

4. ábra

Noduláris melanoma fényképe (A),
18 Mhz felbontású ultrahang képe (B),
vascularizáció vizsgálata (C)

Melanoma malignum in vivo mélységi terjedésének meghatározása nagyfelbontású ultrahanggal (18-, 22 Mhz)

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR., LENGYEL ZSUZSANNA DR.,
FERENCZ JUDIT DR., KÁLMÁN ENDRE DR., BATTYÁNI ZITA DR.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2012

ASZGY2012 - 75th anniversary of Albert Szent-Györgyi's Nobel Prize Award

Rendezvény kezdete: 2012. 03. 22.

Rendezvény vége: 2012. 03. 25.

Helyszín: Magyarország, 6722 Szeged, Ady tér 10., SZTE JATIK

Tudományos információ: Hegyi Péter

SZTE ÁOK, 6720 Szeged, Tisza L. krt. 109.

E-Mail: 75office@med.u-szeged.hu

<http://www.szentgyorgyi75.com/>

DE OEC Bőrgyógyászati Klinika tudományos beszámolója

Rendezvény kezdete: 2012.03.26.

Rendezvény vége: 2012.03.26.

Helyszín: Magyarország, Debrecen, DAB Székház

Információ: Prof. Dr. Remenyik Éva,

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,

DE OEC Bőrgyógyászati Klinika

dermatologia@dote.hu

I. Interdiszciplináris Magánorvosi Fórum 2012

Rendezvény kezdete: 2012.03.29.

Rendezvény vége: 2012.04.01.

Helyszín: Magyarország, Siófok, Hotel Azúr

Információ: Dr. Kovács János, Globomed Kft.

globomed@gmail.com

MAKIT XL. Kongresszusa

Rendezvény kezdete: 2012.05.17.

Rendezvény vége: 2012.05.19.

Helyszín: Magyarország, 8220 Balatonalmádi,

Bajcsy-Zsilinszky u. 14.,

Ramada Hotel & Resort Lake Balaton

Információ: Ritter Andrea, Chemol Travel Utazási Iroda

incoming@chemoltravel.hu

Magyar Dermatológiai Társulat Kozmetológiai Kongresszus, Rezidens Továbbképzés, Német-Magyar Bőrgyógyász Találkozó

Rendezvény kezdete: 2012. 06. 28.

Rendezvény vége: 2012. 06. 30.

Helyszín: Siófok, Hotel Azúr

Információ: Convention Budapest Kft., Papp Zsombor,

zspapp@convention.hu

EADV Training Course - Acne & Rosacea

Rendezvény kezdete: 2012.09.28.

Rendezvény vége: 2012.09.29.

Helyszín: Magyarország, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,

DE OEC Bőrgyógyászati Klinika

Információ: Prof. Dr. Remenyik Éva,

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,

DE OEC Bőrgyógyászati Klinika

dermatologia@dote.hu

Magyar STD Társaság XVII. Nagygyűlése, VI. Venerológiai Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény kezdete: 2012.11.15.

Rendezvény vége: 2012.11.17.

Helyszín: Magyarország, Budapest

Információ: Dr. Tisza Tímea,

Körúti Orvosi Centrum, Budapest

Magyar Dermatológiai Társulat 85. Nagygyűlése és XI. Dermato-Pharma Szakkiállítás

Rendezvény kezdete: 2012.12.06.

Rendezvény vége: 2012.12.08.

Helyszín: Magyarország, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., NET épülete (Nagyvárad téri Elméleti Tömb)

Információ: Convention Budapest Kft., Papp Zsombor

The 10th AMWC 2012

Rendezvény kezdete: 2012.03.29.

Rendezvény vége: 2012.03.31.

Helyszín: Monaco, Monte Carlo

Információ:

<http://www.euromedicom.com/amwc-2012/index.html>

11th Congress of European Society for Pediatric Dermatology

Rendezvény kezdete: 2012.05.16.

Rendezvény vége: 2012.05.19.

Helyszín: Törökország, Isztambul

Információ: www.espd2012.org

9th EADV Spring Symposium

Rendezvény kezdete: 2012.06.06.

Rendezvény vége: 2012.06.10.

Helyszín: Olaszország, Verona

Információ: www.eadv.org

18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology

Rendezvény kezdete: 2012.06.11.

Rendezvény vége: 2012.06.15.

Helyszín: Németország, Berlin

Információ: www.isham2012.org

67th Congress of the Brazilian Society of Dermatology

Rendezvény kezdete: 2012.09.01.

Rendezvény vége: 2012.09.04.

Helyszín: Brazília, Rio de Janeiro

Információ: <http://www.dermato2012.com.br/>

European Congress of Immunology 2012

Rendezvény kezdete: 2012.09.05.

Rendezvény vége: 2012.09.08.

Helyszín: Skócia, Glasgow

Információ: www.eci-glasgow2012.com

21st EADV Congress

Rendezvény kezdete: 2012.09.06.

Rendezvény vége: 2012.09.09.

Helyszín: Lettország, Riga

Információ: www.eadv.org

42nd Annual ESDR Meeting

Rendezvény kezdete: 2012.09.19.

Rendezvény vége: 2012.09.22.

Információ: www.esdr.org

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Szerkesztő:

Ablonczy Éva dr.

