) 355, 2558.
42. Mequerditchian C., Jaquet P., Béliard S., és mtsai.: Scleredema adultorum of Buschke: an under recognized skin complication of diabetes., *Diabetes Metab.* (2006) 32(5 Pt 1), 481-4.
43. Molitch M. E., és mtsai.: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2006) 91, 1621.
44. Mork N. J., Rajka G., Halse J.: Treatment of acanthosis nigricans with etretinate (Tigason) in a patient with Lawrence-Seip syndrome (generalized lipodystrophy) *Acta Dem Venereol.* (1986) 66 (2), 173-4.
45. Narayan K. M., és mtsai.: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* (2003) 290, 1884.
46. Nathan D. M.: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* Jun 10. (1993) 328 (23), 1676-85.
47. Nikoleishvili L. R., Kurashvili R. B., Virsaladze D. K., és mtsai.: Characteristic changes of skin and its accessories in type 2 diabetes mellitus, *Georgian Med News.* (2006) 131, 43-6.
48. Pelletier-Morel L., Fabien N., Mouhoub Y., és mtsai.: Hyperparathyroidism in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. *Intern Med.* (2008) 47(21), 1911-5.
49. Roberts C. G., Ladenson P. W.: Hypothyroidism. *Lancet.* Mar 6 2004;363(9411):793-803.
50. Schwartz KM., és mtsai.: Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): Long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) 87, 438.
51. Singh N., Armstrong D. G., Lipsky B. A.: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* (2005) 293, 217.
52. Somoni N., Harrison S., Bergfeld W. F.: The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatol Ther.* (2008) 21 (5), 376-91.
53. Stewler G. J.: A 64-year-old woman with primary hyperparathyroidism. *JAMA.* Apr 13 (2005) 293 (14), 1772-9.
54. Ten S., New M., Maclaren N.: Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86, 2909.
55. Török László: *A bőrtünetek általános diagnosztikai jelentősége*, Medicina, Budapest, 2000.
56. Tulassay Zs.: *A Belgyógyászat alapjai*. Medicina. 2007. Budapest
57. Vance M. L.: Hypopituitarism. *N Engl J Med.* Jun 9 (1994) 330(23), 1651-62.
58. Walsh J. S., Fairley J. A.: Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* (1995) 33, 693, quiz 707.
59. Weetman A. P.: Graves' disease. *N Engl J Med* (2000) 343, 1236.
60. White P. C., Speiser P. W.: Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Jun (1994) 23(2), 325-39.
61. White R., McIntosh C.: Topical therapies for diabetic foot ulcers: standard treatments. *J Wound Care.* (2008) 17(10), 426, 428-32.
62. Yanovski J. A., Cutler G. B. Jr.: Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep (1994) 23(3), 487-509.

Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár),

I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Matolcsy András dr., egyetemi tanár)

Cutan T-sejtes lymphoma bexaroten kezelése Bexarotene treatment for cutaneous T-cell lymphoma

MARSCHALKÓ MÁRTA DR., ERŐS NÓRA DR., WIKONKÁL NORBERT DR.,
HÁRSING JUDIT DR., CSOMOR JUDIT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A mycosis fungoides és a Sézary syndroma véglegesen nem gyógyítható betegségek, a kezelés célja a kedvező lefolyás és jó életminőség biztosítása, a progresszió megállítása, a tünetmentes időszakok megnyújtása, a betegség okozta kozmetológiai, pszichés zavarok és a pruritus csökkentése. A biológiai válaszmódosító kezelések, a bőrre irányuló terápia szerepe elsődleges a kezelésben. A retinoid X receptor agonista bexaroten alapvető gének expressziójára hat. Európában előrehaladott stádiumú betegség kezelésére alkalmazható, hazánkban előzetes szisztémás terápiára nem reagáló, előrehaladott stádiumú mycosis fungoides és Sézary syndroma kezelésére engedélyezett. Közleményünkben saját kezelési tapasztalatainkról számolunk be. Az utóbbi években mycosis fungoides különböző stádiumaiban és Sézary syndromában szenvedő 9 beteget kezeltünk bexarotennel (mycosis fungoides IB stádium: 1 beteg, IIB stádium: 2 beteg, IVA stádium: 1 beteg, folliculotrop mycosis fungoides : 2 beteg, transzformált mycosis fungoides: 2 beteg, Sézary syndroma: 1 beteg). Három beteg monoterápiában, 6 beteg kombinációs kezelésben kapta a gyógyszert. Két esetben eredményezett a kezelés komplett remissziót, 3 betegnél részleges remissziót, 2 esetben a betegség stabil maradt és 2 esetben hatástalannak bizonyult. A mellékhatások a dózis csökkentésére, ill. a javasolt kezelésekre visszafejlődtek. Eredményeink alapján a bexaroten az irodalmi adatokkal összhangban a cutan T-sejtes lymphoma kezelésére jól használható, eredményes kezelési módszernek tekinthető.

Kulcsszavak:

cutan T-sejtes lymphoma - mycosis fungoides - Sézary syndroma - biológiai válaszmódosító kezelés - bexaroten - Targretin®

SUMMARY

Mycosis fungoides and Sézary syndrome are the most common clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphomas. These diseases are not curable, aim of the treatment is to achieve a complete response, to reduce the tumor burden, to prolong the disease free survival and minimize the subjective symptoms of the disease. Skin directed therapies and biologic response modifiers are used for the treatment of these diseases, aggressive chemotherapy is recommended only in advanced, treatment refractory tumorous stage. Bexarotene (Targretin®) is a synthetic X receptor agonist retinoid, which was shown to be effective for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. We report on the treatment results of 9 patients with cutaneous T-cell lymphoma. Bexarotene treatment resulted in complete clearance of skin symptoms of two patients (mycosis fungoides IA, Sézary syndrome), partial response in three patients (2 mycosis fungoides IIB, 1 IVA), stable disease was reached in two patients (large cell transformation) and two patients with folliculotropic mycosis fungoides progressed. Adverse effects were mild and responded well to dose reduction and administering of the adjuvant treatment modalities.

Our results in accordance with literature data demonstrate that bexarotene treatment a useful, effective treatment option for cutaneous T-cell lymphoma.

Key words:

Cutaneous T-cell lymphoma - mycosis fungoides - Sézary syndrome - biological response modifiers - bexarotene - Targretin®

A cutan lymphomák (CL) csoportjába különböző prognózisú folyamatok tartoznak, többségük kedvező lefolyású kórkép (33, 34). A leggyakoribb a mycosis fungoides (MF), mely az összes primer CL 50%-át, és az összes cutan T-sejtes lymphoma (CTCL) 60%-át teszi ki. A Sézary syndroma (SS) ritkábban fordul elő, de lefolyása jóval kedvezőtlenebb, az MF leukémiás variánsának tekinthető, erythroderma, a perifériás vérben keringő atípusos sejtek,

és perifériás lymphadenopathia jellemzi. CTCL kezelésére az utóbbi években számtalan új terápiát fejlesztettek ki, ennek ellenére a betegség nem gyógyítható meg. A biológiai válaszmódosító szerek szerepe elsődleges jelentőségű, ezek közé sorolható a retinoid X receptor (RXR) agonista bexaroten, melyet az FDA 1999-ben fogadott el CTCL bőrtüneteinek kezelésére (4). A bexaroten (Targretin®) kapszula Európában CTCL előrehaladott, késői stá-

diumainak kezelésére engedélyezett, második vonalbeli szer (30), hazánkban 2007 óta érhető el. Az alábbiakban bexaroten kezelés során szerzett saját tapasztalatainkat ismertetjük.

Betegek, kezelési eredmények

Kilenc beteget – 6 nő, 3 férfi, életkoruk 28-77 év – kezeltünk bexaroten (Targretin®) monoterápiával vagy kombinált kezelés formájában. A diagnózist minden esetben a klinikai kép, szövettani, immunhisztokémiai vizsgálatok, és a T-sejt receptor génátrendeződési vizsgálat eredménye alapján állítottuk fel. IB stádiumú betegünk a kezelést klinikai vizsgálat keretében, PUVA kezeléssel együtt kapta. Két beteg IIB stádiumú MF-ben, 2 férfi beteg szokatlanul kiterjedt, az egész testfelületet érintő, megelőző terápiára (PUVA, IFN- α) rezisztens folliculotrop MF-ben, 2 beteg transzformált MF-ben, 1 beteg IVA stádiumú MF-ben, 1 beteg SS-ben szenvedett.

Kezelés:

A betegek megelőzően 1 vagy több sikertelen szisztémás kezelésben részesültek. Hat betegnél monoterápiával kezdtük a bexaroten kezelést, ebből 3 betegnél monoterápiával maradtunk, 3 betegnél a bexarotent kiegészítettük IFN- α -val, 2 esetben IFN- α és PUVA kezeléssel. Három betegnél a már előzetesen alkalmazott szisztémás kezelést – PUVA, ECP, IFN- α – egészítettük ki bexarotennel, kombinációs kezelést alkalmazva. A kezelést 150 mg/m²/d dózisban kezdtük, fokozatosan emeltük, lehetőség szerint 300 mg/m²/d dózissig. Nem minden beteg tolerálta ezt a dózist, mellékhatások: triglicerid szint emelkedés, hypothyreosis, hajhullás, bőrgégés miatt. Ezekben az esetekben 200- 250 mg/m²/d dózist alkalmaztunk.

Kezelés értékelése:

CR (complete response) Komplet válasz: a bőrtünetek gyakorlatilag teljes visszafejlődése.
 PR (partial response) Részleges válasz: a bőrtünetek több, mint 50%-ának visszafejlődése.
 SD (stable disease) Stabil betegség: változatlan állapot.
 PD (progressive disease) Progresszív betegség: bőrtünetek romlása.
 A kezelésre adott választ 2 hónapos fennállást követően rögzítettük.

Kezelési eredmények:

A javulás 1-4 hónapon belül lépett fel, a kezelést 6 hónap után megszüntettük ki, ill. hagytuk el, progresszív betegség esetén. A kezelési eredményeket az 1. táblázatban szemléltetjük. Két folliculotrop MF-ben szenvedő betegnél bizonyult a kezelés hatástalannak. Két esetben a bőrtünetek komplett javulását tapasztaltuk- IB stádiumú, PUVA kombinációs kezelésben és SS-ban szenvedő, ECP kombinációs kezelésben részesülő betegeinknél (1. ábra). Két, IIB stádiumú betegnél részleges választ kaptunk (2. ábra), IVA stádiumú MF be-



1. ábra

Sézary syndromás beteg bexaroten kezelés előtt és után

tegünkél a nyirokcsomók lényeges regresszióját, a bőrtünetek komplett regresszióját észleltük. Két transzformált MF-ben szenvedő betegnél a bőrtünetek stagnáltak, a folyamat nem progrediált.

Mellékhatások: triglicerid szint emelkedés a bevezetett preventív fibrat kezelés ellenére 2 betegnél, hypothyreosis a bevezetett l-thyroxin kezelés ellenére 2 betegnél, IFN- α együttes kezelés esetén leukopenia, anaemia. 1 esetben, hajhullás, fejfájás 1-1 esetben fordult elő. A mellékhatások a megfelelő kezelés alkalmazása, ill. a dózis csökkentése mellett visszafejlődtek.

A kezelés hosszútávú hatásáról 2 beteg esetén tudunk beszámolni-ők klinikai vizsgálat keretében, ill. a Magyarországi hozzáférés előtt egyedi import alapján kapták a gyógyszert. Az IB stádiumú betegünk 2 hónapos kezelés után teljes remisszióba került, mely 4 éve tart. Ezen eset érdekessége, hogy 1 éve Hodgkin lymphoma alakult ki a betegnél, emiatt kemoterápiát és irradációt kapott. IVA stádiumú betegünk szintén tartós remisszióban van 4 év elteltével.

Két folliculotrop MF-ben szenvedő betegnél hagytuk el a kezelést progresszív betegség miatt, 1 transzformált MF-ben szenvedő betegünk a kezelés bevezetése után 3 hónappal diagnosztizált tüdő carcinomában exitált. Négy betegünk (két IIB stádiumú MF, 1 SS, 1 transzformált MF) a kezelést jelenleg is, folyamatosan kapja.

Stádium	CR	PR	SD	PD
IB	1 (+PUVA)			
IIB		1 1 (+IFN- α)		
III	1 (+ECP)			
IVA		1		
Folliculotrop MF				1 (+PUVA) 1 (+PUVA+ IFN- α)
Transzformált MF			1 1 (+IFN-a)	

1. táblázat

Bexaroten kezelés eredménye



2. ábra

IIB stádiumú mycosis fungoides bexaroten kezelés előtt és után

Megbeszélés

Bár a legújabb immungenetikai és immunfenotípus kutatási eredmények alapvető ismeretekhez vezettek a CTCL heterogenitására és genetikai hátterére vonatkozóan, a betegségszám etiológiája ismeretlen (3, 19, 24, 32). Az indolens formákban a folyamat évekig, évtizedekig csak a bőrt érinti, az agresszív lefolyású esetekben hamar nodalis és belszervi manifesztáció lép fel (35).

A korai stádiumok (IA-IIA) rendszerint jól reagálnak a kezelésre, bár végleges gyógyulásról nem beszélhetünk. A kezelési módok többsége hosszú távú remisszióhoz, palliatív eredményhez vezet a korai stádiumokban. A késői formákban, ahol már tumorok, erythroderma, nyirokcsomó, vagy belső szervi érintettség van, rövidtávú remisszió érhető el, de gyakori a kezelési eredménytelenség. A kezelés stádiumfüggő: korai stádiumokban bőrre irányuló terápiát választunk, biológiai válaszmódosító terápiával; kemoterápia csak a késői esetekben javasolt (6, 9, 13, 14, 21, 26).

Standard kezelési protokollok kialakítását nehezíti a betegség ritkasága, a klinikai tünetek, a lefolyás heterogenitása, emiatt a randomizált vizsgálatok száma kevés. Az EORTC Cutan Lymphoma Task Force stádiumfüggő kezelési ajánlást dolgozott ki 2006-ban, az egyes Euró-

pai országok kezelési ajánlásai alapján megalkotott consensusnak megfelelően. Az ajánlásokat a kezelési eredmény evidencia szintjével együtt fogalmazták meg. Korai stádiumokban (IA, IIA) második vonalbeli kezelésként ajánlott a bexaroten (első vonalbeli kezelési ajánlat: PUVA, UVB, lokális kortikoszteroidok, lokális citosztatikumok, radioterápia, TSEB). IIB stádiumban szintén második vonalbeli kezelésként javasolt a bexaroten, elsőként kombinációs kezelések: PUVA+ IFN- α , PUVA+ retinoidok, IFN- α +retinoidok, lokális radioterápia, TSEB javasoltak. Második vonalbeli kezelési javaslat a bexaroten mellett: kemoterápia és denileukin diftotox. III stádiumban az elsővonalbeli kezelési javaslatok: PUVA+IFN- α , metotrexat, TSEB/irradiáció, lokális kemoterápia, PUVA+retinoidok. IVA, IVB stádiumban a kezelési javaslat: bexarotene kemoterápiával, kemoterápia, TSEB/irradiáció, IFN- α , denileukin diftotox, alemtuzumab, alacsony dóziszú metotrexattal együtt (30). A British Association of Dermatologists valamint a UK Cutaneous Lymphoma Group MF IIB-IVA stádiumában, SS-ban javasolja a Targretin kezelést (31). A Magyar Bőrgyógyász Szakmai Kollégium kezelési ajánlásában is szerepel a Targretin, előzetesen alkalmazott, 1 szisztémás kezelés eredménytelensége esetén, CTCL előrehaladott stádiumában (28).

A bexaroten (Targretin®) szintetikus, RXR receptort szelektíven aktiváló retinoid. Az RXR-hez szelektív kötődés révén a tumorellenes hatása fokozottabb, a mellékhatás profil kedvezőbb, mint a RAR retinoidok esetén. Különböző intracelluláris receptor családhoz kötődő retinoidok ismertek: retinoic acid receptor- RAR, és retinoic x receptor- RXR. A retinoid receptorhoz kötődés révén a gén expressziót módosítják, tumor ellenes immunológiai funkciókat indítanak el, felerősítenek és a malignus T-sejt apoptosishoz vezetnek. DNS-kötő, transz-aktiváló, transzkripciót moduláló fehérjék, a szteroid hormon receptor szuperfamilia tagjai, számos gén expressziót befolyásolnak (4, 15, 16). A retinoidokat mind mono, mind kombinációs kezelés formájában az 1980-as évek óta használják CTCL kezelésére. Monoterápia formájában az esetek mintegy 50%-ban értek el jó terápiás eredményt. PUVA kombinációs kezelésben az esetek 92%-a mutatott kismértékű, vagy kifejezett javulást, de a terápia abbahagyása után heteken belül recidivált a folyamat. Egyéb szerekkel történő kombinálása lényegesen javította a terápiás effektust (5, 7, 8, 14, 17, 20).

A retinoidok in vitro kimutatott RXR szelektív affinitása alapján az in vivo biológiai aktivitás egyedülálló terápiás specificitást és kedvező mellékhatás profilt eredményez, sokrétű biológiai aktivitással. In vitro kísérletek során a bexaroten apoptosist indukál, precursor haematopoetikus és epithelialis tumor sejt vonalak növekedését gátolja, kifejezett tumor ellenes aktivitással rendelkezik ösztrogen receptor pozitív emlő tumor vonalakon. In vivo, eger modellen spinocellularis carcinoma xenograft növekedését gátolta, a tumor regresszióját okozta, kemopreventív és kemoterápiás hatást mutatott carcinogén-indukálta emlő carcinoma patkány modellen (4). Az antitumor hatás pontos mechanizmusa nem ismert, az orálsan alkalmazható bexaroten CTCL minden stádiumában hatásos. A hatást 2, II/III fázisú, multicentrikus, nyílt vizsgálatban mutatták ki először Duvic és mtsai, 58 korai stádiumú és 94 késői stádiumú, előző terápiákra refrakter CTCL betegen. 6,5, 300 és 650 mg/m²/d dózis mellett 20, 54, ill. 67%-ban észleltek javulást a korai stádiumokban, a késői stádiumokban 300 és 650 mg/m²/d dózis mellett 45, ill. 55%-ban. (11, 12). A javasolt optimális dózis: 300 mg/m². 48%-ban kaptak jó eredményt kombinált betegcsoporton: 4%-ban teljes remissziót, 23% -ban 75-100% javulást. A komplett remisszió után relapsus évekig nem jelentkezett. Több hónap szükséges a hatás kialakulásához, és túl gyors csökkentés esetén a betegség recidivál. Kombinációs kezelésben alkalmazva a szer (PUVA, IFN- α , ECP, helyi mustárnitrogén) előző kezelésekre nem reagáló, előrehaladott stádiumú betegeken 69%-ban tapasztaltak javulást, mely teljes remissziót és stabil állapotot is eredményezett. (29). Későbbi vizsgálatokban a szer kedvező hatásáról számoltak be, transzformált MF-ben, erythrodermás MF-ben és SS-ban (1, 3, 22, 23). Randomizált, nyílt, III fázisú, jelenleg folyamatban lévő vizsgálatban a bexaroten és PUVA együttes hatásának értékelése folyik (EORTC Protocol no 21011). Újabb, részben klinikai vizsgálat alatt álló szerekkel a kombinálás ígéretes lehetőségnek tűnik, de-

nileukon diftotox-al történő kombinálás 75%-ban eredményezett javulást. HDAC inhibitorral történő kombinációs kezelés intenzív vizsgálatok tárgya (10, 25, 27).

Kezelt beteganyagunk összetétele heterogén, messze nem következtetések levonására nem alkalmas. A bexaroten kezelés alkalmazásának elsődleges célja terápia rezisztens, problémás eseteink kezelése és nem homogén betegcsoporton a kezelés eredményének értékelése volt. A kis esetszám nem teszi lehetővé az objektív értékelést, de azt igen, hogy felhívjuk a figyelmet egy új, ígéretes terápia hazai alkalmazási lehetőségére és a terápia eredményeinek bemutatására.

Eredményeink megfelelnek a külföldi szakirodalomban közölt eredményeknek: bexaroten kezeléssel a CTCL kezelési fegyvertárunk bővül, új, eredményes kezelési mód, mely különösen kombinációs kezelés formájában sikerrel alkalmazható CTCL előrehaladott stádiumaiban. Saját tapasztalatunk igen kedvező SS-ben, ECP-vel kiegészítve a kezelést, valamint korai stádiumú MF-ben, PUVA-val kiegészítve a kezelést. Figyelemreméltónak tartjuk IV A stádiumú betegünket. Folliculotrop MF-ben szenvedő betegeinken nem kaptunk kielégítő eredményt, szemben az irodalmi adatokkal. A hatás kialakulásához eseteinkben 1-3 hónapra volt szükség. A kezelési mód kényelmes, a per os gyógyszerbevitel nem jelent a betegnek megterhelést.

A mellékhatások dózis függőek, és rendszerint uralhatók a kezelés felfüggesztése nélkül. A leggyakoribb mellékhatás a hypertriglyceridemia, hyperkoleszterinemia, centralis hypothyreosis, leukopenia, fejfájás. Hypertriglyceridemia a betegek 82%-ban fordul elő, lipid csökkentő szerekkel jól befolyásolható. Fenofibrát és statin származékok javasoltak (atorvastatin pl.), gémfibrozt kivéve, mely növeli a bexaroten indukálta hypertriglyceridemiát. Assaf és mtsai a mellékhatások megelőzésére a kezelés megkezdése előtt 1 héttel fenofibrát kezelés beállítását javasolták, 0,25 μ g l-thyroxinnal együtt (2). A kezelés a bexaroten optimális dózisának felével – 150 mg/m²/d – ajánlott kezdeni és a mellékhatások monitorozása mellett a dózis óvatosan emelhető. A betegeinken jelentkező mellékhatások nem voltak súlyosak, a dózis redukció, ill. óvatos dózis emelés mellett jól kezelhetők, reversibilisek voltak.

IRODALOM

1. Abbot, R. A., Whittaker S. J., Morris R. és mtsai: Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Brit J Dermatol.* (2009) 158, 1-9.
2. Assaf C., Bagot M., Dummer R., és mtsai: Minimizing adverse side effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol.* (2006) 155, 261-266.
3. Bagot M.: Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)-classification, staging and treatment options. *Dermatologic Clinics.* (2008) 26, Suppl. 3-11.
4. Bexarotene. Monograph. 3464. Mosby's GenRx. 2000. St. Louis (MO) Mosby: 2000
5. Claudy, A.L., Rouchouse, B., Bouckeron, S. és mtsai.: Treatment of cutaneous lymphoma with etretinate. *Brit. J. Dermatol.* 1983, 109, 49-56.-9.
6. Dearden, C. E., Matutes, E., Catovsky, D.: Alemtuzumab in T cell malignancies. *Med. Oncol.,* (2002) 19 (Suppl). S27-S32.

7. *Dreno, B.*: Roferon-A (interferon alpha 2a) combined with Tigason (etretinate) for treatment of cutaneous T cell lymphomas. *Stem. Cells*, (1993) *11*, 269-275.
8. *Dreno, B., Celerier, P., Litoux, P.*: Roferon -A in combination with Tigason in cutaneous T-cell lymphomas. *Acta Haematol.*, (1993) *89 Suppl. 1*, 28-32.-12.
9. *Dummer, R., Cozzio, A., Urošević, M.*: Pathogenesis and therapy of cutaneous lymphomas – Progress or impasse? *Exp Dermatol* (2006) *15*, 392-400.
10. *Duvic, M.*: Bexarotene and DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in treatment of cutaneous T-cell lymphomas: algorithms. *Clin Lymphoma* (2000) *1*(Suppl 1), 51-5.
11. *Duvic, M., Hymes, K., Heald, P. et al.*: Bexarotene is effective and safe for the treatment of refractory advanced stage cutaneous T -cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J. Clin. Oncology*, 2000, *19*, 2456-2471.-
12. *Duvic, M., Martin, A.G., Kim, Y. és mtsai.*: Phase 2-3 clinical trial of oral targretin (bexarotene) capsules for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous T cell lymphoma. *Arch. Dermatol.*, 2000, *137*, 581-593.
13. *Duvic, M., Apisarnthanarax, N., Cohen, D.S. és mtsai.*: Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (2003) *49*, 35-49.
14. *Gniadecki R., Assaf C., Bagot M., és mtsai.*: The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Brit J Derm* (2007) *157*, 433-440.
15. *Gorgun, G., Foss, F.*: Immunomodulatory effects of RXR retinoids: modulation of high affinity IL-2R expression enhances susceptibility to denileukin diftitox. *Blood*, (2002) *100*, 1399-1403.
16. *Gorgun, G., Foss, F.*: Immunomodulatory effects of RXR retinoids: modulation of high affinity IL-2R expression enhances susceptibility to denileukin diftitox. *Blood*, (2002) *100*, 1399-1403.
17. *Kessler, J. F., Meysens, F. L., Levine, N. és mtsai.*: Treatment of cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides) with 13-cis-retinoic acid. *Lancet*, (1983) *1345-1347*.-26.
18. *Kessler, J. F., Jones, S. E., Levine, N. és mtsai.*: Isotretinoin and cutaneous helper- T-cell lymphoma (mycosis fungoides) *Arch. Dermatol.*,(1987) *123*, 201-204.
19. *Kim E. J., Hess S., Richardson S. K., és mtsai.*: Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Investigation* (2005) *115*, 798-812.
20. *Knobler, R., Trautinger, F., Radaszkiewicz, T.és mtsai.*: Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J. Am.Acad. Dermatol.*, (1991) *24*, 247-252.
21. *Knobler, R., Girardi, M.*: Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann NY Acad Sci*, (2001) *941*, 123-138.
22. *Mestel, D. S., Assaf C., Steinhoff M. és mtsai.*: Emerging drugs in cutaneous T cell lymphoma. *Expert Opin. Emerging Drugs*, (2008) *13*, 345-361.
23. *McGinnis, K. S., Junkins-Hopkins, J. M., Crawford, G. et al.*: Low dose oral bexarotene with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: Clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J.Am.Acad.Dermatol.*, (2004) *50*, 375-379.
24. *Rook, A. H., Vowels, B. R., Jaworsky, C. és mtsai.*: The immunopathogenesis of cutaneous T cell lymphoma : abnormal cytokine production by Sezary T cells. *Arch. Dermatol.*, (1993) *129*, 486-489.
25. *Sidell, N., Kummer, U., Aframian, D. és mtsai.*: Retinoid regulation of interleukin-2 receptors on human T- cells. *Cell Immunol.*, (1997) *179*, 116-125.
26. *Stadler, R., Otte, H. G., Luger, T. és mtsai.*: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon a-2a plus Puva in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood*, (1998) *92*, 3578-3581.
27. *Steinhoff, M., Beyer, M., Roewert-Huber, J. és mtsai.*: Complete clinical remission of tumor-stage mycosis fungoides after acute extensive skin necroses, granulomatous reaction, and fever under treatment with bexarotene, vorinostat, and high-dose fenofibrate. *J Am Acad Dermatol* (2008) *58*, S88-91.
28. Szakmai irányelvek:A cutan lymphomák ellátására. In: A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Semmelweis Kiadó 2008, szerk. Kásler M. 323-328.
29. *Talpur, R., Ward, S., Apisarnthanarax, N., és mtsai.*: Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* (2002) *47*, 672-684.
30. *Trautinger F., Knobler R., Willemze R., és mtsai.*: EORTC Consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European Journal of Cancer* (2006) *42*, 1014-1030.
31. *Whittaker, S. J., Marsden, J. R., Spittle, M., és mtsai.*: Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group Guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* (2003) *149*, 1095-1107.
32. *Whittaker, S. J.* Molecular genetics of cutaneous lymphomas. *Ann N Y Acad Sci Whittaker S*: Biological insights into the pathogenesis of cutaneous T cell lymphoma (CTCL). *Seminars in Oncology*, (2006) *33*, S3-7.
33. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edition. Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al . (2008)
34. *Willemze, R., Jaffe, E. S., Burg, G., és mtsai.*: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* (2005) *105*, 3768-3785.
35. *Zackheim, H. S., Amin, S., Mohammed, K. S. et al.*: Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1999) *40*, 418-425.

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

Nikkel, a 2008-as év kontakt allergénje Nickel Contact Allergen of the Year 2008

SAS ANDREA DR., NÉMETH ILONA, PÓNYAI GYÖRGYI DR.,
TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.,

ÖSSZEFOGLALÁS

A nikkel a mindennapi életben és az egészségügy területén gyakran előforduló, az epicutan tesztekben gyakran pozitívítást mutató, változatos klinikai tüneteket kiváltó allergén, mely megkapta „a 2008-as év kontakt allergénje” címet.

A nikkel allergia incidenciája fokozatosan emelkedik, nőknél a leggyakoribb allergén, gyermekbetegek körében is szenzibilizáció tekintetében az első helyre került.

A szerzők áttekintik a nikkel kontakt szenzibilizáció lehetőségeit, különös tekintettel az orvosi műszerek és implantátumok által kiváltott allergiára, és a per os expozíciók lehetőségére.

Kulcsszavak:

nikkel allergia - orvosi eszközök - nikkel és élelmiszerek

SUMMARY

Nickel is an ubiquitous metal commonly used in a wide range of products in public health. This metal showing more and more frequently positivity in patch test populations and many highly characteristic patterns of skin disease, became the Contact Allergen of the Year in 2008.

The incidence of nickel allergy is continuously on the rise. Nickel is the most common allergen of females and high nickel sensitization rates are also documented in children.

The authors review the possibility of nickel contact sensitisation, especially for metal allergy used in medical devices, implants and equipment, furthermore relevance of oral nickel exposure.

Key words:

nickel allergy - medical devices - nickel and food

A nikkel (Ni) az élet számos területén előforduló ezüstfehér nehézfém, melyet széles körben alkalmaznak a gépiparban, az elem- és akkumulátoriparban, acélgégyártásban, hadiiparban, a szállítmányozás, háztartás, építészet és az egészségügy területén. Az emberi szervezetben nélkülözhetetlen nyomelem, de karcinogén, és állatkísérletekben bizonyítottan teratogén hatása is ismert (34).

A nikkel szenzibilizáció lehetséges útjai a kontakt és a szisztémás (oralis vagy respiratorikus) expozíció.

Az epicutan tesztesre használt nikkelszulfát kiváltotta allergiás reakció allergiás kontakt dermatitis, kontakt ekcéma, kontakt urticaria formájában nyilvánulhat meg (34).

Történeti áttekintés

A nikkelt 1751-ben azonosította egy svéd vegyész, Axel Frederik báró (23). A XIX. század óta valósítható meg az extrahálás folyamata, melynek eredményeként a nikkel előnyös tulajdonságai, így korróziós ellenállása és tartóssága közismertté vált, valamint kiderült, hogy más fémekkel is ötvözhető (38). A nikkel ötvözetek alkalmazása óta számos nikkel tartalmú árucikk árasztja el a piacot. Az első ekcémás esetet Blascho 1889-ben írta le, aki a galvaniz-

álás és a bányászat területén dolgozó munkásoknál figyelt fel nikkel kiváltotta bőrtünetekre. Epicutan teszttel először 1925-ben Kielben bizonyították a nikkel kóroki szerepét galvánozó munkásoknál (43).

A kezdetben főleg foglalkozási betegséget okozó fém szenzibilizációjának elterjedéséhez hozzájárult a különféle, közforgalomban kapható, tartósan bőrrel érintkező termékek nikkeltartalma (harisnyakötők, nadrágtartók, cipzárak, csatok, kapsok, ékszerek, bizsuk) (43, 13). A nikkel szenzibilizáció prevalenciája és etiológiája társadalmi irányvonalakat tükröz. A II. világháború alatt csökkenő nikkel allergia a gyengülő importkereskedelemnek volt betudható (30). Az 1950-es években megfigyelhető emelkedő tendenciáért a könnyen elérhető és akkor igen népszerű harisnyakötők voltak a felelősek (29). Az 1970-es években a farmergombok kiváltotta szenzibilizáció vált gyakorivá (4). Az elmúlt évtizedek fokozatosan növekvő nikkel szenzibilizációs rátájáért elsősorban a bizsuk, különösképpen a csecsemő- és kisgyermekkorban alkalmazott fülbevalók, illetve modern trendként a testékszerek a felelősek (43, 30).

Az ipari országokban a nikkel allergia a nők körében a kontakt dermatitis leggyakoribb oka (13, 30). Számos ta-

nulmány vizsgálta már a nikkell szenzibilizáció igencsak eltérő incidenciáját a nők és férfiak körében. A női nem dominanciáját a bizsuk növekvő népszerűségével magyarázzák (26).

Epidemiológia

Az Észak-Amerikai Kontakt Dermatitis Csoport 2003-2004-es jelentése 18,8%-os nikkell szenzibilizációs rátát közölt, mely az 1985-1990-ig terjedő időszak 10,5%-os gyakoriságához képest szignifikáns növekedést mutat. Nők körében 1992-ben 20,17%-os, a férfiaknál 5,06%-os gyakoriság volt megfigyelhető, mely 2003-2004-ig a nőknél 24,85%-ra, a férfiaknál pedig 7,58%-ra emelkedett (36).

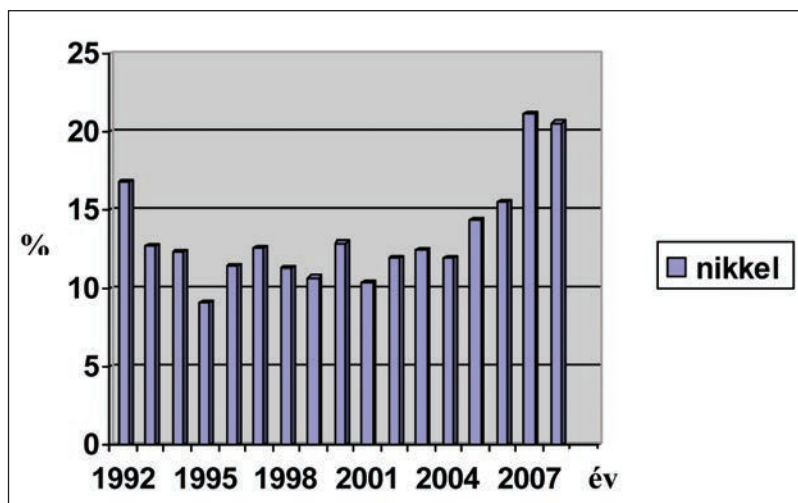
Az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (OBNI) és a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Osztályának adatai szerint a tesztelt populációban 1993-ban 12,7%, 2004-ben 11,9%, 2007-ben 21,2%, 2008-ban pedig 20,6% a nikkell (5%-os nikkelsulfat (Brial Allergen GmbH) kontakt szenzibilizáció előfordulása (1. ábra). Az 1993-2007 években a vizsgált gyermek betegség leggyakoribb kontakt allergénje a nikkelsulfat (18,1%) volt.

Atópiás dermatitises betegek leggyakoribb kontakt allergénje is a nikkell. Az OBNI és a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Osztályának adatai szerint atópiás populációban 1993-ban 19,6%, 2004-ben 8,8%, 2007-ben pedig 21,3% a nikkell (5%-os nikkelsulfat (Brial Allergen GmbH) kontakt szenzibilizáció előfordulása.

A legújabb, 2004-es európai vizsgálatok alapján (ESSCA) a nikkell szenzibilizáció gyakorisága 20%-os (41). Ennek jelentőségét aláhúzza az a tény, hogy 1993-ban ez az érték 9-10% volt (45).

Számos nemzetközi multicentrikus tanulmány bizonyítja, hogy a nikkell a gyermekek körében az első számú kontakt allergén. A tesztelt betegek 20-33%-os incidenciát mutatnak. A felnőtt populációhoz hasonlóan a női nem dominanciája itt is megfigyelhető (23).

Bruckner és mtsai tünetmentes és kontaktallergiás gyermekeket vizsgálva, arra keresték a választ, hogy a szenzibilizáció vajon csecsemőkorban kezdődik-e (5). A 0,5-5 éves gyermekpopulációban 12,9%-ban észleltek nikkell pozitívítást. Figyelemre méltó és egyben nyugtalanító az a megfigyelés, hogy a 16 hónaposnál fiatalabb gyermekek-nél 11-ből 7-nél észleltek nikkellre pozitív reakciókat, bár ezekben az esetekben az irritatív válasz lehetőségét is meg kell fontolni. (A nikkell nemcsak allergiás kontakt dermatitist, de irritatív reakciókat is kiválthat ékszer, csatok, kapcsok expozíciója kapcsán.) Kütting és mtsai megelőzésről szóló ajánlása alapján 10 éves korig a fülbevaló használata nem javasolt (25). A nikkell allergia kialakulásának rizikója magasabb, ha a fülbevaló behelyezése 20



1. ábra

Az OBNI és a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Osztály nikkell kontakt szenzibilizáció gyakoriságára vonatkozó adatok

éves kor előtt történt (37) és ez a fülbevalók számával növekszik (8). Fedler és mtsai 552 atópiás, psoriasisos és egészséges egyént vizsgáló tanulmányukban nem észleltek szignifikáns különbséget a nikkell szenzibilizáció gyakoriságában az egyes csoportok között (10). Belhadjali és munkacsoportja által 89 atópiás betegen végzett vizsgálatok során a nikkell szenzibilizáció gyakorisága 24,7%-os volt (3).

Előfordulás

A nikkell a mindennapi környezetünkben általánosan előforduló allergén (1. táblázat): pénzürmék, ékszer, bizsuk, háztartási és irodai eszközök, kozmetikumok (pl. szemhéjfesték), továbbá az élelmiszerek is tartalmazhatják (32). A tartós és gyakran észrevétlenül zajló nikkell expozíció már a korai gyermekkorban elkezdődik.

A verejték kloridion tartalma és az alacsony pH érték miatt a nikkell ionok kioldódnak a fémből, majd penetrálva az epidermisen, mint fém haptén vezetnek szenzibilizációhoz (2).

A nem szokványos expozíciók közül az alábbiakat emeljük ki:

Endoprotézisek

Az utóbbi évtizedekben az egészségügy számos területén nagy számban elterjedt implantátumok és endoprotézisek beültetése során ritkán ugyan, de fennáll az összetevők elleni szenzibilizáció kialakulásának lehetősége. Nikkell tartalmúak lehetnek a cardiovascularis eszközök (pacemaker, műbillentyű, stent), fogtömések, ízületi protézisek (szögek, csavarok, lemezek), húgyúti stentek, szuszpenzorok, gastrointestinalis kapcsok. A fémek mellett más összetevők, például az akrilátok allergizáló hatása is megjelenhet (műgyanták a fogpótlásban, ortopédiában használt csontcement). A bőrrel külsőleg érintkező gyógyászati segédeszközök és orvostechikai eszközök, mű-

ékszerek	fülbevaló, piercing, karkötő, hajtűk és csatok, kalaptű, medál, nyaklánc, gyűrű
háztartási eszközök	fazék, üst, serpenyő (alumíniumból készülték szintén), rozsdamentes acélból készült konyhai eszközök és felszerelések, evőeszközök, vízcsap, mosópor, rádiók, biztosítótű
irodai eszközök	golyóstoll, iratkapocs, fémből készült asztalok és székek, ollók, érmék, pénzérmék, bankjegyek, papír
szabadidő / hobby	biciklikormány, horgoló- és kötőtű, virágdrót, műtrágya, festékek, üvegrománc, fúvós hangszerek fúvófeje,
orvosi műszerek	protézisek, fogszabályzók, orvosi és fogorvosi műszerek
mindennapi élet kellékei	gombok, farmergombok, cipzárok, harisnyatartók, korzetek, cipő-, öv-, melltartócsatok / kapsok, óratok, bőrröndök, esernyők nyele, ajtókilincsek, kapaszkodó fogantyúk, korlátok, borotvakészülékek, öngyújtók, hajcsavarók, rúzs- és púdertok, szemhéjfesték, szemüvegkeretek, elemek, kulcsok, mobiltelefon
élelmiszerek, csapvíz, edények	

1. táblázat

A nikkelt előfordulása (2, 13, 16, 32)

végtagok, kötések, hallókészülékek, szemüvegek, transcutan elektromos ideg stimulátorok (TENS), katéterek alkalmazásakor is számos esetben számolnak be nikkelt kiváltotta allergiás kontakt dermatitissről (35).

Az ortopéd sebészetben alkalmazott protézisek, csavarok, lemezek vitalliumot, rozsdamentes acélt és titánt tartalmazhatnak. Ezen fémek ellenállóak a korrózióval szemben és az emberi testben korlátlan ideig használhatók. A vitallium egy kobalt alapú ötvözet, kb. 30% krómot és 5% molibdént tartalmaz. A rozsdamentes acél számos vas-krom ötvözetet fed, fémipari definíciója szerint minimum 10% krómot tartalmazó vasalapú ötvözet, hegeszthetőségét a tantál, a niobium és a titán hozzáadása teszi lehetővé. Az ortopéd sebészetben főleg a „316” típusú acél ötvözetet használják, mely 17% krómot, 13% nikkelt és 2,5% molibdént tartalmaz. Vitallium hiányában számos előnyös tulajdonsága ismert: szilárdabb, tartósabb, könnyebben alakítható, formázható és olcsóbb is (35).

A nikkelt-titán ötvözeteket széles körben alkalmazzák az orvostudományban olyan területeken, ahol a forma, konzisztencia, terhelhetőség fontos szempont, így például a fogászati implantátumoknál, ortopéd protézisekben, vagy csontszegekben. Ezek az ötvözetek akár 78%-ban tartalmazhatnak nikkelt (34). Nikkelt, kobalt és króm ismert, vagy erősen gyanított allergiás reakcióinál titánból készült protéziseket alkalmaznak, mely a csontba könnyen és igen

tartósan rögzül. Újabb ortopéd ötvözet a niktin, mely 55% nikkelt és 45% titánt tartalmaz. A titán ötvözetek cirkóniumot is tartalmazhatnak (35).

Habár a nikkelt és a króm szenzibilizáció gyakori társulása figyelhető meg, a két fém mégsem keresztreakál egymással. A fém kationok a carrier protein bázikus csoportjához kötődve válnak allergénné, azaz hapténné. A két kation abban különbözik egymástól, hogy mely aminosav oldalláncához kötődnek. A Ni²⁺ kation a ciszteinhez és a hisztidinhez, melyek a krómot nem kötik. A Cr³⁺ kation erős sav és a lizinhez, szerinhez és a glutamáthoz kötődik. A specifikus antigén hatás a haptén-protein kötődésnek köszönhetően a harmadlagos szerkezet kialakításával jön létre (27).

A korábban használt fém-fém felületű protéziseknél a kopástermékek miatt a vérben, vizeletben és a környező szövetekben a króm és kobalt emelkedett szintjét lehetett mérni. Az újabb, fém-műanyag felületűeknél a vér és vizelet fémkoncentrációja normális, vagy a környező szövetekben enyhén emelkedett. A modern fém-műanyag protézisek ritkábban okoznak fémallergiát (11).

A nikkelt nyálban, vérben és fiziológiás sóoldatban kioldódik a rozsdamentes acél protézisekből. Az utóbbi években számos közlemény jelent meg az endoprotézisek helyén és közelében (6, 19), a fogászati kezelések és a fogszabályzás (21, 39) során kialakult dermatitisekről, ugyanakkor az is kiderült, hogy az orvosi célból felhasznált rozsdamentes acélra jelentkező szisztémás és lokális reakciók meglehetősen ritkák. A rozsdamentes acél gyártása során, a fémbe kristályrácsos szerkezet alakul ki, mely csökkenti a szenzibilizáció valószínűségét (35).

A fogászati betegellátásban a fémötvözetek széles skáláját használják tömések, fogpótlások, protézisek előállításához. Az ötvözetek összetevői között a nikkelt a legismertebb szenzibilizáló fogászati fém. Allergiás kontakt dermatitist, gingivitist, cheilitist, buccalis érintettség nélkül generalizált ekcémát, asztmát és krónikus urticariát okozhat (34). Gyermekekben is megjelenhetnek a tünetek, melyeket elsősorban a nikkelt tartalmú fogszabályzók válhatnak ki (40). Egyes fogszabályzásban használt rugalmas titán-nikkelt huzalok nagyobb mennyiségű nikkelt bocsátanak ki, mint a rozsdamentes acél, ezért nikkelt szenzibilizáltaknál ezek kerülése javasolt (33).

Az utóbbi években nikkelt allergia és palládium, valamint réz szenzibilizáció kapcsolódása figyelhető meg. A nikkelt és a palládium csak egyirányú keresztreakciót ad, például a palládiumra érzékeny tengerimalacoknál keresztreakció figyelhető meg nikkeltre, de ez fordítva nem igaz. A magyarázat valószínűleg a létrejött kötéseket elrendezésben rejlik. Mindkét fém a periódusos rendszerben egy oszlopban található, azaz a külső héjon lévő elektronok száma azonos, konfigurációjuk azonban eltérő (27).

Az arany ötvözetek – elsősorban 24 karát alatt – is tartalmazhatnak nikkelt.

Köster és mtsai által végzett vizsgálat megkérdőjelezi a fémallergia szerepét az endovascularis stent stenosisok esetében (24). A vizsgálatban 131 beteget (109 férfit és 22 nőt) követtek, kiknél 6 hónappal a 316L rozsdamentes acél coronaria stent beültetése után a restenosis gyanúja vetődött fel. Az anamnézisben nem szerepelt fémérzékenység. Az angioplasztika után 2 hónappal epicutan tesztlés történt, 10 betegnél (8%) 11 pozitív reakciót (7 nikkel és 4 molibdén) észleltek. A restenosis egyéb rizikófaktorai vonatkozásában nem adódott különbség a két csoport között. Mind a 10 betegnél, akiknél az epicutan bőrteszt a fent említett fémekre szenzibilizációt igazolt, a restenosis klinikai tünetekkel is társult. Mindezek az eredmények azt sugallják, hogy a fémallergia, – főleg a nikkelallergia – fontos szerepet játszik az inflammatorikus fibroproliferációs restenosis kialakulásában. A tanulmány azonban nem tér ki a fémallergia lehetőségére azoknál, ahol a restenosis gyanúja nem vetődött fel, így a kontrollcsoport hiányzik (20).

Iijima és mtsai 174 beteg prospektív vizsgálatát végezte, 109-nél az első stent beültetése után, 65-nél pedig restenosis kialakulása után (14). Azoknál a betegeknek, ahol a restenosis ismételt kialakult, szignifikánsan magasabb volt a fémekre (leggyakrabban a nikkelle és mangánra) adott pozitív epicutan reakció. Nem találtak összefüggést a fémallergia és az első stent implantációja után kialakult elzáródás kapcsán. Az eddig rendelkezésre álló adatok tükrében a nikkellergia és a stent restenosisok közötti összefüggés továbbra is tisztázatlan kérdés marad, melynek eldöntéséhez széles körű prospektív tanulmányok lennének szükségesek.

Bár a legtöbb figyelem a coronaria stentekre irányul, közöltek már biliaris stent beültetése után kialakuló okklúziót (22), illetve abdominalis aorta aneurysma endovascularis stent implantáció után jelentkező generalizált bőrtüneteket is (12). A fenti esetekben a stentek nikkeltitán ötvözetekből álltak, melyek csaknem azonos mértékben tartalmazzák mind a két fémeket.

Gyakori kérdés ortopéd sebészek és betegek részéről fémallergia esetén a nikkeltartalmú implantátumok titánnal való helyettesíthetősége. A titán a többi fémhez képest rendkívül ritkán okoz allergiás reakciókat. *Dujardin és mtsai* 54 esetben vizsgáltak titán szenzibilizációt ortopéd implantátum után jelentkező dermatitis eseteiben: titán szenzibilizáció egy betegnél sem volt igazolható (9). *Thomas és mtsai* tiszta titán csavarral és lemezzel rögzített kéztörés után, néhány hét múltán jelentkező ekcémát írtak le, ahol a fractura nem gyógyult és az epicutan teszt (TiO₂ is) negatív volt, de titán-dioxidra az LTT vizsgálat pozitív eredményt adott (42). A titán implantátum eltávolítása után a fractura gyógyult és az ekcéma szanálódott. Következtetésként levonható, hogy a rozsdamentes acél implantátumok kiváltotta dermatitis szokatlan jelenség, de fémallergiás betegeknek megjelenhet. A titán szenzibilizáció rendkívül ritka, de az anamnézis adataira támaszkodva tesztelése indokolható.

Mind a retrospektív, mind a prospektív tanulmányok tükrében a következő következtetések vonhatók le (35):

1. Bizonyított fémallergia eseteiben is ritka az ortopéd implantátumra kialakuló allergiás reakció;
2. a klinikai tünet a dermatitis, mely az implantátum feletti bőrfelületen, vagy attól távolabb fekvő felületen, főleg a kézen, illetve generalizált formában jelentkezhet;
3. a szenzibilizáció egyéb tüneteként az implantátum kilazulása, funkcionális zavara, továbbá rossz sebgyógyulási hajlam fordul elő;
4. az epicutan bőrtesztek a fennálló fémallergia azonosítására megfelelők,
5. több fémre igazolható szenzibilizáció eseteiben a titán alkalmazása alternatívát jelenthet;
6. a titánra adott allergiás válaszreakció rendkívül ritka.

Élelmiszerek

Jensen és mtsai az orális nikkell expozíció hatására kialakuló szisztémás kontakt dermatitist vizsgálták (17). Dupla-vak, placebo kontrollált tanulmányukban az orális expozíció dózis függőségét 40 nikkell szenzibilizált és 20 egészséges emberen követték. A résztvevők nikkell szulfát hexahidratot kaptak, a vizsgálatok során vér és vizelet expozíció előtti és utáni nikkell szintjét mérték. Dózisfüggőséget a nikkell szenzibilizált egyéneknél észleltek, napi 4 mg Ni mennyiség felvételét követően 10-ből 7 egyénnél jelentkeztek bőrtünetek, 10-ből 4 személynél 1 mg Ni-re, ill. 10-ből 4-nél 0,3 mg-ra (10-ből 1 reagált a placebo-ra). A 20 egészséges egyén egyikénél sem észleltek tüneteket. Az expozíció előtt nem volt különbség a vér és vizelet Ni szintjét illetően, továbbá az expozíció után mindkét csoportnál a koncentráció az adott dózissal megfelelően alakult. A normál étrendet folytató nikkell szenzibilizált egyének 1%-ánál észlelhető szisztémás reakció (16). A kialakult kontakt dermatitis és a nikkellbevitel közötti összefüggésre bizonyítékul szolgálhat még a nikkellmentes diéta sikeres alkalmazása dermatitis, főképp kézcéma esetén (45,44), illetve a kelátképző alkalmazása, – elsősorban az alkoholelvonás kiegészítésére használt – disulfiram terápia (18).

A nikkell megtalálható a hüvelyesekben (bab, zöldbab), dióban, mogyoróban, mandulában, gabonában, burgonyában, kakaóban, csokoládében, margarinokban, barnalencsében és a halfélékben. A bevitt napi nikkell mennyiség széles határok között változhat. A mennyisége függ az elkészítéshez használt háztartási eszközök fémtartalmától, illetve az adott ételkészítmény termőföldjének nikkell tartamától, továbbá, hogy az árú friss vagy tartósított és az ivóvíz nikkell tartalmától (35). A nikkell kimutatható a gyógyszerekben, vitaminkapszulákban, gyógyfűvekben és homeopátiás készítményekben. Átlagosan napi 0,22 és 0,35 mg közötti mennyiség kerül a szervezetbe. Állatkísérletekben a magas táplálkozási nikkellszint teratogén hatásának bizonyult (16).

A nikkellmentes diéta segít a tünetes periódusok megelőzésében, de feltételezhető, hogy a folyamatos, alacsony dózissal nikkell bevitel segít az immuntolerancia

	Fogyasztható élelmiszerek	Kerülendő élelmiszerek
húsok, halak	húsfélék, szárnyasok, hal, fagyasztott hal, tojás	belsősegek, tenger gyümölcsei: hering, rákok, kagylók, halkonzervek
tejtermékek	tej, joghurt, vaj, sajt	nagyobb mennyiségű edami sajt, szójatej
zöldségfélék	cékla, brokkoli, kelbimbó, kínai kel, kapor, gombák, bors, uborka, burgonya, petrezselyem, padlizsán, spárga	szójatermékek, spenót, káposzta, hagyma, fejes saláta, hüvelyesek: borsó, bab, lencse, paradicsom, sárgarépa,
gyümölcsök	eper, szamóca, áfonya, őszibarack, körte, mazsola, rebarbara	málna, füge, ananász, aszalt szilva, alma, citrusgyümölcsök, gyümölcskonzervek
gabonafélék és gabonatermékek	kukoricapehely, pattogatott kukorica, fehér rizs, spagetti, makaróni, fehér lisztből készült áruk, kevés korpás termék	zabpehely, hajdina, köles, búzakorpa, sokmagvas kenyér
italok	kávé, tea (kis mennyiségben, nem hosszan áztatva), limonádé, alkoholos italok (sör, bor kivételével)	csokoládé és kakaó tartalmú italok sör, bor (főként vörösbor)
egyéb élelmiszerek	margarin, élesztő	csokoládé, marcipán, kakaó, mandula, mogyoró, földi mogyoró, lenmag, szezám, szója és szójatermékek, édesgyökér, napraforgómag, sütőpor, vitaminkészítmények, csapvíz

2. táblázat

Nikkel tartalmú élelmiszerek (1, 2, 13, 16, 39)

kialakításában (34). Nikkelmentes diéta (1) során kerülendők a fémtartalmú, és a nikkel tartalmú eszközökkel, vagy edényekben elkészített ételek, továbbá a konzervek (2. táblázat). A nikkelmentes diéta létjogosultsága a mai napig vitatott, ha a diéta megtartása után 1-2 hónappal a tünetek javulása nem következik be, akkor ezek a megszorítások elhagyhatók (1).

Diagnosztikus algoritmus

A diagnózis első lépése az epicutan bőrteszt, melynek során 48 órás expozíció és ezt követő 7. napig a bőrreakciók megfigyelése javasolt (2. ábra). Az expozíció első órájában a standard 5% nikkel-szulfátra kialakuló azonnali reakció nem gyakori, de előfordul. Fals negatív reakciók

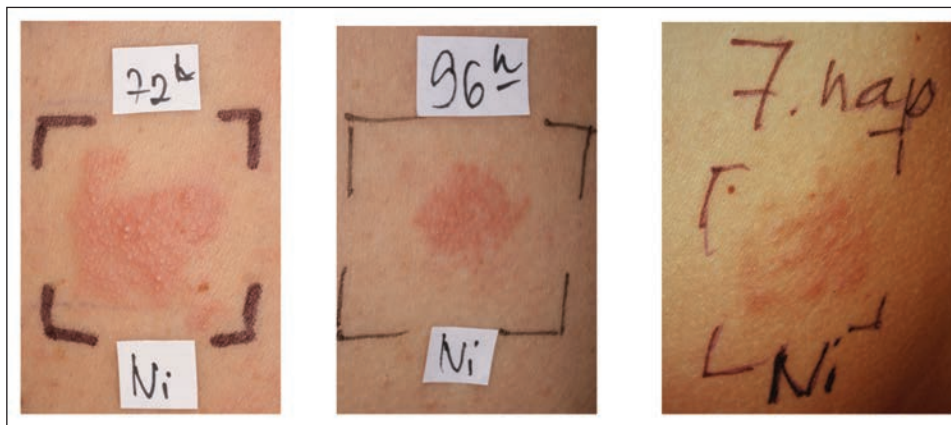
az igen hosszú percutan abszorpció, illetve az irritatív válasz miatt alakulhatnak ki (34).

Az in vitro tesztek közül a lymphoblast-transzformációs teszt (LTT) és a macrophag migrációs inhibíciós teszt említhetők meg (34).

Az orális provokációs próba kizárólag hospitalizációs háttérrel pruritus, nemi szervre lokalizálódó dermatitis diagnózisában, pozitív anamnézis és negatív epicutan próba esetén javasolt. A nikkel tartalmú kapszulával (2,5-5 mg) (Nickel-II-szulfát 0,0025g, Sacch. lactis ad 0,25 g) az orális provokációs próba után 24-48 órával az eredeti bőrtünetek aktivizálódhatnak (perivulvaris dermatitis) vagy a kéz és a láb bőrfelületén jelentkeznek (7). A teszt mind a diagnosztikában, mind a diéta be nem tartásának következményeit szemléltetve a betegek

motivációjának növelésére hasznos módszer (1).

Bizonytalan nikkel tartalom esetén a dimetil-glioxim teszt (32) szolgálhat a tárgyak nikkel tartalmának kimutatására. A színtelen oldattal (mely 1% dimetil-glioximot és 10% ammónium-hidroxid elegyét tartalmazza) megnedvesített vattapálcát többször végigsimítjuk az adott eszközön, mely magasabb, mint 10 µg nikkel tartalom esetén rózsaszínűre színeződik el.



2. ábra

5%-os nikkel-szulfát (Brial Allergen GmbH) epicutan próba 72, 96 órás és 7. napos értékelése

A nikkell expozíció szabályozása

A dán Környezetvédelmi Minisztérium a bőrrel hosszabb ideig érintkezésbe kerülő termékek nikkell expozíciójának törvényi feltételeit 1992-ben fektette le (15). 1994-ben az Európai Parlament nikkell direktívája a bőrrel tartósan érintkező ötvözetek, illetve nikkellel bevont termékeknek a kioldódás küszöbértékét heti 0,05 µg/cm²-ben és a bőrbe helyezett testékszerek nikkell tartalmát kevesebb, mint 0,05%-ban szabályozta. *Menne és mtsai* szerint 1 µg Ni/cm² koncentráció egy hetes expozíciója már szenzibilizációhoz vezethet (31). Ezen szabályozást az Európai Unió 2004-ben felülvizsgálta és a nikkell tartalom 0,05%-os küszöbértékét heti 0,2 µg/cm² migrációs határértékre korrigálta, mivel a testékszerek és a bőrrel közvetlenül érintkező ékszerek engedélyezett nikkell kibocsátásának mértéke eltérő, melyet a vérplazmában vizsgált megnövekedett nikkell tartalom és a verejték nikkell tartalmának összehasonlítása is bizonyít. Az alacsonyabb küszöbérték ellenére elkerülhetetlen, hogy a nagyon alacsony nikkell koncentrációra a szenzibilizált egyének egy kis csoportja továbbra is reagáljon.

Az eddigi eredmények azt sugallják, hogy a fiatalabb populáció körében előírányzott szenzibilizáció-csökkenés sikeres volt (15, 28). A *Jensen és mtsai* által 2002-ben közzétett, a dán diáklányok körében végzett tanulmány szerint a nikkell allergia prevalenciája a rendelet hatályba lépésével változott, ugyanis a prevalencia csökkenését észlelték azoknál a lányoknál, akiknél a fülbevaló behelyezése a szabályozás bevezetése után történt (5,7%). Azoknál, akik 1992 előtt kezdtek fülbevalót hordani a prevalencia 19% volt (15).

A különféle termékek nikkell tartalmának jelenlegi törvényi szabályozása következtében a nikkell allergia előfordulásának csökkenése figyelhető meg (43).

Prevenció

A prevenció első lépése az egészségügyi termékek, testékszerek nikkell kibocsátás mértékét meghatározó, szakértők által összeállított irányelvek bevezetése.

A betegek felvilágosításakor ki kell emelni, hogy a sárga és fehérarany fülbevalók, továbbá a hipoallergén címkével ellátott fémtárgyak is tartalmaznak nikkelt. Az amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Bizottság állásfoglalása szerint nem létezik pontos definíciója a „hipoallergén” fogalomnak.

A prevenció szempontjából nem elhanyagolható, hogy az alacsony pH-jú főtt ételek elősegítik a nikkell kioldódását a fémedényekből, ezért a diétás megkorlátások mellett az acél edények alumíniumra, teflonra, üvegre, porcelánra történő lecserélése szintén a megelőzés része lehet (1). E szempontból javasolt, hogy reggelenként az első liter magasabb nikkell tartalmú csapvizet ne használjuk fel.

Összefoglalás

Vizsgálataink és az irodalmi adatok alapján összegzésül megállapíthatjuk, hogy a törvényi szabályozás ellenére a

nikkell szenzibilizáció gyakorisága egyelőre emelkedik. Jelentőségét aláhúzza az a tény, hogy az expozíciós lehetőségeket figyelembe véve a mindennapi élet egyik elkerülhetetlen allergénje. A szenzibilizáció már a korai gyermekkorban elkezdődik, így a felvilágosítás és a direktívák bevezetése a prevenció irányába hatnak. A szabályozás következtében incidenciája várhatóan csökkeni fog, a nikkell szenzibilizáció problematikája azonban visszaköszön az idősebb korosztályban, akik a protézisek miatt.

IRODALOM

1. *Altmeyer P., Bacharach-Buhles M.*: Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin Springer Verlag 2002.
2. *Basketteer D. A., Vangosa-Biatico G., Kästner W., Lally C., Bon-tinck W. J.*: Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis* (1993) 28, 15-25.
3. *Belhadjali H., Mohamed M., Youssef M., Mandhouj S., Chakroun M., Zili J.*: Contact sensitisation in atopic dermatitis results of a prospective study of 89 cases in Tunisia. *Contact Dermatitis* (2008) 58, 188-9.
4. *Brandrup F., Larsen F. S.*: Nickel dermatitis provoked by buttons in blue jeans. *Contact Dermatitis* (1979) 5, 148-50.
5. *Bruckner A. L., Weston W. L., Morelli J. G.*: Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* (2000) 105, e3.
6. *Cramers M., Lucht U.*: Metal sensitivity in patients treated for tibial fractures with plates of stainless steel. *Acta Orthop Scand* (1977) 48, 245-9.
7. *Czirják L. szerk.*: Klinikai immunológia. Bőrgyógyászati Allergológia. Medicina könyvkiadó ZRT. (2006) 455-461.
8. *Dotterud L. K., Falk E. S.*: Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* (1994) 31, 308-13.
9. *Dujardin F., Fevrier V., Lecorvaisier C., et al.*: Allergic dermatitis caused by metallic implants in orthopedic surgery. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* (1995) 81, 473.
10. *Fedler R., Strömer K.*: Nickel sensitivity in atopics, psoriasis and healthy subjects. *Contact Derm* (1993) 29, 65-69.
11. *Gawkroder D.*: Metal sensitivities and orthopedic implants revisited. *Br J Dermatol.* (2003) 148, 1089.
12. *Gimenez-Arnau A., Riambau V., Serra-Baldrich E., Camarasa J. G.*: Metal-induced generalized pruriginous dermatitis and endovascular surgery. *Contact Dermatitis* (2000) 43, 35-40.
13. *Hostynek J. J.*: Sensitization to nickel: etiology, epidemiology, immune reactions, prevention, and therapy. *Rev Environ Health* (2006) 21, 253-80.
14. *Iijima R., Ikari Y., Amiya E., et al.*: The impact of metallic allergy on stent implantation: metal allergy and recurrence of in-stent restenosis. *Int J Cardiol* (2005) 104, 319-25.
15. *Jansen C. S., Lisby S., Baadsgaard O., et al.*: Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol* (2002) 146, 636-42.
16. *Jensen C. S., Menné T., Johansen J. D.*: Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis* (2006) 54, 79-86.
17. *Jensen C. S., Menné T., Lisby S., et al.*: Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis* (2003) 49, 124-32.
18. *Kaaber K., Menné T., Veien N., Hougaard P.*: Treatment of nickel dermatitis with Antabuse; a double blind study. *Contact Dermatitis* (1983) 9, 297-9.
19. *Kanerva L., Forstrom L.*: Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant. *Contact Dermatitis* (2001) 44, 103-4.
20. *Keane F. M., Morris S. D., Smith H. R., Rycroft R. J.*: Allergy in coronary in-stent restenosis. *Lancet* (2001) 357, 1205-6.

21. Keruso H., Kanerva L.: Systemic contact dermatitis caused by nickel in a stainless steel ortodontic appliance. *Contact Dermatitis* (1997) 36, 112-3.
22. Khan S. F., Sherbondy M. A., Ormsby A., Velanovich V.: Occlusion of metallic biliary stent related to nickel allergy. *Gastrointest Endosc* (2007) 66, 413-4.
23. Kornik R., Zug K. A.: Nickel. *Dermatitis* (2008) 19, 3-8.
24. Köster R., Vieluf D., Kiehn M., et al.: Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* (2000) 356, 1895-7.
25. Kütting B., Brehler R., Traupe H.: Allergic contact dermatitis in children: strategies of prevention and risk management. *Eur J Dermatol* (2004) 14, 80-5.
26. Larsson-Stymne B., Widstrom L.: Ear piercing – a cause of nickel allergy in schoolgirls? *Contact Dermatitis* (1985) 13, 289-93.
27. Lepoittevin J. P., Basketter D. A., Goossens A., Karlberg A. T.: Allergic contact dermatitis. Springer Verlag 1998.
28. Lindberg M., Edman B., Fischer T., Stenberg B.: Time trend sin Swedish patch test data from 1992 to 2000. A multi-centre study based on age- and sex-adjusted results os the Swedish standard series. *Contact Dermatitis* (2007) 56, 205-10.
29. Marcussen P. V.: The rise in incidence of nickel sensitivity. *Br J Dermatol* (1959) 71, 97-101.
30. Meding B.: Epidemiology of nickel allegy. *J Environ Monit* (2003) 5, 188-9.
31. Menne T.: Qualitative aspects of nickel dermatitis. Sensitization and eliciting threshold concentrations. *Sci Total Environ* (1994) 148, 275-281.
32. Neubert-Dahlke A., Bayerl Ch.: Eine Wimpernzange mit Nickel als mögliche Ursache eines periorbitalen Kontaktekzems. *Akt Dermatol* (2000) 26, 115-118.
33. Rahilly G., Price N.: Nickel allergy and ortodontics. *J Orthod* (2003) 30, 171-4.
34. Guy R. H., Hostynek J. J., Hinz R. S., Lorence C. R.: Metals and the Skin. Marcel Decker Inc. (1999) 283-322.
35. Rietschel R. L., Fowler J. F, editors.: Fisher's contact dermatitis 6 BC Decker Inc. Hamilton (2008).
36. Rietschel R. L., Fowler J. F., Warshaw E. M. és mtsai.: Detection of nickel sensitivity has increased in North American patch-test patients. *Dermatitis* (2008) 19, 16-19.
37. Rystedt I., Fischer T.: Relationship between nickel and cobalt senzitization in hard metal workers. *Contact Dermatitis* (1983) 9, 195-200.
38. Savin J.: The rise and fall of nickel allergy. *J Cosmet Dermatol* (2003) 2, 57.
39. Schultz J. C., Connely E., Glesne L., Warshaw E. M.: Cutaneous and oral eruption from oral exposure to nickel in dental braces. *Dermatitis* (2004) 15, 154-7.
40. Temesvári E.: Fogászati kontakt allergének. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2004) 80, 53-61.
41. The European Surveillance System fo Contact Allergies (ESSCA): esults of patch testing the standard series, 2004. *JEADV* (2008) 22, 174-81.
42. Thomas P., Bandl W. D., Naier S., et al.: Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro. *Contact Dermatitis* (2006) 55, 199.
43. Thyssen J. P., Johanssen J. D., Menné T.: Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis* (2007) 56, 185-95.
44. Veien N. K., Hattel T., Justesen O., Norholm A.: Dietary treatment of nickel dermatitis. *Acta Derm Venerol* (1985) 65, 138-42.
45. Veien N. K., Hattel T., Laurberg G.: Low nickel diet: an poen, prospective, trial. *J Am Acad Dermatol* (1993) 29, 1002-7.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

*Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika (igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár) Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Járay Jenő dr., egyetemi tanár)**

Melanoma előfordulása vesetranszplantált betegeken Melanomas in renal transplant recipients

SOMLAI BEÁTA DR., HÁRSING JUDIT DR., BOTTLIK GYULA DR.,
REMPORT ÁDÁM DR.*, TÖRÖK SZILÁRD DR.*, FÖLDES KATALIN DR.*,
PERNER FERENC DR.* ÉS KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A hosszantartó immunosuppresszióban részesülő vesetranszplantált betegek esetében nagy a különböző malignus tumorok kialakulásának rizikója.

1973 és 2009 között 3141 vesetranszplantált beteg közül hétnél alakult ki összesen 12 melanoma. A transzplantáció és a melanoma kialakulása közötti idő 68,7 hónap (min. 25-max.132). A hét beteg közül 1-5 éven belül 5 meghalt. Egy betegnél a primer tumor komplett regresszója mellett metastasisokat, egy másikinál 6 primer melanomát észleltünk. 23 éves betegünknel két évvel a transzplantációt követően, detektált primer tumor nélkül, metastasis alakult ki a graftban és a tüdőben. A graftektomia és az immunosuppresszió megszüntetése után, DTIC mellett gyorsan tünetmentesedett. 8 éves remisszió után ismételt transzplantáció történt. A klinikai lefolyás alapján felmerül a melanoma donor eredete.

Mivel a vesetranszplantáltak körében számítani lehet melanoma kialakulására, ezért a transzplantáció előtt és után javasolt a dermatoonkológiai szűrés, valamint a bőr önvizsgálatának oktatása. Fontos a vesetranszplantáltakat gondozó orvosok onkológiai ébersége, és lényeges a donorok melanómára vonatkozó anamnézisének ismerete.

Kulcsszavak:
vesetranszplantáció - melanoma

SUMMARY

Renal transplant patients treated with immunosuppression for a long term interval are at a higher risk for development of a malignant tumors.

Seven out of the 3141 patients who underwent renal transplantation between 1973 and 2009 developed 12 melanomas. Interval between transplantation and melanoma was 68,7 months (range 25 - 132 months). Five out of the seven patients died due to tumor progression within 1-5 years. The primary tumor completely regressed in one patient. In another patient 6 multiple melanomas were detected. In a 23 yr-old patient melanoma metastasis was detected in the graft two years after the transplantation, together with multiple lung metastases. After graftectomy and withdrawal of the immunosuppressive therapy DTIC treatment was administered with complete remission. After 8 years of remission a second transplantation was performed. According to the clinical follow up the donor origin of the melanoma is suspected.

As melanoma developed frequently in renal transplant recipients regular dermatooncological check up should be carried out. Patients should be educated for self-examination of the entire body surface. Physicians, who are responsible for renal transplant recipients, should also be trained and vigilant in melanoma screening. Organ donors should be also carefully checked for melanoma.

Key words:
renal transplantation - melanoma

A transzplantológia fejlődésével, az újabb immunosuppresszív szerek megjelenésével a szervátültetés egyre sikeresebb és a várható élettartam egyre hosszabb. Az éveken keresztül adott immunosuppresszív kezelés azonban kétélű fegyver.

Egyrészt elengedhetetlenül szükséges a graft kilökődésének megakadályozásához, másrészt alkalmazása cardiovascularis szövödményekhez, illetve súlyos bakteriális és vírusfertőzésekhez vezet. Ezekkel szemben egyre eredményesebben lehet fellépni, mely a túlélést tovább javítja.

Ezzel párhuzamosan azonban nő a malignus tumorok kialakulásának rizikója.

10 éves immunosuppresszió kb. 20%-kal növeli a malignomák kialakulásának esélyét (2). Az immunosuppresszív szerek károsítják a sejt DNS állományát, interferálnak olyan DNS repair mechanizmusokkal, melyek normál esetben meggátolják a malignomák kialakulását és növekedését.

Bár a tumorok keletkezésének elsődleges oka az immunosuppresszió, nem elhanyagolható az onkogén víru-

sok és a különböző környezeti onkogén hatások szerepe sem Az Epstein-Barr vírus posztranszplantációs lymphoproliferatív betegséget (PTLD), a hepatitis B/C hepatocellularis carcinomát indukálhat. A HPV különböző típusai szerepet játszanak a laphámrák, a nyelv, a tonsillák, a cervix, az uterus, a perineum és az anus daganatainak kialakulásában. A HHV-8 Kaposi sarcomat és különböző lymphomákat okozhat.

A tumorok között gyakoriságban első helyen állnak a bőr nem-melanoma típusú daganatai. Ellentétben a normál populációban ismert arányokkal, a transzplantáltak körében dominál a laphámrák. A laphámrák kialakulásának rizikóját az UV sugárzás, mint környezeti tényező, valamint a humán papilloma vírus okozta fertőzés egyaránt növeli. Az utóbbi késlelteti a sejt apoptosist, ezzel fokozza a laphámrák kialakulásának esélyét.

A *Wimmer és mtsai* által (10) vizsgált 25 éves időtartam alatt kialakult daganatok között a leggyakoribbnak a nem-melanoma típusú bőrdaganatok bizonyultak (20,5%), míg a vesedaganat 12%, illetve a szájüregi és gégegrák 8,2%-ban szerepelt.

A *Kasiske és mtsai* (4) által vizsgált 35.000 transzplantált betegnél a nem-melanoma bőrdaganatok 2,6-szor, a melanoma 2,2-szer gyakrabban fordult elő, mint a normál populációban. *Lutz és Heemann* (6) több centrum anyagát elemezve azt találta, hogy a vesetranszplantáltaknál kialakult tumorok több mint 50%-a bőrdaganat, ezt követi az uterus carcinoma, lymphomák, hepatobiliaris és anogenitalis carcinoma.

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján vesetranszplantáltak körében 188 recipiensnél (7,6%) észleltek malignus tumort. A daganatok 1/5-e a transzplantáció utáni első évben alakult ki. A tumorok 26,4%-a nem-melanoma bőrdaganat, 13,5%-a saját vese tumora, 7,7%-a tüdődaganat, 6,2% Kaposi sc. volt. Melanomát a daganatok 3,1%-ában észleltek (9).

Az irodalmi adatok egységesek a nem-melanoma típusú bőrdaganatok, elsősorban a laphámrák vesetranszplantációt követő halmozott előfordulásában, ugyanakkor a melanoma gyakoribbá válásáról megoszlanak a vélemények.

Hollenbeak és mtsai. 89.786 vesetranszplantált adatait elemezve, arra a következtetésre jutottak, hogy a transzplantáltak körében a melanoma gyakorisága 3,6-szor magasabb, mint a normal populációban (3). Adataik szerint a melanoma kialakulásának rizikója a transzplantáció után évente 5%-kal nő, férfiaknál magasabb, és gyakorisága az életkor előrehaladtával fokozódik.

Holland szerzők 1125 transzplantált betegük adatai alapján nem tudták megerősíteni a fokozott rizikó tényét (1).

Le Mire és mtsai 1874 vesetranszplantált beteg közül 10 betegnél észleltek melanomát, mely az összes malignus tumor 37%-át jelentette (5).

Ez a normál populációban jelentkező melanomákhoz képest 8-szoros gyakoriságot jelent, mely az irodalomban közölt legmagasabb szám. Korábban ugyanez a munkacsoport csak 3-szoros gyakoriságot talált és a jelentős

emelkedést részben az újonnan alkalmazott immunszuppresszív szerekkel magyarázta. Nem zárták ki annak a lehetőségét sem, hogy a magasabb betegszám oka a fokozott onkológiai éberség, melynek lényeges eleme a transzplantáltak dermatoonkológiai szűrése. Valószínűleg a rendszeres szűrés eredménye az is, hogy az általuk észlelt melanomák nagyobb része a diagnózis felállításakor 1 mm-nél vékonyabb volt.

Beteganyag

1973 és 2009 között 3141 vesetranszplantáció történt a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján. Közülük hét betegnél (5 férfi, 2 nő) alakult ki összesen 12 melanoma. A betegek legfontosabb klinikai adatait az 1. táblázat mutatja.

A transzplantáció és a melanoma kialakulása között eltelt idő 68,7 hónap (min. 25 max. 132). A melanomák többsége SSM. A tumorvastagság 6 esetben <1mm, 3 esetben 1-4 mm, és egy esetben >4 mm. 5 beteg a melanoma disszeminációja következtében 1-5 éven belül meghalt. A betegek különböző immunszuppresszív kezelésben részesültek.

Az 1. beteg alacsony rizikójú melanomája ellenére progrediált, majd exitált.

A 2. számú betegnél a melanomát követően emlőrák is kialakult, de halálát a melanoma agyi áttéte okozta.

A 3. számú, fiatal betegnél 2 évvel a transzplantációt követően a grafitban keletkezett melanoma metastasis, mint a tumor első jele. Egyidejűleg multiplex tüdőáttétek is megjelentek. A grafrectomia és az immunszuppresszió megszüntetése, valamint Dacarbazin monoterápia mellett 2 hónapon belül komplett remisszióba került, mely 8 éven át tartott. 2008-ban ismételt vesetranszplantáció történt. Egy évvel a 2. transzplantációt követően tünetmentes.

A 4. számú beteg a primer tumor sebészi eltávolítását elutasította. 3 évvel később a primer tumor teljes regressziója (1. ábra) mellett regionalis nyirokcsomó áttét alakult ki. Folyamata gyorsan progrediált, észlelését követően hamarosan exitált.

Az 5. számú beteg extrém vastagságú, szatellitákkal övezett nodularis melanomával észleltük, mely exitushoz vezetett (2. ábra).

A 6. számú betegnél 5 év alatt összesen 6 primer melanoma alakult ki. A számos, nagyrészt alacsony rizikójú melanoma közül a homlokon kialakult regressziós tumor által okozott azonos oldali praeauricularis nyirokcsomó áttét jelezte a folyamat progresszióját. Ezt követően folyamata disszeminálódott.

A 7. beteg igen vékony melanomával került felismerésre. Három éve tünetmentes.

Egyéb észlelt tumorok: a 2. betegnél emlőcarcinoma, a 6. betegnél multiplex basalioma, a 7. betegnél két laphámrák és M. Bowen alakult ki.

Megbeszélés

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 1973 és 2009 között 3141 vesetranszplantáció történt. Ebben a betegcsoportban 7 betegnél összesen 12 melanoma alakult ki.

Az irodalomban a melanoma előfordulását a transzplantáltak körében a szerzők többsége gyakoribbnak tartja, mint a normál populációban. A viszonylag kis esetszám miatt az általunk vizsgált betegcsoport esetében ebben a kérdésben nem lehet egyértelműen állást foglalni.

Ugyancsak a kis esetszám miatt nem lehet értékelni az évek során változó immunszuppresszív szerek melanoma kialakulására vonatkozó hatását.

Betegeink körlefolysa kedvezőtlen. 7 beteg közül 5 exitált. A meghaltak között alacsony rizikójú, mindössze 0,9 mm vastag LMM is volt. A várható 5 éves túlélés ilyen da-

No	Életkor a transzplantációkor, nem	A transzplantáció dátuma	A melanoma diagnózisának éve, szövettani típusa, vastagsága	Immunszuppresszió
1	57 év ffi	1988	1993 LMM 0,92 mm	Prednisolon + AZA 1993 óta Prednisolon + CSA
2	35 év nő	1989	1995 SSM 3,2 mm	Prednisolon + CSA 2001 óta Prednisolon + SRL
3	25 év ffi	1. transzplantáció 1997 2. transzplantáció 2008	1999 Metastasis a graftban Tünetmentes 2009	Prednisolon + CSA + MMF Prednisolon + MMF + SRL
4	43 év ffi	1992	2003 Melanoma a háton. Műtétet elutasította. 2005 A melanoma komplett regressziójával, valamint regionalis nyirokcsomó áttétellel jelentkezett.	Prednisolon + CSA SRL 2005 Prednisolon + EVE
5	51 év ffi	1998	2005 NM 22,0 mm + szatellita	Prednisolon + CSA MMF 2001 óta Prednisolon +SRL +MMF
6	59 év nő	2000	2003-2007 Multiplex melanoma 6x SSM 0,4 – 1,8 mm	Prednisolon + MMF+EVE
7	62 év ffi	2000	2006 SSM 0,3 mm	MMF+TAC
Rövidítések: AZA: azathioprin CSA: cyclosporin, MMF: mycophenolat-mofetil, TAC: tacrolimus, SRL: sirolimus, EVE: everolimus				

1. táblázat
Vesetranszplantált betegeken kialakult melanomák

ganatvastagság mellett 95%. Ismert, hogy a transzplantációt követően keletkező tumorok feltűnően rossz prognózisúak, terápiarezisztensek, gyorsan progrediálnak.

Az immunszuppresszió megvonása ugyanakkor csökkenti a tumor progresszióját.

Eseteink klinikailag igen változatosak és a melanomára jellemző, de viszonylag ritkán előforduló sajátosságokat mutattak, pl. spontán regressziót, a multiplex primer tumor jelenségét.

A komplett spontán regressziót mutató esetben előzetesen észleltük a beteg primer tumorát is, melynek ellátását azonban elutasította. Három évvel később, amikor az axillaris régióban kialakult nyirokcsomó metastasisal ismételtelen jelentkezett, a tumor helyén már csak hypopigmentált foltot találtunk.

A legérdekesebb eset a 3. számú, 23 éves beteg, akinek a tumor a graftban, és egyidejűleg a tüdőben is megjelent. A graftectomia után az immunszuppresszió megszüntetése



1. ábra

A melanoma komplett regressziója a háton



2. ábra

Extrém vastag, exulcerált melanoma a háton

már önmagában a pulmonális áttétek regressziójának megindulását eredményezte. A megkezdett Dacarbazin kezelés mellett gyorsan tünetmentesedett. A 8 évig fennálló remissziót követően a beteget ismételt transzplantáltak. Jelenleg mTOR inhibitor (sirolimus) immunszuppresszióban részesül, mely bizonyítottan rendelkezik daganatellenes hatással. A 2. transzplantáció óta eltelt egy év alatt tünetmentes maradt. Kérdés, hogy a beteg a donortól kapta-e a melanomát, vagy a saját tumora volt?

A fiatal betegnek, akinek a bőrén elvétve észlelhető egy-egy anyajegy, előzetesen nem volt melanomája. A donorról ugyancsak nem ismert melanomára vonatkozó anamnesztikus adat. Betegünk vesepárja időközben CMV pneumóniához társuló cardiovascularis szövődésben exitált.

A klinikai adatok (negatív anamnézis, fiatal életkor, valamint a 8 éves tünetmentesség) felvetik annak lehetőségét, hogy betegünk a donor vesével kapta a melanomát, bár vesepárjának haláláig nem volt melanomára utaló eltérése.

Transzplantáltak esetében három különböző úton keletkezhetnek tumorok: 1. a tumor a donor szervvel kerül a recipiensbe, 2. a transzplantációt követően kiújul a recipiens régi, ismert tumora 3. de novo keletkezik daganat.

Penn a fenti csoportosítás szerint elemzett egy nagyobb melanomás beteganyagot. Adatai szerint melanoma esetében gyakori, hogy a donor halálát agyvérzésnek minősítik és csak később derül ki, hogy valójában melanoma agyi áttéte okozta vérzés volt a halálok. Ebben a közleményben olyan donorok is előfordultak, akiknél évekkorábban melanomát diagnosztizáltak, de a transzplantációkor ezt az adatot nem ismerték, és csak a recipiensnél kialakult áttétek kapcsán retrospektíve tisztázták a donorok ezirányú anamnézisének (7).

Olyan esetet is közöltek, amikor ugyanazon donortól több recipiensbe is kerültek szervek, de nem mindegyiküknél manifesztálódott a melanoma, meglehetősen szűrt követési idővel (4, 44 és 198 hónap).

Rona M. MacKie (8) közölt két olyan esetet, ahol vesepárban alakult ki melanoma metastasis az egyik recipiensnél a

graft feletti területen subcutan és az emlőben, a másik recipiensnél szintén a graft felett. A közös donor a klinikai diagnózis szerint subarachnoidalis vérzésben exitált. Célzottan keresve a donort a rendelkezésre álló regiszterben, igazolódott, hogy 16 évvel korábban 2,6mm vastag melanoma miatt operálták. A donor onkológiai anamnézisének ismerete elkerülhetővé teszi a tumor véletlen transzplantálását.

A 6. számú betegnél észlelt multiplex primer melanoma sem gyakori klinikai jelenség, előfordulása 0,2-8,6%. Klinikánk melanomás beteganyagában 2,1%-os gyakorisággal észleltük. A melanomás beteg veszélyeztetettebb 2. vagy 3. melanoma kialakulására, mint az átlagpopuláció az első melanomára, de esetünkben a hat primer tumor kialakulásában az immunszuppresszióknak is minden bizonnyal jelentős szerepe volt.

Véleményünk szerint a transzplantált betegek melanomáinak elemzéséből levonható legfontosabb gyakorlati következtetés az, hogy ezen betegek onkodermatológiai szűrése a transzplantáció előtt és azt követően folyamatosan indokolt, valamint célszerű a bőr önvizsgálatának oktatása és a melanoma rizikóról való felvilágosítás.

A véletlen daganattranzsplantáció kivédését segítené a donor hozzátartozóitól történő célzott anamnéziszelfevétel, és a donor bőrének alapos vizsgálata. Nem kevésbé fontos a transzplantáltak gondozását végző orvosok lankadatlan onkológiai ébersége.

IRODALOM

1. *Bastiaannet E., Homan-van der Heide J. J. Ploeg R. J. és mtsai.*: No increase of melanoma after kidney transplantation in the northern part of The Netherlands Melanoma Research (2007) 17(6), 349-353.
2. *Buell J., Gross T., Beebe T. és mtsai.*: Cancer after renal transplantation In Transplantation (2005) 80(25), 5254-5264.
3. *Hollenbeack C. S., Todd M. M., Billingsley E. M. és mtsai.*: Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients Cancer (2005) 104 (9), 1962-7.
4. *Kasiske B. L., Snyder J. J., Gilbertson D. T. és mtsai.*: Cancer after kidney transplantation in the United States Am J Transplant (2004) 4(6), 905-913.
5. *Le Mire és mtsai.*: Melanomas in renal transplant recipients Br J Dermatol (2006) 154, 472-477.

6. *Lutz J. and Heemann U.*: Tumours after kidney transplantation *Curr Opin Urol* (2003) *13*, 105-109.
7. *Penn I.*: Malignant melanoma in organ allograft recipients *Transplantation* (1966) *61*, 274-278.
8. *MacKie R. M., Reid R.*: Fatal Melanoma Transferred in a Donated Kidney 16 Years after Melanoma Surgery *N Engl J Med* (2003) *348* (6), 567-568.
9. *Végső Gy., Tóth M., Hídvégi M. és mtsai.*: Malignancies after Renal Transplantation during 33 years at a Single Center *Pathology Oncology Research* (2007) *13*(1), 63-69.
10. *Wimmer C. D., Rentsch M., Crispin A. és mtsai.*: The janus face of immunosuppression – de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich <http://www.kidney-international.org> (2007) *71*, 1271-1278.

Semmelweis Egyetem Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)¹
Semmelweis Egyetem Központi Immunológiai Laboratórium
(osztályvezető: Gergely Péter dr., egyetemi tanár)²

Pollen-élelmiszer keresztreakciók vizsgálata urticariás betegeknel

Urticaria provoked by food in patients with pollen sensitivity

TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.¹, NÉMETH ILONA¹, PÓNYAI GYÖRGYI DR.¹,
HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, GERGELY PÉTER DR.², KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A pollenek provokálta allergiás reakciók az emberiség történetében évszázadok óta ismertek. A típusos felsőlégúti, pulmonológiai és nyálkahártya panaszok mellett a társuló bőrtünetek lehetőségeire a szakirodalom az 1900-as évek első évtizedeiben hívta fel a figyelmet. A pollen szenzibilizációhoz kapcsolódó élelmiszer allergiát már az 1920-as évektől közölték, de csak a XX. század utolsó negyedében, az immunmechanizmusok megismerésével vált közismertté, a provokáló faktorokról („pollen-gyümölcs-zöldség-fűszer” szindróma) illetve a klinikai tünetekről elnevezve („orális allergia” szindróma /OAS/).

A pollen szenzibilizációhoz kapcsolódó élelmiszer allergia leggyakoribb bőrtünete – az orális allergia szindróma tünetegyüttesében a szezontól függetlenül is megjelenő – acut/acut intermittáló urticaria.

Vizsgálataink során 98, akut urticariával, akut intermittáló urticariával jelentkező pollen szenzibilizált betegünk-nél OAS tüneteként élelmiszer allergiát 77,5%-ban igazoltunk.

Kulcsszavak:

pollen szenzibilizáció - élelmiszer allergia - acut és acut intermittáló urticaria

SUMMARY

The clinical symptoms of pollen sensitization have been known for centuries. The characteristic skin symptoms of pollen sensitivity, together with pulmonological, otorhinolaryngological and mucosal symptoms had been recognised in the first decades of the 1900s. Food allergy associated with pollen sensitization, although observed from the 1920s, became a specific entity only in the last quarter of the 20th century, following the discovery of the immunological mechanism, as a „pollen-fruit-vegetable-spice” -, or „oral allergy syndrome” (OAS).

The most common clinical skin symptoms of food allergy related to pollen sensitization are acute/intermittent urticaria, presenting irrespective of the season. Food hypersensitivity as a symptom of OAS was detected in 77.5% of 98 pollen sensitized patients with acute / acute intermittent urticaria.

Key words:

pollen sensitivity - food allergy - acute and acute intermittent urticaria

A pollen allergia tüneteit ismertető első írásbeli adatok Herodotostól (Kr. e. 490-427) származnak. A felsőlégutakat érintő „szénaláz” tünete a XVIII-IX. századtól tudományos közlemények témája (*Phoebius 1783, Heberden 1802, Bostock 1819, Blackley 1873, Ellison 1881*). A klinikai tünetek szezonális megjelenése a provokáló faktorok azonosítását korán lehetővé tette, a társuló, nyálkahártya panaszokhoz kapcsolódó bőrtünetek megjelenésére csak a XX. század első évtizedeiben figyeltek fel. A témakörrel foglalkozó első összefoglaló kiadványok, *Gutmann* (Die Pollenallergie. *Gmelin 1929*) és *Urbach 1935*-ben megjelent összefoglaló szakkönyve a társult bőrtüneteknek (urticaria, Quincke oedema, pol-

len kontakt dermatitis) már fotódokumentációval kiegészített önálló fejezeteket szenteltek (7, 10, 31).

Különös jelentősége van az 1920-as években már megfigyelt, pollen szenzibilizációhoz társult élelmiszer, zöldségfélék fogyasztása provokálta „idiosyncrasia”-ként leírt reakciónak, mely nyers zöldség, pl. zeller (*Jadassohn 1926, More 1929*), sárgarépa (*Wise, Ramirez 1925*), alma (*Freeman 1920*) és dinnye evés kapcsán jelentkező akut urticaria (*Laroche, Girons 1930*), illetve Quincke oedema formájában jelentkezik (7, 15, 31).

A XX. század utolsó évtizedeiben, a pollen szenzibilizáltak számának jelentős növekedésével, ismételt a kapcsolódó bőrtünetekre irányult a figyelem. A pollen

allergiás betegeken megfigyelhető élelmiszer allergia szembetűnő gyakoriságára *Hanuksella* (11) majd *Wüthrich* (33) hívta fel a figyelmet. Tapasztalataik alapján a pollen szenzibilizált betegek több mint 30%-ában gyümölcs-zöltség fogyasztása után urticaria, Quincke oedema lép fel. E reakciók lehetséges mechanizmusát megkülönböztető gondossággal kutató *Wüthrich* az 1980-as 90-es években számos közleményt jelentetett meg, melyben a klinikai tünetek hátterében feltételezett, majd később bizonyított keresztreakciók szerepét vizsgálta (34, 35, 36). A pollen túlérzékeny betegek élelmiszer, fűszer szenzibilizáció kiváltotta tünetegyüttesét „pollen-zöltség-gyümölcs-fűszer” szindrómaként jelölte. A pollen szenzibilizáltakon szezontól függetlenül is provokálható, elsősorban nyers élelmiszerek fogyasztása kiváltotta panaszokat *Ortolani* - a bevezető klinikai tünetekre utalva - „orális allergia szindrómának” (OAS) nevezte el (18).

A klinikai tünetek további pontosítása *Pichler* kutatásaihoz kötődik, aki nyírfapollen szenzibilizáltak között OAS-t 17,9% -ban, Quincke oedema, urticaria megjelenését 21,3%-ban, anaphylaxiát 10,8%-ban tapasztalt (19, 20). Az utóbbi évtizedben a korábban csak skandináv területeken megfigyelt keresztreakciókat a nyírfapolleneken kívül parlagfű-, feketeüröm-, pázsitfűvek szenzibilizációja kapcsán is megfigyelték és feltérképezték.

Az élelmiszerek kiváltotta klinikai tünetek az ismert pollen szenzibilizált (elsősorban felnőtt) betegeken, *gyümölcs-zöltség-fűszer fogyasztása után*, pollen szezontól és a szezonális nyálkahártya tünetektől teljesen függetlenül lépnek fel. Az OAS-ra jellemző tünetek a szakirodalom szerint a pollen érzékenyek 20-70 %-ában tapasztalhatóak, az exponáló élelmiszer fogyasztását követően percekben belül megjelennek: ajak-, szájnyálkahártya égés-viszketés, majd rövidesen torokviszketés formájában. A percekben belül kifejlődő ajak oedemához szemhéj oedema, akut, testszerte szóródó urticaria társul. A klinikai tünetek gége oedemával is súlyosbodhatnak, esetleg anaphylaxia is kialakulhat. Az élelmiszerfogyasztást követően néhány percen belül a pollen szezonra jellemző nyálkahártya tünetek (rhinoconjunctivitis, asthma bronchiale) is megjelenhetnek. A bőr és nyálkahártya tünetek gastroenterális panaszokkal is kiegészülhetnek (profúz hasmenés, görcsös fájdalom) (1, 3, 4, 5, 6, 22, 24, 32). A látványos klinikai képpel jelentkező akut urticaria az esetek többségében a kezdeti szubjektív panaszokat fedelteti, a beteg orvosához az urticaria ill. recidiváló urticaria tüneteivel jelentkezik. A jellegzetes bevezető panaszokra csak rákérdezéssel emlékszik (22, 25, 28).

Korábbi megfigyeléseink szerint az akut urticaria elsősorban a több éve rhinitises, pollen polyszenzibilizált betegeken várható, de megjelenhet igen enyhe klinikai tünetekkel járó pollen

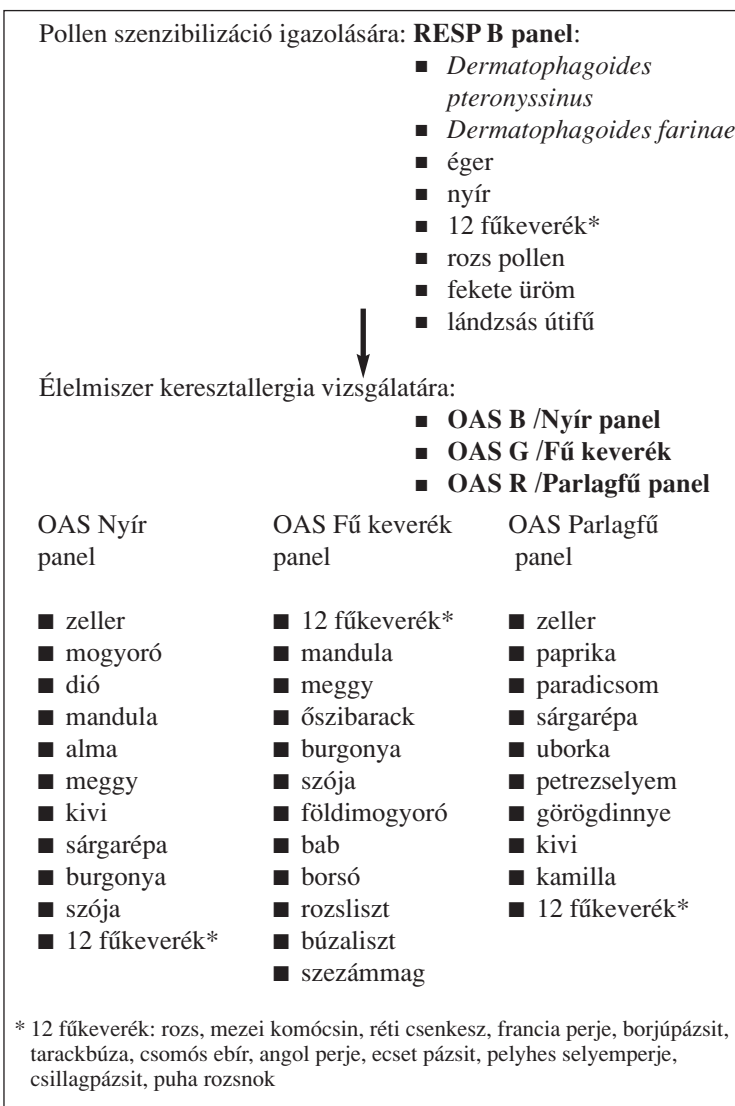
szenzibilizáció mellett is. A pollen szenzibilizált betegek élelmiszer allergiájának halmozódása az utóbbi években szembetűnő.

Anyag és módszer

A Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Általános Ambulanciáján 2006. január 1. és 2008. december 31. közötti időszakban akut és akut-intermittáló urticariával megjelent 2575 beteg közül a klinikai és anamnesztikus adatok alapján 98 esetben merült fel a pollen szenzibilizációhoz kapcsolódó OAS lehetősége, így ezeket a betegeket klinikánk Központi Allergológiai részlegén vizsgáltuk tovább.

Az össz. IgE szint vizsgálatokat IgE ELISA KIT (Vedab Cedex/France) metodika szerint végeztük (referens tartomány: 0-100 IU/ml).

A specifikus IgE vizsgálatokat az immunoblot assay (*Allergy Screen™ MEDIWISS Analytic GmbH., Moers*) saját tapasztalat alapján összeállított ún. OAS paneljeivel végeztük. Első lépésben a pollenallergia pontosítására az *inhalatív RESP B* pannelt használtuk, majd a pontosított pollen szenzibilizáció birtokában, *nyírpollen* szenzibilizáció esetében a feltételezhető keresztreaktív élelmiszereket tartalmazó *OAS B panel* élelmiszereivel, *fűpollenek* szenzibilizációjakor *OAS G panel* élelmiszerekkel és *parlagfű-fekete üröm* szenzibilizáció esetén az *OAS R panel* élelmiszerekkel végeztünk vizsgálatokat (1. ábra). A vizsgálati eredmények értékelésében a RAST osztályok és specifikus allergének mennyiségére vonatkozó standardokat követtük (1. táblázat).



1. ábra

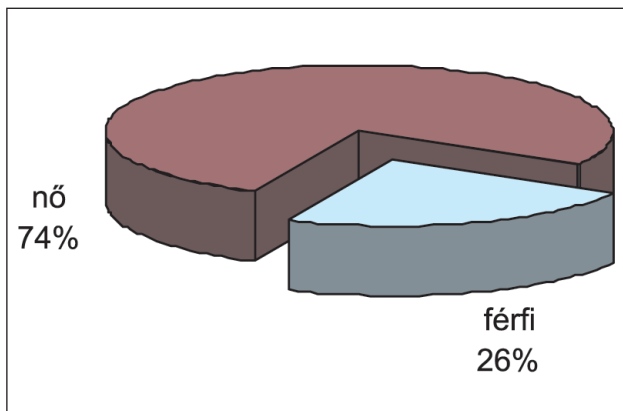
IU/ml	Osztály	Allergén specifikus IgE tartalom
0,00 – 0,34	0 (0,0 – 0,9)	Nincs, vagy alig található
0,35 – 0,69	1 (1,0 – 1,9)	Alacsony
0,70 – 3,49	2 (2,0 – 2,9)	Emelkedett
3,50 – 17,49	3 (3,0 – 3,9)	Jelentősen emelkedett
17,50 – 49,99	4 (4,0 – 4,9)	Magas
50,0 – 99,99	5 (5,0 – 5,9)	Nagyon magas
≥100,00	6 (≥6,0)	Rendkívül magas

1. táblázat

RAST osztályok és a specifikus allergén mennyiségének összefüggése

Eredmények

Az anamnézis alapján kiemelt 98 beteg a klinika ambulanciáján ez időben fogadott akut urticariás esetek 3,8% - a. A betegek közül 75 nő (74%) és 23 férfi (26%) (2. ábra). Betegeink elsősorban fiatal és középkorúak: átlagéletkor nőknél: 35,2 év (12-66 év), férfiaknál 34,4 év (12-59 év). Anamnézisükben *acut urticaria* 46, *intermittáló urticaria* 48, *anaphylaxia* 4 esetben szerepelt. Szezonális rhinitis vagy asthma a betegek 84,7 %-ban ismert, urticariához kapcsolódó gastroenterális panasz (hasmenés, hányás) 11,2 %-ban, bőrtünetektől független gastroenterális eltérés (gastritis, GERD) 26,5%-ban, atópiás dermatitis 31,6%-ban szerepelt (2. táblázat).



2. ábra

Vizsgált betegek nem szerinti megoszlása
(n = 98)

Klinikai tünetek	n	Szezonális rhinitis v. asthma	Tünetekhez kapcsolódó gastroenterális panaszok	Tünetektől független gastroenterális panaszok	AD
Urticaria acuta	46	39	3	4	8
Urticaria acuta intermittens	48	40	8	22	23
Anaphylaxia	4	4			
		84,7%	11,2 %	26,5 %	31,6%

AD = atópiás dermatitis

2. táblázat

A vizsgált betegek anamnesztikus adatai (n = 98)

Össz. IgE szint referens tartományban (0-100 IU/ml) 32 betegnél, 100 IU/ml felett 66 betegnél (73,3%) volt. Pollen szenzibilizáció halmozódását, 3 és/vagy több pollenre releváns specifikus IgE emelkedést 61 betegnél (62,2%), 2 pollen allergénre 24 betegnél (24,5%) 1 allergénre 13 betegnél (13,5%) bizonyítottuk.

A leggyakoribb pollen allergén a parlagfű volt (88,2%), ezt követte a 12 fűkeverék (66,7%), a kamilla (75,0%) és a rozs (61,3%), továbbá nyírfa (52,7%) és a fekete üröm (45,2%) (3. ábra).

A vizsgálati eredmények alapján anaphylaxia 100%, urticaria acuta intermittens közel 90%-os gyakoriságban volt magyarázható étel-miszer szenzibilizáció provokálta tünetként. Egyszeri akut urticaria eseteinek hátterében az étel-miszer allergiát 60,9 %-ban tudtuk bizonyítani (3. táblázat).

Az egyes étel-miszer allergének előfordulási gyakoriságát tekintve (4. táblázat) releváns allergénként a leggyakoribb a petrezselyem (65,8%), az uborka (52,6%), a görögdinnye (51,3%) és a sárgarépa (50,0%).

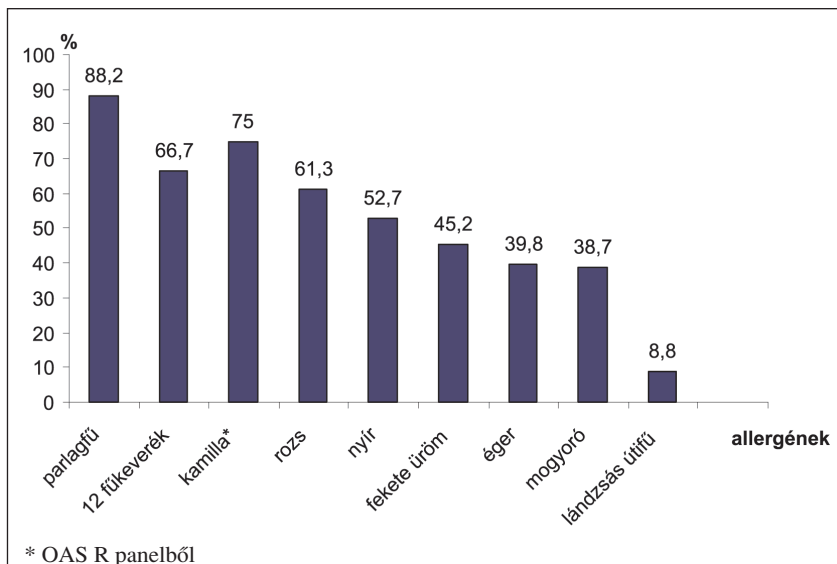
Vizsgálataink alapján az akut urticaria tünetével jelentkező étel-miszer túlérzékenységet a pollen szenzibilizált betegekhez hazai vonatkozásban is 70 %-ot meghaladó gyakoriságban tapasztalhatjuk.

Megbeszélés

Az OAS tüneteivel, illetve e nélkül jelentkező urticaria akut illetve recidiváló formájában - mint a pollen allergiához kapcsolódó étel-miszer szenzibilizáció tünete - csak az utóbbi években vált közzismertté (16, 17, 26, 27, 28). A legsúlyosabb panaszokat a nyírfa, pázsitfűvek és parlagfű, valamint a fekete üröm pollenosisához társult étel-miszer-allergiákban tapasztalhatjuk (1, 9, 12, 22). Az adott zöldség-, és gyümölcsféle túlérzékenység a keresztreakciók lehetősége miatt a növény családjának egyéb növényeire ill. más növényi családokra is kiterjedhet. A klinikai tünetet pollen proteinnel allergizált betegek homológ proteinnel rendelkező gyümölcs, zöldség, fűszer per os, vagy cutan expozíciója provokálja. Az étel-miszer-allergia kialakulásában jelentős szerepe van a légutakon lezajló elsődleges antigén felvételnek. A respiratorikus úton történő

szenzibilizáció kikerüli a gastroenterális traktus tolerancia mechanizmusát (19, 20).

A klinikai tünetek megjelenésében a specifikus IgE antigénnel bíró étel-miszer allergének, a keresztreaktivitások kialakulásában a növényi *proteinek* a felelősek. Ezek közül kiemelendők az ún. „*pathogenesis-related*” *proteinek*, azaz a stresszproteinek (alma, paradicsom, latex, banán, burgonya,



3. ábra
Pollen szenzibilizáció megoszlása (n = 98)

Klinikai tünetek	n	+n (OAS panelek)
Urticaria acuta	46	28 /46 (60,9%)
Urticaria acuta intermittens	48	43/48 (89,6%)
Anaphylaxia	4	4/4 (100 %)

3. táblázat
Specifikus IgE-vel igazolt élelmiszer szenzibilizáció és a betegek klinikai tüneteinek összefüggései (n = 98, + n = 76 77,5%)

	Allergén	+n	%
1.	petrezselyem	50	65,8
2.	uborka	40	52,6
3.	görögdiinnye	39	51,3
4.	sárgarépa	38	50
5.	zeller	32	42,1
6.	bab	31	40,8
7.	búzaliszt	27	35,5
8.	kivi	22	29,9
9.	meggy	16	21,1
10.	mogyoró	15	19,7
	burgonya	15	19,7
11.	paprika	14	18,4
	földimogyoró	14	18,4
12.	rozsliszt	13	17,1
	paradicsom	13	17,1
13.	őszibarack	12	15,8
	szója	12	15,8
14.	dió	11	14,5
15.	borsó	8	10,5
16.	alma	6	7,9
17.	szezám	4	5,3
18.	mandula	3	3,9

4. táblázat
Élelmiszer szenzibilizáció gyakorisága (n=76)

cseresznye, paprika, zeller, sárgarépa, petrezselyem, mogyoró), illetve a *glikoprotein karbonhidrát determinánsok*, a *profilinok*, melyek elsősorban a virágzó növényekben található (fűpollen, zeller, sárgarépa, nyírpollen, mogyoró, alma, őszibarack, burgonya, földimogyoró). A *kupinok* többsége, a *vicillinok*, és a *leguminok* a magtároló protein családhoz tartoznak (hüvelyesek, dió és mag allergének), a *prolaminok* (nonspecifikus lipid transzferproteinek, 2S albumin tároló proteinek, cereale alfa-amiláz, tripszingátlók és a szójabab hidrofób protein) elsősorban gabonafélék, pl. zab, szezám, szója allergénjei (21, 23, 25).

Az utóbbi években, a teljes pollen szenzibilizáló hatását figyelembe véve, a respiratórikus traktusban IgE-független hatáseffektust mutató pollen lipid

mediátor (PALM) csoport immunológiai szerepére figyeltek fel. Ezek az ún. „non-protein” vegyületek direkt interakcióban (pl. nyír és fűpollen szemcsékkel), aktiválják a neutrofileket és az eozinofileket, myeloperoxidáz és eosinophil-kation protein kibocsátásához vezetve. A PALM-ok a dendritikus sejtek funkcióit is szelektíven modulálhatják. A fenti reakciók allergiás és nem allergiás egyénen egyaránt lejátszódnak (30).

A pollen szenzibilizációhoz társuló élelmiszer allergia elsőként a *nyírfa pollen* és az alma társult allergiás reakciói kapcsán vonta magára a figyelmet. A klinikai tünetet a nyírfa pollen protein Bet v1 ugyanazon homológiával bíró alma Mal d1 és Mal d3 protein expozíciója váltja ki, a tünetek kialakulásában a profilin komponens is szerepet játszik (3, 4, 5, 6, 9). A *nyírfa pollen* (ismert antigénjei a Bet v1 és Bet v2) társult szenzibilizációkat az alma mellett őszibarack, sárgabarack, cseresznye, szilva, sárgarépa, dió, mandula, mogyoró, kömény, kapor, burgonya, szója, saláta, padlizsán fogyasztásakor figyeltek meg. *Pichler* (19, 20) vizsgálatai szerint a nyírfa pollen Bet v1 szupercsaládon belüli allergénitása elsősorban a patogenezishez kapcsolódó proteinek 10 (PR-10) családjára korlátozódik, keresztreaktivitásuk főleg a nyír-bükk családokra, az étel allergének közül a *Rosaceae* család (alma, magvas gyümölcsök /*Apiaceae*), zeller, sárgarépa és a *Fabaceae* (földimogyoró, szójabab) családokból származó gyümölcsökre és zöldségekre vonatkozik. A szenzibilizációra jellemző klinikai tünetek megjelenését befolyásolja az alma fajtája és a major allergénje is. A Mal d1 viszonylag enyhe tünetei mellett a Mal d3 súlyos szisztémás reakciót eredményezhet. Ugyanakkor az egyes almafajták Mal d1 és d3 tartalma lényegesen különbözhet. A logikus következtetéseket nehezíti, hogy nyírpollen szenzibilizációhoz társult élelmiszer allergiát nem rokon növényekkel (kivi, mák, szezám, rozsliszt) kapcsolatban is megfigyeltek (19, 20, 28).

A fűpollen túlérzékenység és a kombinált zöldség-, gyümölcs szenzibilizáció megjelenésére választ adott a közös profilin komponens, amely a korábban nem pontosított allergén hőlabilitására is magyarázatul szolgált. Lándzsás útifű, csomós ebír pollen szenzibilizációhoz kapcsolódóan avokádó, sárgabarack, mandula, körte, szilva, őszibarack, meggy, földimogyoró, kivi, paradicsom, dinnye, burgonya, szója, bab, borsó, lencse, szezám-mag allergiás reakcióit is közölték (13, 18, 21, 28).

A pollen allergének és az élelmiszerek keresztreakciói legszembetűnőbben az *üröm pollen* szenzibilizáltaknál jelentkeznek. Az üröm pollen túlérzékenyek leggyakrabban *zeller*, *sárgarépa*, *petrezselyem*, azaz ernyősvirágúak családjába tartozó zöldségekre és fűszerekre (*bors*, *köménymag*, *csilibors*, *ánizs*, *mustármag*, *borsmenta*, *koriander*, *szerecsendió*) válhatnak túlérzékennyé. Gondolva a paramedicinális szerek összetevőire, jó tudni, hogy üröm pollen túlérzékenység kapcsán a *Compositae* család tagjai közül *kamilla*, *árnika*, *napraforgó* szenzibilizáció is várható. Az üröm pollen szenzibilizációhoz kapcsolódhat más növényi családokba tartozó élelmiszerek allergiája is (pl. *burgonya*, *paprika*, *paradicsom*, *uborka*, *sárgadinnye*, *mangó*, *kivi*) (32, 34, 35).

A *parlagfű* túlérzékeny betegeknél élelmiszer allergének közül a *görög- és sárgadinnye*, *banán*, *sárgarépa*, *uborka*, *paradicsom*, *zeller* a leggyakoribb (26, 36).

A *keresztreaktív zöldségek* közül kulcsszereppel bír a *zeller*, mely keresztreakciót adhat nyírfa- és ürömpollenel, sárgarépa, kapor, saláta, padlizsán zöldségekkel, valamint fűszerekkel (kömény, ánizs, koriander, oregano, curry stb) is. Expozíciója akár minimális mennyiségben (pl. *zeller-só*) is súlyos allergiás reakciókat provokálhat (16, 36).

A tapasztalat szerint a különböző pollen szenzibilizációhoz társult élelmiszer allergiás tünetek klinikai megjelenése változó. A nyírfa pollen szenzibilizációhoz kapcsolódó alma, dió, mogyoró, mandula, magvas gyümölcsök és a kivi allergia kiváltotta reakciók elsősorban az OAS tüneteivel jelentkeznek (1, 19, 22). Az ürömpollen érzékenységhez társult élelmiszer allergiás tünetek főleg bőrtünetek (acut urticaria) formájában lépnek fel (20, 32). Az egyes zöldségfélék fogyasztása is eltérő klinikai tüneteket eredményezhet, az „*üröm-fűszer-zöldség szindróma*”-ban az elfogyasztott sárgarépa mérsékeltbb panaszokat vált ki, mint a *zeller*, mert az utóbbi expozíciója során minden tizedik betegnél anaphylaxia észlelhető (34, 35).

Saját vizsgálatainkban célzottan vizsgáltuk az élelmiszer túlérzékenységet acut / acut intermittáló urticaria és az anaphylaxia tüneteivel jelentkező pollen szenzibilizált betegeinknél. Betegeink 74%-os női dominanciát mutattak, fiatal életkorúak. Anamnéziséjükben korábbi vizsgálatokkal szezonális rhinitis, asthma 84,7 %-ban szerepelt, klinikai tüneteikhez 11,2%-ban kapcsolódott gastroenterális panasz, 26,5%-uk tünetektől függetlenül is gastroenterális panaszokat (gastritis, GERD) említett. Anamnézis vagy jelenlegi klinikai tünetek alapján atopiás dermatitis a betegek 31,6%-ában volt igazolható. A bete-

geink több, mint egynegyedében tapasztalt, allergén expozíciótól független gastroenterális eltérések az élelmiszer allergia kialakulásában hajlamosító faktorként értékelhetők.

Össz. IgE emelkedést az esetek közel 2/3-ában találtunk. A leggyakoribb pollen szenzibilizáció parlagfűre és a fűkeverékre igazolódott, nem elhanyagolható azonban a kamilla gyakorisága, mely az egyéb *Compositae* növényekkel való keresztreakcióra, és az így a lényegesen kibővült szenzibilizációk lehetőségére utal.

A keresztreaktív élelmiszer allergének szenzibilizációját a betegek 77,5%-ban bizonyítottuk, etiológiai szerepüket az anaphylaxia és az intermittáló urticaria betegcsoportban 100% ill. 89,6%-os gyakorisággal erősítettük meg. Utóbbi adat az expozíciók gyakoriságára, valamint a provokáló allergén felismerésének hiányára hívja fel a figyelmet (a beteg ezt az anamnézisben az „ahányszor - annyszor” fordulattal fogalmazza meg). A provokáció természetesen nem mindig ismerhető fel egyértelműen, például a konyhatechnikában a fűszerezéshez használt allergének esetében (petrezselyem, *zeller*) az élelmiszert elfogyasztó számára az expozíció sokszor rejtve marad.

A pollen szenzibilizációhoz kapcsolódó élelmiszer allergia kivizsgálásában a legnagyobb segítséget a típusos *anamnesztikus* adatok jelentik (ritkán az élelmiszerfogyasztást követő szájszűkület, oedema, dominánsan az acut és acut intermittáló urticaria és a társuló gastroenterális tünetek, kibővülve a shock, anaphylaxia lehetőségével). A provokáló allergénre bizonyítékot az anamnézis alapján feltételezett élelmiszer allergénekkel végzett bőrtesztek, valamint a specifikus IgE vizsgálatok adhatnak.

A standardizált *in vivo* és az *in vitro* tesztek allergénjeinek száma jelenleg még korlátozott, a metodikai lehetőségek bővülése a klinikai tapasztalatokat csak utólag követi. Az *in vivo* diagnosztikus tesztek elsősorban csak IgE, esetleg az IgG mediálta mechanizmusokban használhatók. A bőrtesztek pontos értékeléséhez a betegek tünetmentesítése elengedhetetlen. Ez elsősorban urticariás betegeknél, de atopiás dermatitises esetekben is lényeges feltétel, ugyanis a tünetes betegek fokozott bőr reaktivitásából adódóan a Prick- és az epicutan tesztek is fals pozitív reakciókat eredményeznek (7, 29).

A gyakorlatban, a standardizált Prick bőrtesztek negatívítása esetén, célzott vizsgálattal a nyers élelmiszer, fűszer nyitott vagy zárt epicutan és/vagy scarifikációs tesztjeit javasolják, ugyanakkor az ételkivonatokkal történő *in vivo* teszteléseknél figyelembe kell venni az allergének labilis voltát. A „Prick by Prick” tesztként elnevezett metódust (elsősorban standard allergén hiányában) nyers élelmiszerek tesztelésékor, a bőrre felvitt élelmiszereken átszúrt lándzsával végzik. A teszteredmények *kritikus* értékelését a tesztelendő anyagok irritatív hatásának gyakorisága indokolja (29).

A fenti tesztelési és vizsgálati lehetőségeket értékelve számolnunk kell azzal a tapasztalati ténnyel, hogy az *in vivo* és az *in vitro* tesztek során fals pozitív, de fals negatív reakciók is előfordulhatnak, és jelenleg is a legbiztosabb módszer a kettős vak per os teszt, melynek kivitele-

zésére kizárólag hospitalizációs körülmények a megfelelőek.

Az *in vitro* vizsgálati adatok értékelésekor számos tapasztalati ténytet kell figyelembe venni: a specifikus IgE emelkedések (alapélelmiszerekre) klinikai tünetek nélkül is megfigyelhetők egyes immundeficienciákban, de „egészséges” embereken is. A specifikus IgE pozitívítások biológiailag aktív és inaktív IgE szinteket is fedhetnek, valamint a keresztreaktív epitóp és a nem keresztreaktív epitópok jelenléte is feltételezhető. E megfontolások alapján a teszteredmények relevancia szerinti megítélése minden esetben komoly szakmai felkészültséget igényel és mindenek előtt atópiás betegekben bír különös jelentőséggel (24).

A specifikus IgE vizsgálatok az anamnézisben generalizált, vagy nagyelemű urticával, Quincke oedemával, anaphylaxiával jelentkező betegeknek, a jelenleg is tünetes vagy kezelt (antihisztamin, kortikoszteroid) betegeknek ill. gravidákon javasoltak. Utóbbi időben egyre gyakrabban tapasztaljuk, hogy a beteg az *in vivo* tesztek nem vállalja.

Az élelmiszer túlérzékenység igazolásának első lépése a szenzibilizáló pollen kiszűrése. Ezt követően, a jelenleg ismert keresztreaktivitások alapján valószínűsíthető céltartó élelmiszer specifikus IgE panelek vizsgálata adhat releváns eredményt. Erre a célra az általunk összeállított és használt AllergyScreen Mediwiss™ Analytic GmbH (Mörs) immunoblot metodika megfelel (14).

A tüneteket provokáló élelmiszer allergének bizonyítása nem csak a prevenció, de jelenleg az élelmiszer-allergia egyetlen terápiás lehetősége is (2, 24). A hosszú éveken át tartó diéta elkerülése céljából korábban hiposzzenzibilizációs kezelések lehetősége is felmerült. Pollen hiposzzenzibilizációs kezelések során a keresztreaktív élelmiszerekre is kialakuló toleranciára fókuszáló vizsgálatok adatai azonban ellentmondásosak (12, 13). A pollen-élelmiszer keresztreaktivitásból adódó gyümölcs, zöldség, fűszer allergia esetén a tünetek elkerülésének egyetlen lehetősége a diéta. Ez a bizonyított élelmiszer allergének bármilyen formában történő fogyasztásának elkerülését jelenti, tekintettel arra, hogy az élelmiszerek hevítése, főzése igen ritkán szünteti meg az allergén hatást. A pollen érzékeny beteget e mellett fel kell világosítani a jelenlegi tudásunknak megfelelő keresztreakciók lehetőségéről és az esetleges rejtett, ezért váratlan expozíciók változatos klinikai tüneteiről is.

IRODALOM

1. Asero R., Antonicelli L., Arena A. és mtsai: EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy* (2009) 39, 547-55.
2. Behr-Völtzer C., Hamm M., Vieluf D. és mtsai: Diät bei Nahrungsmittelallergien und intoleranzen. Urban-Vogel, München (1999).
3. Bohle B., Ebner C., Jahn-Schmi, B. és mtsai: Apples Can Drive Birch-Pollen-Allergic Patients Nuts! T-Cell Crossreactivity as a Basis for Food Allergy. *Allerg. Clin. Immunol. Int.: J World Allergy Org* (2007) Supplement 2, 73-74.
4. Ebner C., Birkner T., Valenta R. és mtsai: Common epitopes of birch pollen and apples by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol* (1991) 88, 588-595.
5. Eriksson N. E., Wihl J. A., Arrendal H.: Birch pollen-related food hypersensitivity influence of total and specific IgE Levels. *Allergy* (1983) 38, 353-357.
6. Fernandez-Rivas M., Bolhaar S., González-Mancebo E. és mtsai: Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunology* (2006) 118, 481-488.
7. Fornet B., Keszyüs L.: *Allergológia*. Medicina 1961.
8. Freri M., Kettelhut B. (szerk.): *Food Hypersensitivity and Adverse Reactions. A Practical Guide for Diagnosis and Management*. In Kaliner MA (series ed.). *Clinical Allergy and Immunology* 14 Marcel Dekker Inc. New York-Basel (1999).
9. Gao Z., van de Weg E. W., Matos C.I. és mtsai: Assessment of allelic diversity in intron-containing Mal d1 genes and their association to apple allergenicity. *BMC Plant Biol* (2008) 13, 116-128.
10. Hajós K., Rajka Ö.: *Asthma, ekzema és rokon kórképek az allergia tanának tükrében*. Budapest (1944) 436-460.
11. Hanuksela M., Lahti A.: Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis* (1977) 3, 79-84.
12. Henzgen M., Schlenvoigt G., Diener C., Jäger L.: Nahrungsmittelallergie bei Frühblüherpollinosis und deren Beeinflussung mittels Hposensibilisierung. *Allergologie* (1991) 14, 90-94.
13. Henzgen M., Frank E., Herrmann D.: Der Einfluß der Hyposensibilisierung bei Baumpollenallergie auf assoziierte Nahrungsmittelunverträglichkeiten – Teil I. *Allergologie* (1994) 17, 50-54.
14. Henzum I., Blümer N., Kersten W., Renz H.: Diagnostic and analytical performance of a screening panel for allergy. *Clin Chem Lab Med* (2005) 43, 963-966.
15. Jadasson W., Zaruski M.: Idiosyncrasie gegen Sellerie. *Arch Dermatol und Syphilis* (1926) Sonderdruck aus Band 151/Kongressbericht / 93-97.
16. Konstantinou G.N, Grattan C.E.: Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol* (2008) 33, 383-389.
17. Nagy G., Károlyi Zs.: Cutan provokációs teszttel szerzett tapasztalataink pollenezishoz társult gyümölcs-zöldség túlérzékenységekben. *Bőrgyógy Vener Szle* (1998) 74, 17-21.
18. Ortolani C., Pastorello E. A., Farioli L. és mtsai: IgE mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy* (1993) 71, 470-476.
19. Pichler W. J., Stich O.: Nahrungsmittelallergien als Kreuzreaktionen bei Beifusspollen-Sensibilisierung. Wüthrich B. (szerk.): *Nahrungsmittelallergie und Allergie*. Dusterl Verlag (1996) 148-162.
20. Pichler W. J.: IgE vermittelte Nahrungsmittelallergien. *Allergologie* (1998) 21, 441-450.
21. Radauer C., Breteneder H.: Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* (2007) 120, 518- 524.
22. Ring J.: *Allergy in practice*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (2005).
23. Sancho A. I., van Ree R., Van Leeuwen A. és mtsai: Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars. *Int Arch Allergy Immunol* (2007) 146, 19-26.
24. Sicherer S.: *Food allergy*. Rich R. R. (szerk.): *Clinical Immunology Principles and Practice* 3rd edition. Mosby Elsevier, Philadelphia (2008) 681-689.
25. Sutton R. L.: Ragweed dermatitis. (1919) *JAMA* 73, 1433-1435.
26. Temesvári E.: *Élelmiszer allergia bőrtünetei. Táplálkozás Allergiák*. (Szerk.: Nékám K., Szemere P.) Springer Hungarica Kiadó, Budapest (1984).
27. Temesvári E., Becker K.: Contact urticaria reaction occurring in connection with watermelon sensitivity in patient with pollen allergy. *Contact Dermatitis* (1993) 28, 185.
28. Temesvári E.: *Kontakturticaria. Klinikai Immunológia*. (Szerk.: Petrányi Gy. és mtsai) Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest (2000) 302-309.
29. Temesvári E., Horváth A.: Acut urticaria, mint pollen élelmiszer allergia klinikai tünete. *Bőrgyógy Vener Szle* (2000) 76, 15-26.
30. Temesvári E.: *Protein-kontakt dermatitis. Kontakturticaria-szindróma. In vivo allergológiai vizsgálatok. Klinikai Immunológia*. (Szerk.: Czirkák L.) Medicina Könyvkiadó. ZRT. Budapest (2006) 426-464, 467-477 és 857-863.

31. *Traidl-Hoffmann C., Mariani V. és mtsai:* Pollen Pave Their Way.Th₂ Micromilieu Generated by Pollen-Associated Lipid Mediators /PALMs/. Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org (2007) Supplement 2.
32. Urbach E.: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Verlag von Wilhelm Maudlich, Wien (1935).
33. *Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B.:* Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. Ann NY Acad Sci (2002) 964, 47-68.
34. *Wüthrich B.:* ERmittlungen zur Klinik und zum Pollenspektrum an 1565 Pollenallergikern. Schweiz Med Wschr (1979) 109, 1212-1218.
35. *Wüthrich B.:* Nahrungsmittelallergie. Das „Sellerie-Beifuss-Ge-würz Syndrome“ 2. Dtsch Med Wschr (1984) 109, 981.
36. *Wüthrich B., Dietsch R.:* Das-Sellerie-Karotten-Beifuss-Ge-würz-Syndrom. Hauttest und RAST Ergebnisse. Schweiz Med Wschr (1985) 1105, 358-364.
37. *Wüthrich B.:* Nahrungsmittel und Allergie. Duster Verlag (1996)

Atópiás Bőrbetegekért Egyesület közhasznúsági jelentése 2008

Az Egyesület alakulásának időpontja: 2005. 05. 06.
 Az Egyesület működésének kezdete: 2005. 05.06.
 Bírósági bejegyzés száma: 12. Pk.60.280/2005/3
 A nyilvántartást vezető bíróság: Fővárosi Bíróság
 Egyesület nyilvántartási száma: 11504
 Az Egyesület székhelye: 1085 Budapest, Mária u. 41.
 Az Egyesület közhasznú szervezet.

Az Egyesület célja az atópiás dermatitissel kapcsolatos egészségmegőrző, betegség megelőző, gyógyító-, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, a betegséggel kapcsolatos tudományos tevékenység, kutatás, nevelés és oktatás, képességfejlesztés és ismeretterjesztés.

2008. évi eredmény:

Állományi létszám és bérköltés, személyi jellegű kifizetés: nem volt
 Anyagköltés: nem volt

Igénybe vett szolgáltatások:

– Könyvelési szolgáltatás:	203 eFt
– Postaköltség:	3 eFt
– Egyéb: bankköltés:	49 eFt

A Társaság bevételeinek összetétele:

– NCA támogatás:	200 eFt
– egyéb támogatás: (Astellas Pharma Kft.)	1000 eFt
– tagdíjból:	20 eFt
– bank kamat:	1 eFt

Saját tőke és annak elemei:

2007. évi közhasznú eredmény:	–1289 eFt
2008. évi közhasznú eredmény:	894 eFt
Az Egyesület saját tőkéje	1039 eFt

Az Egyesületnek köztartozása nincs.

Az Alapítvány Kuratóriuma

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

Merkel-sejt carcinoma Merkel-cell carcinoma

WIKONKÁL NORBERT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A Merkel-sejt carcinoma egy ritkán előforduló nem melanocytar daganat, amelynél az etiológia megismerésében születtek eredmények a közelmúltban. Ezen áttekin-téssel ismételtén a kórképre szeretnénk irányítani a fi-gyelmet.

Kulcsszavak:
Merkel-sejt carcinoma - review - UV -
carcinogenesis

SUMMARY

Merkel-cell carcinoma is a rare non-melanocytic cancer in which novel data emerged recently that further improved our understanding of its pathomechanism. The goal of the present review is to again attract attention to this tumor type.

Key words:
Merkel-cell carcinoma - review - UV -
carcinogenesis

Általános elvek – történeti háttér

A Merkel-sejt carcinoma egy nagyon ritka, magas malignus potenciállal rendelkező bőrtumor, amely bizonyított neuroendokrin jelleggel bír. Elsőként Cyril Toker írta le 1972-ben, mint a bőr trabecularis carcinomája, háttérben a képlet verejtékmirigy eredetét feltételezte (1). 1978-ban Tang és Toker immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos diagnosztikus módszert felhasználva, a neuron specifikus enoláz jelenlétét kimutatva bizonyították a tumor neuroendokrin eredetét (2). A Merkel-sejt carcinoma (MCC) elnevezést 1980-ban javasolták, figyelembe véve a tumort alkotó sejtek hasonlóságát a bőr normál Merkel-sejtéhez (3). Immunitokémiai és ultrastrukturális karaktere alapján sokan helyesebbnek tartják a neuroendocrin carcinoma (NEC) elnevezést, főként mert a Merkel-sejt előfordulási helye az epidermisz, míg a tumorsejtek a dermiszben találhatóak, ritkán involválva az epidermiszt, másrészt pedig ritkán expresszálják a Merkel-sejt két fő markerét a VIP-et és a met-enkephalint (4, 5). Eszerint az elv szerint, a tumorsejtek éretlen, totipotens őssejtekből keletkezhetnek, melyek malignus transzformáció során neuroendokrin tulajdonságokra tesznek szert. Az MCC hisztológiai elkülönítése más tumoroktól, mint például a nem differenciált kissejtes neoplasmától, vagy az anaplasticus metastaticus carcinomától igen nehéz. A fénymikroszkóp mellett kiegészítő diagnosztikai eljárások, mint az elektronmikroszkóp és az immunhisztokémia segít a dermatopatológusoknak elkülöníteni más malignus elváltozásoktól. Ezen tumor jellemzően az idős populációban fordul elő, leggyakrabban a napsugárzásnak kitett bőrfelületekre lokalizálva. A kórkép háttérben a pontos etiológiai faktorkorábban tisztázatlanok voltak, klinikai észlelések

szerint az életkoron kívül a tartós UVB expozíció és a betegek immunszupprimált volta játszott szerepet. Áttörés volt a betegség háttérének megismerésében az a tavalyi évben megjelent közlés, melyben a Merkel-sejt carcinoma háttérben egy polyovírus fertőzés szerepét írták le (6), a vírus jelenlétét azóta más közlések is megerősítették (7).

Gyakoriság

Irodalmi adatok szerint jellemző a férfi nem predomanciája, valamint a betegség magasabb átlagos incidenciája a fehér lakosság körében; 0,23 per 100.000 lakos szemben a feketék közötti 0,01 esettel százezer lakosonként (8). Jóllehet a Merkel-sejt carcinoma egy relatív ritka tumor, az utóbbi években egyre több felismert esetről tudósítanak. A betegség átlagos incidenciája a teljes populációra vetítve 2001-es adatok szerint 0,44/100.000, mely mintegy háromszoros növekedést mutat az 1986-ban mért 0,15/100.000-es adathoz képest (9). A fentiekkel együtt a Merkel-sejt carcinoma az összes malignus bőrtumor kevesebb, mint 1%-át képviselő neoplasma.

Etiológia

A tavalyi évig csak azok a klinikai adatok álltak rendelkezésre, amelyek alapján felmerülhetett egy immunszupprimált állapothoz köthető jelleg, magyarázat ezekre viszont nem állt rendelkezésre. Ilyenek voltak a Merkel-sejt carcinoma esetén a tumor Napnak kitett bőrfelületeken való elsődleges megjelenése, így kézenfekvő, hogy a feltételezett etiológiai faktorok között az UVB sugárzást elsők között említik. A p53 tumor szuppresszor gén szerepe jól ismert non-melanoma bőrrákok esetén, azonban az azokban

megfigyelt jellegzetes UV-kézjegy mutációk a p53 génben itt hiányoznak (10, 11). Az UV fény mellett irodalmi adatok beszámoltak infravörös sugárzás által okozott, illetve előzetesen alkalmazott PUVA kezelés után a betegség növekvő incidenciájáról (12). Ezen kívül több tanulmány az immunrendszer csökkent funkcióját is lehetséges rizikófaktornak feltételezi egyéb aspektusból; így pl. ismert, hogy mintegy nyolcszoros a megjelenés kockázata HIV betegek körében (13). Szintén markáns összefüggést találtak a tumor gyakoriságának növekedése és a páciens szervtranszplantáción átesett volta között(14), ill. ismeretek közlések rheumatoid arthritisek betegek immunszuppresszív terápiáját követően kialakult MCC-ről. Az immunstátusz is magyarázata lehet annak, hogy mint másodlagos tumor megjelenése a fiatalabb páciensekben 25%-ra tehető, szemben a melanomával, ahol ez az előfordulási gyakoriság 5, 8%. A primer elváltozás típusos lokalizációja a napnak kitett anatómai bőrterületek, így felmérések alapján gyakorisági sorrendben 53%-ban a fej és a nyak, 35%-ban a végtagok, 10%-ban a törzs területe.

Klinikai megjelenés

A MCC jellemzően az idős populáció betegsége, a diagnózis időpontjában az átlagos életkor magasabb, mint 65 év. A folyamat klinikailag meglehetősen jellegtelen,

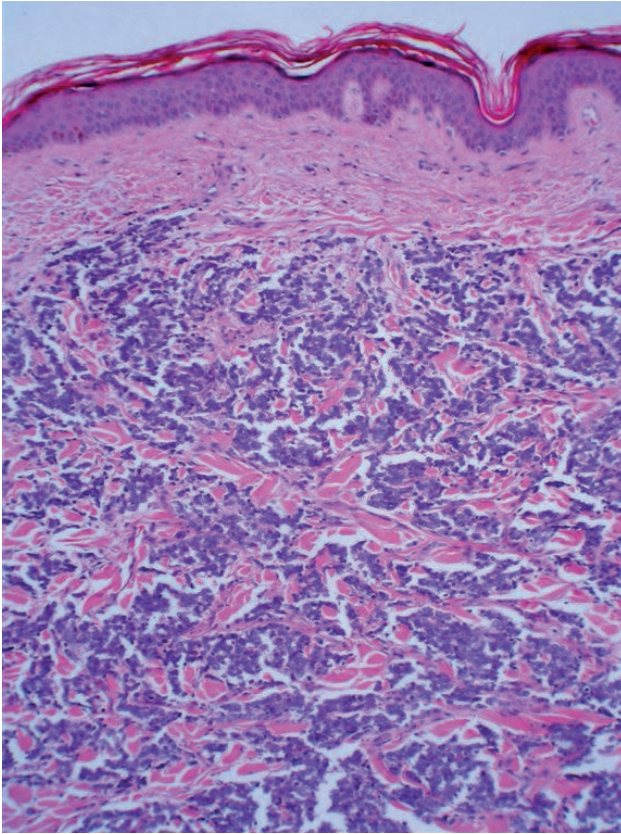
olyannyira, hogy a diagnózis felállítása gyakran csak a szövettani vizsgálat leletének kézhezvétele után történik meg, amely így jelentősen késlelteti az adekvát ellátást, ami a tumor prognózisának szempontjából igen kedvezőtlen. A klinikai tünetek pont jellegtelen voltak miatt esetenként változatosak lehetnek, közös vonás az általában igen gyorsan növekvő, néhány hét, vagy 1-3 hónap alatt markánsan progrediáló jelleg. A tumor a felszínén fénylő, változatos színű, a bőrszínűtől a livid árnyalatig terjedő képet mutat, mélysége tapintással ítéltethető meg, általában tömött, intracutan csomóként észleljük. Jellemzően soliter, nodularis megjelenésű, azonban előfordulhat plakkyszerű és ritkán az epidermist szélesen ulceráló formában is. Mérete leggyakrabban a 2 cm alatt marad (1a. és 1b. ábra).

Hisztológia: A Merkel-sejt carcinoma a dermisből ered és gyakran a subcutan zsírszövet felé terjed. Fénymikroszkóp alatt vizsgálva megkülönböztethetünk nodularis és/vagy diffúz formát, mely a malignus lymphoma hisztológiai megjelenésére hasonlít, illetve a sejtrétegek fészekbe, trabeculákba rendeződött formáját. Nagyobb nagytással kis, kék, kerek vagy ovális sejteket láthatunk, hyperchromaticus, vesicularis, basophil maggal, egyenletesen diszpergált, aprószemcsés chromatinnal, feltűnő, kicsi nucleolussal és keskeny cytoplasmával. Kiterjedt apoptózist, bőséges mitózist és lymphocyták invázióját



1. ábra

A Merkel-sejt carcinoma klinikai megjelenése átnézeti (1a.) és közeli (1b.) képen



2. ábra

A Merkel-sejt carcinoma hisztológiai megjelenése

majdnem mindig megfigyelhetünk (2. ábra). Hisztológiailag három fő típusát különböztetjük meg: intermedier, kissejtes, trabecularis típust (18), azonban ennek a klasszifikációnak nagyobb klinikai jelentősége nincsen, mert az esetek jelentős részében vegyes képpel találkozhatunk.

Az elektronmikroszkópos vizsgálat korábban kiemelt szerepet játszott az MCC felismerésében. Az elektronmikroszkópos képen láthatóak a lebonyozott magok, melyek pálcikaszerű képleteket tartalmaznak, a fénylő citoplazma, mely tartalmazza a Golgi-apparátust, illetve a riboszómákat, illetve néhol felismerhetők a desmosomák. A legfontosabb jellegzetességek, melyeket az elektronmikroszkópos kép mutat, a citoplazma hiányos, fokozatosan szűkülő megjelenése, ezen kívül az átlag 75-200 nm-es dens-core granulumok (a neuroendocrin peptidek forrása) karakterisztikusan koncentrált jelenléte a citoplazmában, valamint a paranuclearisan elhelyezkedő citoplazmatikus intermedier filamentumok (keratin és neurofilament peptidek) aggregátuma.

Az MCC diagnosztikájában, különösen más metasztatikus kissejtes carcinomától való elkülönítésében, így lymphomától, melanomától és a metasztatikus kissejtes carcinomától igen alkalmas módszer az immunhisztokémiai identifikálás.

A tumorsejtek mind epitheliális, mind idegi tulajdonsággal rendelkeznek, ugyanis a cytokeratin filamentumok (epitheliális cytokeratin (CK) 8, 18, 19, 20) és a neurofilamentumok (neurofilamentum L-, és M- polipeptidek) együttes expresszióját lehet megfigyelni.

A tumorsejtek pozitív reakciót mutatnak CAM5.2-vel, ami egy CAM5.2, antitest keverék, amely több humán cytokeratin epitoppal képes reakcióba lépni és jellegzetesen az MCC-nél és a kissejtes tüdőráknál mutat pozitívítást. A MCC-k sokkal nagyobb százalékában pozitív a cytokeratin, mint a kissejtes tüdőrák és a nem differenciált carcinoma esetén. A neurofilamentáris fehérje, amely mint paranucleáris pont jelenik meg, általában megtalálható az MCC-ben és gyakran hiányzik a bronchiális kissejtes rákból. Az MCC gyakran reagál a neuron specifikus enolázzal (NSE), mely az APUD sejtek markere is. A neuronspecifikus enoláz megtalálható az MCC-ben és a kissejtes tüdőrákban, de hiányzik a melanomából, lymphomából és a nem differenciált carcinomából. A chromogranin A/B, synaptophysin és a peripherin, melyek fontos markerek a neuroendocrin tumorok diagnosztikájában, szintén jelen vannak az MCC-ben. A tumor, különböző neuropeptideket is tartalmazhat, mint a calcitonin, bombezín, gasztrin, met-enkefalin, substance protein (SP), szomatosztatin, ACTH, VIP, neuronális sejt adhéziós molekula (NCAM) és fehérje géntermékek. Újabb bizonyítékát mutatja az MCC epitheliális differenciációjának a pozitív reakció az epitheliális membrán antigénnel és a desmoplakinnal. A CK7, amely a kissejtes tüdőrák identifikálásában játszik szerepet, valamint a TTF-1 nucleáris transzkripció faktor, mely a bronchialis eredetű kissejtes carcinomában jelenik meg, az MCC esetében negatív. A tumorsejtek, mindig negativitást mutatnak S100 fehérjére és leukocytá közös antigénre (LCA), ezáltal kizárva a melanomát és a cutan lymphomát. Az S100 fehérje, aktin, vimentin és a glial fibrillary acidic protein általában nem detektálható az MCC-ben. A bcl-2 fehérje, melynek feltételezett oncogenetikus funkciója az apoptózis blokkolása, expresszáldódik az MCC-ben, míg a p53 fehérje és a sejtadhéziós fehérje CD44 csak pár esetben található meg.

Az MCC diagnózisa legmegbízhatóbban az NSE, a chromogranin A, az epitheliális cytokeratin, és neurofilament fehérjék együttes karakterisztikus, paranucleáris előfordulásának immunhisztokémiai demonstrálásával lehetséges.

	CK20	NSE	CAM5.2	CK7	TTF-1	NFP	LCA	S100
MCC	+	+	+	-	-	+	-	-
SCLC	-	+	+	+	+	+/-	-	-
Lymphoma	-	-	-	-	-	-	+	-
Melanoma	-	+	-	-	-	-	-	+

(Magyarázat: MCC = Merkel sejt carcinoma, SCLC = kissejtes tüdőrák, CK20 = cytokeratin 20, NSE= neuron specifikus enoláz, CAM5.2 = alacsony molekulatömegű cytokeratin, CK7= cytokeratin7, TTF-1 = thyroid transzkripció faktor, NFP = neurofilamentum Fehérje, LCA = leukocytá közös antigén)

1. táblázat
Immunhisztokémiai panel

Képkalkító vizsgálatok

A primer tumor diagnosztikájában a non-invazív képkalkító vizsgálatok specificitása és szenzitivitása igen alacsony értéket mutat. Összegzett adatok szerint, MCC-s páciensek 75%-nál akiknél valamilyen képkalkító eljárást használtak a primer diagnosztika során, 2%-nál mutatott valódi pozitívítást a módszer. Ezen vizsgálati módszerek alkalmazása a differenciáldiagnosztikában kevésbé jelentős, inkább a metasztázis kimutatásában van rájuk szükség. Utóbbiak detektálására használatos az újabb képkalkító vizsgálatok közül a PET CT vizsgálat is.

Lefolyás

A MCC lokális recidívára, igen korán regionális nyirokcsomó metasztázisra és távoli metasztázis képzésére hajlamos. Recidíva a primer tumor helyén a páciensek 26-44%-nál keletkezik, az elsődleges kimetszést követő átlagosan 4 hónapon belül. A primer diagnózis időpontjában, a páciensek 12-31%-nál már megtalálható a nyirokcsomó metasztázis, a betegség lefolyása során, pedig az előfordulási arány 55-66%-ra nő. Az elsődleges tumor kezelésének megkezdése és a klinikailag észlelhető nyirokcsomó metasztázis között eltelt átlagos idő, mintegy 7-8 hónapra tehető. A nyirokcsomó metasztázissal rendelkező betegek, mintegy 11-66%-a 5 éven belül meghal(15). A tumor agresszív terjedése, távoli metasztázis képzése gyakori, mely a túlélési esélyt csökkenti, a prognózis szempontjából igen meghatározó. Bár a primer diagnózis időpontjában távoli metasztázis jelenléte a betegek 1-4%-nál van jelen, mégis minden harmadik tumoros beteg halálukában szerepet játszik. A betegek mintegy 50%-ban átlagosan 2 év elteltével távoli metasztázis diagnosztizálható, 67-74%-os mortalitási rátával (15). A leggyakoribb helyek, ahol áttéket diagnosztizálnak: cutan áttét (28%), nyirokcsomó (27%), máj (13%), tüdő (10%), csontok (10%), agy (6%). A betegség prognózisa rossz, a mortalitási ráta magasabb, mint a melanoma esetén, mintegy 25% 3 évre levetítve. A két éves túlélési esély hozzávetőleges adatok szerint 50-70% között mozog.

	Halálozási ráta (%)
MCC	25
Melanoma	20
Spinalioma	2
Basalioma	<0.01

2. táblázat

A malignus bőrtumorer halálozási mutatója(16)

Kezelés

A magas recidíva arány, a hamar megjelenő nyirokcsomó- és távoli metasztázisok a tumor igen agresszív tulajdonságát jelzik, mely már a primer diagnózis időpontjában a tumor nem kevésbé agresszív kezelését igényli.

A tumor alacsony incidenciájának köszönhetően nincsen az irodalomban fellelhető általánosan elterjedt kezelési elv. Ajánlások szerint a kezelésében cél elsőként a primer elváltozás tumormentes biztonsági zónával történő 2-3cm széles, 2cm mély sebészi kimetszése, a fej-nyak régióban pedig a Mohs-féle mikroszkóposan kontrollált sebészeti eljárás alkalmazása.

Mivel az MCC korán ad áttétet a regionális nyirokcsomókba, az őrszem nyirokcsomó biopszia (SLNB) technikájának alkalmazása segíthet az identifikálásban a fizikai vizsgálattal, illetve képkalkító eljárásokkal negatívnak véleményezett nyirokcsomó esetén is(17).

Az adjuváns radioterápia alkalmazását ajánlják a primer tumor sebészi eltávolítása után a primer elváltozásra és a nyirokcsomókra, lokális recidíva utáni postresectio esetén, regionális metasztatikussal MCC esetén és palliatív célból távoli metasztázissal, és inoperábilis primer lézióval rendelkező betegek esetén. A lokoregionális kontrolra és túlélés meghosszabbítására vonatkozólag szignifikánsan hatásosnak a > 45Gy dózissal irradiációt találtak .

A kemoterápia a legkevésbé tanulmányozott terápiás komponens az MCC esetében, jöhet az MCC bizonyítottan kemoszenzitív tumor. Különböző terápiás protokollok születtek az adjuváns terápia vonatkozásában a recidíva, metasztázis és primer inoperábilis tumorok kezelésében. Jelenlegi álláspont szerint, a kemoterápiának palliatív szerepe van az MCC kezelésében a távoli metasztázissal és progresszív betegséggel rendelkező páciensek esetében, a túlélés szempontjából szignifikáns eredményt eddig nem értek el. A leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek, a kissejtes tumorok esetén alkalmazott protokoll szerint: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid és a cisplatin.

Összegezve, jelent áttekintés célja a kórkép jelentőségének ismételt hangsúlyozása mellett a pathomechanizmus megértésében elért újabb adatok ismertetése volt. Emellett igyekeztünk, hogy ennek a ritka, korai metasztatikussal képességű, igen rossz prognózissal tumorok a differenciáldiagnosztikai problémájához a megfelelő diagnosztikai eszközök megválasztásával segítséget nyújtsunk.

IRODALOM

1. Toker, C.: Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol, (1972) 105, 107-10.
2. Tang, C. K. and C. Toker: Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. Cancer, (1978) 42, 2311-21.
3. Gould, V. E., et al.: Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. Ultrastruct Pathol, (1980) 1, 499-509.
4. Green, W. R., R. I. Linnoila, and T. J. Triche: Neuroendocrine carcinoma of skin with simultaneous cytokeratin expression. Ultrastruct Pathol, (1984) 6, 141-52.
5. Leong, A. S., et al.: Criteria for the diagnosis of primary endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). A histological, immunohistochemical and ultrastructural study of 13 cases. Pathology, (1986) 18, 393-9.
6. Feng, H., et al.: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science, (2008) 319, 1096-100.

7. *Varga, E., et al.*: Detection of Merkel cell polyomavirus DNA in Merkel cell carcinomas. *Br J Dermatol*, (2009)
8. *Miller, R. W. and C. S. Rabkin*: Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, (1999) 8, 153-8.
9. *Agelli, M. and L. X. Clegg*: Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*, (2003) 49, 832-41.
10. *Schmid, M., et al.*: p53 abnormalities are rare events in neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. An immunohistochemical and SSCP analysis. *Virchows Arch*, (1997) 430, 233-7.
11. *Lassacher, A., et al.*: p14ARF hypermethylation is common but INK4a-ARF locus or p53 mutations are rare in Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol*, (2008) 128, 1788-96.
12. *Lunder, E. J. and R. S. Stern*: Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*, (1998) 339, 1247-8.
13. *Engels, E. A., et al.*: Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*, (2002) 359, 497-8.
14. *Penn, I. and M. R. First*: Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*, (1999) 68, 1717-21.
15. *Voog, E., et al.*: Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*, (1999) 85, 2589-95.
16. *Nghiem P, M. P., Haynes H.*: Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma, in *Skin Cancer, Atlas of Clinical Oncology*, F. H. A Sober, Editor. 2001, American Cancer Society.
17. *Messina, J. L., et al.*: Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol*, (1997) 4, 389-95.

A Nékám Alapítvány 2008. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

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

2008. évi eredmény	(adatok e Ft-ban)
Összes közhasznú tevékenység bevétele:	10989
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	8337

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

Az Alapítvány kuratóriuma

A Nékám Plakett alapítása és első adományozása az MDT 80. Nagygyűlésén, 2008 december 15-én.

„Az életről az elmúlás jegyét csak az önzetlen munka törli le”

Nékám Lajos

Prof. Dr. Stephania Jablonska és Prof. Dr. Otto Braun-Falco: az első Nékám Plakett díjazottak

A Magyar Dermatológiai Társulat kiemelkedő egyénisége volt Nékám Lajos professzor úr (1868. június 4. – 1957. január 29.). Nevéhez fűződik az 1893-ban megalakult budapesti bőrgyógyászati egyetemi tanszék felvirágoztatása 1898-1939. között, amíg a Budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem Bőr- és Nemikórtani Klinikájának megbízott, majd kinevezett igazgatója, 1930-31-ben az Egyetem rektora. Megszervezi az Egyetemen az addig az urológia és belgyógyászat tematikájában megemlített hivatalos graduális bőrgyógyászati oktatást, valamint kidolgozza és bevezeti hazánkban a bőrgyógyászati szakvizsga feltételeit.

Nékám Lajos a Magyar Dermatológiai Társulat alapító elnöke, aki 1928-1939-ig vezette a Magyar Dermatológiai Társulatot. Tagja volt a világ dermatológia ügyeit összefogó 11-es bizottságnak. 1935-ben a Budapesten megrendezésre kerülő IX. World Congress of Dermatology szervezője és elnöke.

1957-ben bekövetkezett halálának 50. évfordulóján, tanszéki utódjaként és a Magyar Dermatológiai Társulat elnökéként tettem javaslatot 2007-ben a Társulat vezetősége felé, az elmúlt 50 esztendőben méltatlanul elfelejtett nemzetközi hírnő bőrgyógyász egyetemi tanár emlékére a Nékám Plakett megalapítására. A tiszta ezüstből készült plakettet nemzetközileg elismert bőrgyógyászok részére, életművük méltatásaként évente legfeljebb egy esetben adományozhatja a Magyar Dermatológiai Társulat: a Plakett a Társulat legmagasabb kitüntetése. A Társulat vezetősége a javaslatot támogatta és 2007-ben a Társulat Közgyűlése egyhangúan, ellenszavazat nélkül elfogadta. Már ezen a közgyűlésen elhangzott *Jablonska* professzor asszony és *Braun-Falco* professzor úr neve, akiknek a méltatására a cikk további részében térek ki.

2007. és 2008. években az 1. és a 2. Nékám Plakett *Stephania Jablonska* és *Otto Braun-Falco* részére készült. A Plakettet Balázs József Tamás tervei alapján Szabó Géza ötvös mester készítette.

Az MDT a két bőrgyógyász óriás és elválaszthatatlan jó barát részére Boros Attila festőművésszel megfestette a Nékám Plakett átadásának ünnepi ceremóniáját: egy fiatal *Stephania Jablonska* és egy fiatal *Otto Braun-Falco* portréja, egymás mellett, egymás felé fordulva, középen a Nékám Plakett.

Felejthetetlen volt kettejük ünnepi beszéde, *Jablonska* professzor asszony szívből jövő, rögtönzött előadása a bőrgyógyászat szépségéről, a kutatómunka fontosságáról

és jókívánságai a magyar bőrgyógyászoknak. *Braun-Falco* professzor szavait elkértük és megkaptuk, és megtalálják gondolatait ezen ünnepi, jubileumi kiadvány sorai között.

Példás életútjuk, a bőrbetegekért és a bőrbajok ellen vívott harcuk, eredményeik lelkesítsék a fiatalokat, országokon és rendszereken átívelő barátságuk pedig legyen példa mindannyiunk számára.



Stephania Jablonska professzor asszony rövid életrajza

1920. szeptember 7-én született Varsóban. Elemi- és középiskoláit Varsóban, orvosi tanulmányait a Varsói Egyetem Orvosi Karán, majd Lwów-ban végezte 1942-ben. Leningrádban, Tudományos Akadémiai Patológiai Osztályán (1946), majd a Philadelphiai Egyetem Bőrgyógyászati Osztályán (1949)-ben bőrgyógyászati és bőrpáthológiai képzésben részesült.

1950-ben lesz Dr.med.Sc., majd 1951-ben habilitált a Varsói Orvosi Egyetemen, amelynek 1954-től tanszékve-

zető egyetemi tanára, az ulicza Koszikowa-ban levő Bőrgyógyászati Klinikán.

69 PhD és 24 docentúra vezetője, 1009 tudományos publikáció szerzője vagy társszerzője (elsősorban angol nyelven). 5 kiadást ért meg szakorvosoknak írt tankönyve, 6 kiadást orvostanhallgatóknak és szakorvosoknak (4 utolsó Chorzeliski T-vel együtt). Bőrgyógyászati szövettan (T. Chorzeliskivel), 2 monographiája sclerodermáról (lengyel és angol nyelven), 3 papillomavírusokról (G. Orth-val), számos angol nyelvű monographia társszerzője. A legmagasabb citációs index 1965-2004 között a klinikai orvostudományban (10190/877) és a második legnagyobb a medicinában.

Főbb érdeklődési területei:

A papillomavírusok onkológiai potenciája és immunológiája. Autoimmun és kötőszöveti megbetegedések. Autoimmun hólyagos kórképek. Scleroderma és pseudoscleroderma. A psoriasis immunpathogenesisise.

Főbb tudományos megállapításai:

Papillomavírusok:

Prioritás: a potenciálisan oncogén HPV-k azonosítása (Pasteur Intézettel).

Az EVHPV szerepe az oncogenezisben az epidermodysplasia verruciformis modellben.

Epidermodysplasia verruciformis, mint HPV asszociált örökletes carcinoma (Robert Koch díj G. Orthval).

Scleroderma, pseudoscleroderma.

A szisztémás sclerosis különböző formái és immunológiai sajátosságai.

Elkülönítésük az atípusos és kevert kötőszöveti betegségtől Pseudoscleroderma: tryptophan és serotonin anyagcsere zavarai eosinophil fasciitisben.

Scleroderma szerű tünetek gyermekekben. A congenitalis facialis dystrophia leírása.

Az autoimmun hólyagos kórképek immunpathológiája (Beutner és Chorzeliski, USA).

A lineáris IgA dermatosis leírása felnőttben és gyermekben. A pemphigus erythematosusban az SLE szerű immunológiai leletek leírása. Az IgA pemphigus és herpetiform pemphigus leírása.

A psoriasis immunpathogenesisise (S. Majewskivel). A potenciálisan oncogén EVHPV: az immunpathogenesisiben és psoriasisban játszott szerepe.

39 bőrgyógyászati és 8 nem bőrgyógyászati társaság tiszteletbeli tagja, az MDT 1969-ben választotta tiszteletbeli tagjának.

A Német Leopoldina (1964), a Belga Királyi Tudományos Akadémia (1986) és a Lengyel Tudományos Akadémia Immunológiai bizottságának tagja (1962-1982). A Lengyel Bőrgyógyászati Társulat elnöke (1962-82, 1987-1995), jelenleg tiszteletbeli elnöke.

Számos nemzetközi díjai közül: Marchionini aranymedál (1992), EADV díj (1991), Katrl Herxheimer Medál (1999), Erch Hoffmann Díj (Bonn, 1999), az Osztrák Bőrgyógyászati Társaság Nagydíja (Bécs, 1999), Otto-Braun-Falco Medál (2007), EADV Tudományos Haladás Díja (2007).



Otto Braun-Falco (Dr. med. Dr.hc. mult.) professzor rövid életrajza

1922 április 25-én, Saarbrückenben született. Felesége (1951) Sissy Golling, fiuk Markus.

A Münster/Westfáliai Egyetemen (1942-43) és Mainzban (1946-48) tanult, közben háborús szolgálatot teljesít és hadifogságba kerül. A Johannes-Guttenberg Egyetemen, Mainzban szerzi meg 1948-ban a diplomáját, itt lesz szakorvos 1949-ben, majd habilitál 1954-ben az Egyetem Bőrgyógyászati klinikáján. 1955-ben főorvos, majd 1960-ban professzori kinevezést kap. 1961-ben hívják meg Marburgba, a Philipps Egyetem Bőrgyógyászati és Venerológiai Tanszékének élére. 1964-ben hívják a Kölni és a Heidelbergi Egyetemre, de csak 1966-ban hagyja el Marburgot, hogy átvegye a Ludwig Maximilian Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájának vezetését Münchenben, ahol 1987-ig tanszékvezető egyetemi tanár.

Később hívják Bécsbe és Zürichbe, de Münchenben marad, ahonnan 1991-ben megy nyugdíjba.

Tiszteletbeli doktor a Genti, Marburgi, Berlini Humboldt Egyetemeken, valamint Liege-ben, és a Comenius Egyetemen, Bratislavában. A Bajor Szolgálati Érdemérem, Szociális Munkáért Bajor Érdemkereszt, a Felkelő Nap Arany Csíktól Szalagja (Japán), Német Köztársaság Nagy Szolgálati Érdemkeresztje (1993).

Számos tudományos elismerése közül: Hebra Aranymedál (1970), Marchionini Aranymedál (1982), Stephen Rothman Aranymedál (SID, 1986), Herxheimer Medál (1990), EADV Díj, ESDR díj (1996), ILDS díj 2001, valamint számos érdemérmét szerzett.

36 bőrgyógyászati társaság tiszteletbeli tagja, 1968-tól az MDT-nek is.

1967-82 között tagja és elnöke az International Committee of Dermatology (ICD)-nak. A Müncheneri Bőrgyógyászati Társaság első elnöke, az ILDS elnöke (1977-1982). Az ESDR alapító tagja (1970) és elnöke (1972-73). 1982-85 között a Német Bőrgyógyászati Társaság (DDG) elnöke. A XVI. Bőrgyógyászati Világkongresszus elnöke (Tokyo, Japán), tiszteletbeli elnöke a XVII. Világkongresszusnak (Berlin), 1990-95 között a Német Tudományos Akadémia Leopoldina elnökhelyettese. A X. EADV kongresszus tiszteletbeli elnöke (2001).

Tudományos munkássága a bőr ultrastrukturális vizsgálataival kezdődött, és a psoriasisra át a klinikai dermatológia szinte minden területére kiterjedt. Szinte mindannyiunk bőrgyógyászati alapkönyve, a „Braun-Falco”, melynek utolsó, 5. kiadását először itt, Budapesten vehet-

te kezébe a névadó szerző, mely ezen kötetben először ténylegesen felvette *Braun-Falco* professzor úr nevét.

Braun-Falco professzor úr beszédét, melyet a Nagygyűlésen a Nékám Plakett átvételekor tartott, teljes terjedelmében közöljük.

Tisztelettel köszönjük mindkettőjüket.

Álljanak itt az emlékezés végén *Nékám Lajos* szavai:

„Olyan a szellemünk, hogy egyedül a kultúrától, de csak az igazi kultúrától, nem hiúságunk vagy ábrándjaink kultiválásától várhatunk támogatást.”

Kárpáti Sarolta
az MDT elnöke 2007-2008-ban



Dr. Marcus Braun-Falco, Prof. Dr. Kárpáti Sarolta, Prof. Dr. Stephanie Jablonska, Prof. Dr. Otto Braun-Falco



Nékám Plakett

Verleihung des Lajos Nékám – Preises der Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft am 13. Dezember 2008 in Budapest/Ungarn

Hochverehrte Frau Präsidentin der Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft, Liebe Frau Kárpáti,
Hochverehrte Spektabilität der Medizinischen Fakultät der Semmelweis-Universität, Sehr verehrte liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Gäste und liebe Freunde,

ich bin überwältigt von dem heutigen Vormittag. Mir fehlen die rechten Worte des Dankes für diese große akademische Ehrung, welche mir die Ungarischen Dermatologen durch die Verleihung des neugeschaffenen Lajos Nékám-Preises zuteil werden lassen.

Wie kann ich meinen Dank am besten zum Ausdruck bringen? Ich meine primär mit einem Gedenken an den großen ungarischen Dermatologen, Professor Lajos Nékám, Gründer der Ungarischen Dermatologie seit 1928 sowie 1. Präsident der Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft. Vor kurzer Zeit wurde er von Dermatohistorikern (Crissey, Parish und Holubar) auch als ‚Multilingualer World Traveler‘ bezeichnet. In der Tat war Professor Nékám durch exakte klinische Beobachtungen und Forschungen weltbekannt, auch nach seinen Gastaufenthalten in Wien bei Kaposi, in Berlin bei Lesser und Virchow, in Paris bei Besnier und Brocq sowie in London bei Hutchinson und Crocker, und in Hamburg bei Paul Gerson Unna. Er hatte also bereits weitweite Kontakte und Erfahrungen, als er gewählt wurde, im Jahre 1935 mit Beginn unheilvoller politischer Entwicklungen den 9. Weltkongress für Dermatologie in Budapest auszurichten, jenen Weltkongress, der allein durch das siebenbändige „Corpus Iconum Morborum Cutaneorum“ einen meilensteinartigen dermatologischen Eindruck hinterlassen hat. In über 40 Jahren hatte er die Gelegenheit wahrgenommen, in Klinik, Forschung und akademischer Lehre tätig zu sein und hat diese schicksalhaften Angebote in seiner Heimat auch international genutzt. So konnte er Studien im Ausland durchführen, wie in Italien, Russland, Spanien und in anderen Ländern. Frühzeitig hatte er erkannt, dass es wichtig ist, sich möglichst umfassend auszubilden, fortzubilden und naturwissenschaftliche Denkweisen und Labormethoden kennen zu lernen, um Erkenntnisfortschritte in der Dermatologie zu erreichen.

Sehr verehrte Kolleginnen und Kollegen,
in meinem akademischen Berufsleben darf ich heute auch auf viele stimulierende Beziehungen zwischen ungarischen und deutschen Dermatologen verweisen, und dabei erinnern an das akademische Motto meines Amtvorgängers in München, Professor Alfred Marchionini, der

nach dem schrecklichen 2. Weltkrieg, sowohl in seiner Tätigkeit als Lehrstuhlinhaber für Dermatologie und Klinikdirektor, aber auch als Rektor der Ludwig-Maximilians-Universität in München, stets den Grundsatz vertrat: **„Durch Wissenschaft und Forschung zur Freundschaft über Grenzen“**.

Wie Sie Alle wissen werden, wurde *Istvan Rothman* von *Lajos Nékám* die wichtige Funktion des Generalsekretärs für den dermatologischen Weltkongress 1935 in Budapest übertragen, bevor er dann bald nach den USA und speziell nach Chicago ausgewandert ist. Ich traf *Stephen Rothman* (1958) auf einem der hochgeschätzten „Montagna-Symposien für Hautbiologie“ in Providence/Rhode Island und hatte die große Ehre und Freude, ihn im Anschluss an seiner Wirkungsstätte in Chicago zu besuchen: Damals bot er mir sogar eine Forschungsstelle an. Durch seine faszinierende und faktenreiche Monographie **„Physiology and Biochemistry of the Skin“** – verlegt von der University of Chicago Press, hat *Stephen Rothman* bereits 1954 das Tor zur Experimentellen Dermatologie in Amerika welt aufgestoßen.

Lebhaft erinnere ich mich auch an den Ungarischen Dermatologenkongress „*cum participatione internationali*“ 1965 in Budapest, der von Professor F. Földvári mit seinen Mitarbeitern vorzüglich gestaltet wurde und ein absolutes „Highlight“ für einen jungen Dermatologen wie mich gewesen ist. Hier konnte man einen hervorragenden Internationalen Dermatologenkongress mit großartiger Präsentation erleben, der durch seine internationale Ausstrahlung viele Kolleginnen und Kollegen aus Europa in Budapest zusammenführte. Einige Kollegen wie die Professoren Spartacus Lapière aus Belgien, Josef (Seep) Tapeiner aus Wien, Heinz-Egon Kleine-Natrop aus Dresden und Karl Linser aus Berlin, damals DDR, Alois Memmesheimer aus Essen, Professor Putkonen aus Finnland, Frau Professor Stefania Jablonska aus Warschau sowie Professor Robert Dégos aus Paris waren zugegen und trugen durch wertvolle Diskussionsbeiträge zum ungewöhnlichen Erfolg dieser Dermatologen-Tagung bei, die mir heute noch als Maßstab für klinische Morphologie in lebhafter Erinnerung verblieben ist.

Es war mir stets eine große Freude, Kollegen aus Ungarn an der Münchener Klinik als Gäste oder Besucher zu erleben, darunter Professor László Török aus Kecskemét, Professor Lajos Kemény und Sándor Marghescu, der mich als hervorragender Kliniker von Marburg nach München begleitet hat, bevor er nach Hannover berufen wurde, und viele andere Gäste und Forscher, die für einige Zeit bei uns tätig waren. Unter ihnen denke ich vor

allen Dingen an Ihre jetzige Präsidentin, Frau Professor *Sarolta Kárpáti*, welche technisch höchst schwierige Methoden der Immunelektronenmikroskopie benutzt hat, um neue Erkenntnisse bei blasenbildenden Dermatosen und besonders bei Dermatitis herpetiformis zu gewinnen. Heute ist sie durch ihre diesbezüglichen Arbeiten weltbekannt und hochgeschätzt!

Kollegen aus Ungarn an der Münchener Klinik, welche freundschaftliche Beziehungen zu deutschen dermatologischen Ärzten gefunden haben, machten es mir möglich, durch wiederholte Besuche in Budapest freundschaftliche Verbindungen mit ungarischen Kollegen erleben und vertiefen zu dürfen, so mit den Professoren *Miklós Simon*, *Lajos Szodoray*, Professor *Rácz*, welcher letzterer mit Professor *Pastinsky* das großartige Handbuch über „Hautveränderungen bei inneren Erkrankungen“ verfasst hat. Auch den Vorgänger von Frau *Kárpáti*, Professor *Horváth*, haben wir wiederholt getroffen und manche von ihnen werden sich an die 5. Braun-Falco-Alumni-Vorlesung 2000 in Budapest erinnern, welche von *Johannes Ring* initiiert und in der Universitäts-Hautklinik dankenswerterweise von Professor *Horváth* realisiert wurde und viele freundschaftliche Verbindungen vertiefen ließ.

Schließen möchte ich mit von mir wiederholt zitierten Worten von *Oscar Gans*, dem früheren Ordinarius in Frankfurt, welcher bereits 1951 auf dem 2. Fortbildungskurs für praktische Dermatologie und Venerologie in München mahnend festgestellt hat: „**Dermatologie wird Morphologie sein oder wird nicht sein!**“. Dieser Aufruf hat gewiss heute noch Priorität und wurde auch in Ungarn offenbar stets beachtet. Ohne subtile makroskopische und

mikroskopische Morphologie kann Dermatologie nicht gelehrt oder erlernt werden. Freilich genügt auch dies allein heute nicht mehr. Die letzten 50 Jahre haben gezeigt, dass die Forschung unter Einsatz naturwissenschaftlicher Methoden und Techniken wie der Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie, Mikrobiologie, Molekularbiologie und Molekulargenetik und anderes notwendig sind, um neue Erkenntnisse über die Ätiopathogenese von Hauterkrankungen zu gewinnen, um unsere Patienten besser behandeln zu können.

Diese zeitgemäße Dermatologie vertritt auch Ihre Präsidentin, Frau Professor *Sarolta Kárpáti*.

Last but not least, freue ich mich ganz besonders, dass auch die „Grande Dame de Dermatologie“, Frau Professor *Stefania Jablonska* aus Warschau heute die großartige Né-kám-Ehrung erfährt, haben wir Beide doch seit 1956 auf nationaler und internationaler Ebene viel gemeinsam für die Dermatologie erwirken können, gewiss unter zeitweise schwierigeren Umständen. Herzlichen Glückwunsch Stefania!

Meine sehr verehrten Damen und Herren, der heutige Tag wird mir als akademischer Festtag für immer in meinem Gedächtnis verbleiben. Ich danke Ihnen für Ihre außerordentliche Ehrung und die große Freude, die ich mit diesem neu geschaffenen Preis erfahren darf.

Der Ungarischen Gesellschaft für Dermatologie und ihren Mitgliedern wünsche ich eine erfolgreiche Zukunft.

Vivat, crescat et floreat dermatologia ungarica!

Ihr *Otto Braun-Falco*
München

MDT Pályázat és Támogatás Előkészítő Bizottság Szabályzata

A Bizottság tagjai voltak 2008. év folyamán, akiket a Vezetőség a 2009. évre meghosszabbított megbízatásukban.

A tagok:

Prof. Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna,
Dr. Szegedi Andrea,
Dr. Wikonkál Norbert

Az éves keretösszeg az MDT aktuális helyzetétől függően évente kerül megállapításra, amelyet az MDT Elnök, Főtitkára és Pénztárosa terjeszt elő a Vezetőség felé, ez az összeg 2009. során évi 1.000000,00 azaz egymillió forint lesz.

A támogatásra csak az MDT tagdíjhátralékkal nem rendelkező tagjai pályázhatnak.

Az elbírálásnál két kategóriát határoznánk meg egyrészt csoportok, másrészt egyén pályázók számára. Ez első kategóriában nemzetközi szervezetek éves tagdíjai lennének pályázhatóak olyan tagtársaink számára, akik ezen szervezetek éves konferenciáin rendszeresen jelen vannak, illetve tudományos aktivitást mutatnak az adott szervezetben. Külön súllyal esik a latba az adott szervezet választmányában, vezetőségében betöltött szerep. Természetesen az MDT Elnöksége és Vezetősége mindent megtesz, hogy a tagdíjak befizetésére (ESDR és EADV) egyéb pályázati forrásokból is megfelelő összegek rendelkezésre álljanak.

A másik kategóriában egyéni pályázók támogatás kéréseit várjuk konferencia részvétel támogatására, akár regisztrációs díj, akár utazási költségek átvállalására. A támogatás feltétele az adott rendezvényen való aktív részvétel, legalább poszter prezentálásával. Bejelentett, ill. meghívott előadás a poszter prezentációjával szemben előnyt élvez. Természetesen ilyen jellegű támogatás csak olyan esetekben igényelhető az MDT-től, ha a résztvevő azt a konferencia szervezőitől, ill. egyéb forrásból nem tudja fedezni.

Egy évben egy pályázó egy adott témával csak egy alkalommal pályázhat, más témával azonban ismételt nyújthat be pályázatot. Javaslatunk szerint előnyt élveznek a korábban támogatásban nem részesülő személyek.

A pályázatok benyújtása folyamatos, annak benyújtása az MDT mindenkor Főtitkárához történik. A Főtitkár továbbítja az MDT Pályázat és Támogatás Előkészítő Bizottság tagjaihoz, akik gondoskodnak a pályázatok elbírálásának megszervezéséről.

A döntést a Bizottság javaslatával a Vezetőség hozza, amiről a pályázókat a Főtitkár értesíti.

A sikeresen pályázó MDT tag a konferencián prezentált anyagából közleményt jelentet meg az MDT hivatalos lapjában, a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében.

Dr. Wikonkál Norbert
a Bizottság képviselőjében

Melléklet:

Javasolt pontrendszer:

Prezentáció jellege:	
Meghívott előadás:	5 pont
Előadás:	3 pont
Poszter:	1 pont

Pályázó életkora:

35 év alatt:	1 pont
---------------------	---------------

Adott évben már kapott támogatást:

- 3 pont

Előző évben kapott támogatás:

- 2 pont

Szemle cikk:

A pályázat, vagy az azt megelőző 3 évben:
+1 pont

A pályázatokat a legmagasabb pontszámot elért pályázók nyernék el.

Megjegyzés:

Az idei évre megállapított összeget, 1 millió Ft-ot a Vezetőség az idei évben az ESDR 2009 konferencián résztvevők támogatására kívánja felhasználni.

Beszámoló az MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport 2007-2008 évi munkájáról

Elnök: Dr. Temesvári Erzsébet *egyetemi tanár*,
Titkár: Dr. Kohánka Valéria *főorvos* – Dr. Jurcsik Ágnes *főorvos*

A Munkacsoport taglétszáma 72.

Évi ülések: 2007. november 30.
2008. november 28.

1.) A munkacsoport 2007-2008. évben multicentrikus vizsgálatot végzett az Európai Kontakt Dermatitis Munkacsoport által ajánlott új kontakt allergének hazai gyakoriságának felmérésére (epoxy gyanta, budesonid, tixocortol pivalat, methyldibromoglutarnitril).

A munkacsoport felmérése szerint fenti allergének gyakoriságát figyelembe véve javasolta fenti anyagokat a hazai allergén sorokba beilleszteni, így 2008-tól ezen allergének rutin vizsgálatának bevezetésével a magyar sor az EU allergénjeit is tartalmazza.

A vizsgálatok adatait és a konzekvenciáit a 2008. évi munkacsoport ülésen vitatták meg.

A munkacsoport üléséről összefoglaló beszámoló a *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2008. évi és a 2009. évi első számában jelent meg.

A multicentrikus vizsgálat feldolgozása megtörtént, közlés folyamatban.

2.) További új kontakt allergénként a Fragrance mix II. illatanyag tesztelése is 2007-től vizsgált. 2009. januártól – hazai – multicentrikus vizsgálata megtervezett. A vizsgálatok 6 centrumban, 100-100 beteg tesztelésével történnek. Vizsgálati időszak: 2009. április 1-től 2010. április 15-ig.

3.) A munkacsoport ülésein a fentiekben túl az alábbi témakörök megbeszélése történt meg:

- atópiás dermatitis-kontakt szenzibilizáció
- foglalkozási bőrbetegségek-kártalanítás 2007
- élelmiszer additívumok kontakt tesztelése
- kontakt irritatív dermatitis diagnosztikája
- nikkel kontakt szenzibilizáció új lehetősége /különös tekintettel az új implantátumokra
- epicutan próbák tesztelési lehetőségei bőrgyógyászati szakrendeléseken
- epicutan próbák leolvasásának új metodikai előírásai

Következő elnök és főtítkár választás:

2009. novemberi ülésen esedékes.

Budapest, 2008. 12. 11.

Dr. Temesvári Erzsébet
egyetemi tanár
munkacsoport vezető

Az MDT Onkodermatológiai Szekció beszámolója

Az elmúlt 2 évben a dermatoonkológiai szekció munkája nagyrészt a prevenció tevékenység köré csoportosult. 2007-ben és 2008-ban is megszerveztük az Országos Melanoma Napot. Országsszerte 107 bőrgyógyász 56 centrumban dolgozott és közel 6000 önkéntes résztvevője volt a rendezvényeknek. Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet minden kedves Kollégának és Kollégának és a résztvevő asszisztenseknek is a szabadidejükben végzett igen kemény munkáért. Szekciónk tagjai a Melanoma Napon kívül is igen aktívak voltak a bőrdaganatok prevenciója tekintetében. Számos helyen szerveztek a szokásos strandszűrések mellett intézményekben is bőrdaganatokkal és anyajegyekkel kapcsolatos tanácsadásokat.

2007. szeptember 28-án a Melanoma Napot értékelő tudományos ülést rendeztük meg, melynek keretén belül tisztújító szekcióülést is tartottunk.

2007. november 8-10-én, a Magyar Onkológusok Társasága XXVII. Kongresszusa keretén belül, majd 2008. november 6-8-án a Magyar Klinikai Onkológus Társaság V. Kongresszusán rendeztünk sikeres Onkodermatológiai témájú szakmai programot, mely nagy elismerést váltott ki a társszakmák részéről.

Ez évben az Euromelanoma programhoz csatlakozva, 2009. május 11-én rendezzük meg a már „szokásossá” vált Melanoma Napot.

Szekciónk 2007. szeptember 28-án választott elnököt. Idén esedékes a tisztújítás. Mivel a döntést megelőzően volt nálunk a választás, így titkár kinevezésére nem került sor.

Szeged, 2009. 03. 30.

Dr. Oláh Judit
szekció elnök

Experimentális Dermatológia Szekció Beszámoló, 2007-2008.

ESDR évente rendezett konferenciáin. Legutóbb a Japánban rendezett összevont amerikai, japán és európai kutatóbőrgyógyászati konferencián 15 aktív magyar résztvevő volt. A szekció folyamatosan megújul, örömteli a sok fiatal részvétele.

Nagy örömünkre szolgált, hogy az ESDR vezetőségi taggá választotta 2004-ben dr. Kárpáti Sarolta professzor asszonyt. Részben az ő és az általa vezetett klinika, részben a magyar experimentális dermatológia nemzetközi sikerének, ismertségének köszönhető, hogy az idei ESDR Konferencia Budapesten lesz. Bízunk benne, hogy a kon-

ferencia jól sikerül, ami tovább erősíti az Experimentális Szekció tagjainak lelkesedését.

Az elnöki és főtítkári funkciók újraválasztására is sort kerítünk hamarosan, a jelenlegi elnök és titkár a szekció megalakulása óta funkcióban van, ezt orvosolni fogjuk.

Szeged, 2009. április 1.

Dr. Bata Zsuzsanna
szekció elnök

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2009

ESDR Budapest

Helyszín: Semmelweis Egyetem,
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.
Időpont: 2009. szeptember 9-12.
Szervező: ESDR Office
Információ: Sipos Alice
MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda
Tel.: 1/311-6687
esdrbudapest2009@motesz.hu
www.esdr.org, www.motesz.hu

IV. Magyar Gyermekbőrgyógyászati Vándorgyűlés

Helyszín: Tengelic
Időpont: 2009. szeptember 25-26.
Szervező: Dr. Harangi Ferenc
Információ: Tolna Megyei Önkormányzat
Balassa János Kórháza, Gyermekosztály
7100 Szekszárd, Béri Balogh Á. u. 5-7.
Tel.: 74/501-607
e-mail: harangi.ferenc@tmkorhaz.hu

18. EADV Congress

Helyszín: Berlin, Germany
Időpont: 2009. október 7-11
Információ: www.eadv.org

István Kórház – Tanfolyam

Helyszín: Budapest
Időpont: 2009. november 13.
Szervező: Prof. Dr. Daróczy Judit
Információ: daroczy@istvankorhaz.hu
Tel.: 1/280-13-68

III. Debreceni Bőrgyógyászati Napok

Helyszín: Kölcsey Központ,
4026 Debrecen, Hunyadi út 1-3
Időpont: 2009. november 19-21.
Szervező: Prof. Dr. Remenyik Éva
Információ: Debreceni Egyetem OEC,
Bőrgyógyászati Klinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Tel.: 52 442-204
dermatologia@dote.hu; remenyik@dote.hu
www.dermatology.dote.hu

Magyar STD Társaság XIV. Nagygyűlése – Venerológiai Továbbképző Tanfolyam

Helyszín: Budapest
Időpont: 2009. november 26-28.
Szervező: Magyar STD Társaság,
dr. Várkonyi Viktória, dr. Tisza Tímea
Információ: Bagdi Károly,
Convention Budapest Kft,
kbagdi@convention.hu,
www.convention.hu

Magyar Dermatológiai Társulat 82. Nagygyűlése / Dermatopharma kiállítás

Helyszín: Budapest
Időpont: 2009. december 10-12.
Szervező: Prof. Dr. Kemény Lajos
Információ: SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 6.
office@derma.hu
www.derma.hu

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