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-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.	Vasas Livia dr.
Várkonyi Viktória dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

88. évf. 2012. 1. szám

<i>Schneider Imre dr.:</i> Száz éve született Gróf Pál professzor	3
<i>Bebes Attila, Nagy Tünde dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr., Dobozy Attila dr., Széll Márta dr.:</i> Az ABCG2 fehérje specifikus gátlásával növelhető a fotodinámiai terápia hatékonysága	5
<i>Csernus Adriána Evelin dr., Lengyel Zsuzsanna dr., Ferencz Judit dr., Battyáni István dr., Kálmán Endre dr., Battyáni Zita dr.:</i> Melanoma malignum in vivo mélységi terjedésének meghatározása nagyfelbontású ultrahanggal (18-, 22 Mhz)	11
<i>Németh Zsolt dr., Holló Péter dr., Pónyai Györgyi dr., Barabás József dr., Bogdán Sándor dr.:</i> Cheilitisek differenciál-diagnosztikája	19
<i>Máthé Miklós dr., Pónyai Katinka dr., Ostorházi Eszter dr., Harmos Ferenc dr., Erős Nóra dr., Hársing Judit dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> Tinea incognita, mint differenciáldiagnosztikai probléma a bőrgyógyászatban	27
<i>Kemény Lajos dr.:</i> In memoriam Szabad Gábor	32
Könyvismertetés	34

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

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	L. Vasas PhD
V. Várkonyi MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 88. N° 1. 2012.

Imre Schneider:

Professor Pál Gróf was born 100 years ago3

Attila Bebes, Tünde Nagy, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény, Attila Dobozy, Márta Széll:

Specific inhibition of ABCG2 transporter could improve the efficacy of photodynamic therapy5

Adriána Evelin Csernus, Zsuzsanna Lengyel, Judit Ferencz, István Battyáni, Endre Kálmán, Zita Battyáni:

High-resolution ultrasound (18-,22 Mhz) use in the measurement of in vivo thickness of melanoma malignum11

Zsolt Németh, Péter Holló, Györgyi Pónyai, József Barabás, Sándor Bogdán:

The differential diagnosis of cheilitis19

Miklós Máthé, Katinka Pónyai, Eszter Ostorházi, Ferenc Harnos, Nóra Erős, Judit Hársing, Sarolta Kárpáti:

Tinea incognita: adifferential diagnostic problem of dermatology27

Lajos Kemény:

In memoriam Gábor Szabad32

Book reviews34

Száz éve született Gróf Pál professzor (1912-2012)



„Multa docet duris urgens in rebus egestas” (Vergilius)
(Sok mindenre tanít meg nehéz helyzetben az ínség)

Gróf Pál dr. 1912. január 15-én született Marosvásárhelyen unitárius lelkész családban szülei második gyermekeként. Tanulmányait az első világháború okozta gazdasági nehézség, majd az ezt követő nyomasztó politikai körülmények között szülővárosában kezdte és később a kibontakozás útjait keresve Budapestre került és a X. kerületi Mádi utcai Zrínyi Miklós gimnáziumban érettségizett. A gazdasági válság okozta nehéz körülmények között ösztöndíjak támogatása mellett 1930-ban iratkozott be a Pázmány Péter Tudományegyetem orvosi fakultására, majd 1934-ben Pécsen az orvoskaron folytatta tanulmányait, ahol végbizonyítványt nyert. A mindennapi gond és bizonytalanság sok éven át volt útítársa.

1935-től kezdve több alkalommal teljesített katonai szolgálatot. Már 1934. szeptemberében demonstrátorként az élettani intézetben kezdett dolgozni. 1936-tól 1940. december 31-ig az *Ángyán János prof.* vezette belgyógyászati klinikán volt állásban. Itt a klinika laboratóriumát vezető *Jendrassik Lóránd* magántanár beosztottjaként dolgozott. *Jendrassik Lóránd* 1938-ban írta le a róla elne-

vezett és a kiterjedten idézett bilirubin meghatározási módszereket a testnedvekben (Verfahren zur photometrischen Bestimmung des Bilirubins im Harn. *Biochem. Zschr.* 296,71-79, 1938; Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Bilirubins. *Biochem. Zschr.* 297, 81-89, 1938) és mindkét cikkben *Gróf Pál dr.* társszerzőként szerepelt.

1941. februárjától a kolozsvári egyetem élettani intézetének gyakornoka, majd 1941. december 1-én került a pécsi egyetem *Melczer Miklós* professzor igazgatása alatt álló bőrgyógyászati klinikára. 1945 májusától 1946 júniusáig angol hadifogságban volt.

A klinikára visszatérve a rutin osztályos, ambuláns munkát végezte és amellet a tudományos munka iránt is érdeklődött. A bőr-, nemibeteg és kozmetológiai szakvizsgát 1949-ben szerezte meg.

Gróf Pál dr. az 1940-es évek elején a hízósejtekkel, hisztamin anyagcserével, majd a reticuloendothel rendszerrel kezdett foglalkozni. Ebben a témában több közleménye jelent meg. A MTA Tudományos Minősítő Bizottsága 1959-ben a „Vegyí és hőingerek hatása a bőr histamin tartalmá-

ra” című sikeresen megvédett értekezése alapján az orvostudományok kandidátusává nyilvánította. Közleményei magyar német, angol és francia nyelvű lapokban jelentek meg. A Magyar Dermatológiai Társulat (MDT) egyik munkáját 1949-ben külön díjazta és 1953-ban a MTA a kísérleti munkáját első helyezéssel jutalmazta.

1962-ben „Kiváló orvos” kitüntetésben részesült. Több helyen volt tanulmányúton: 1957-58-ban a Szovjetunióban, majd 1961-ben az Eü. Minisztérium kiküldötteként a berlini Bőrgyógyászati Kongresszuson (Dermatologische Gesellschaft an der Charité) vett részt. 1962-ben Szófiában a Balneo-, és Klimaterápiás Dermatológiai kongresszus, 1965-ben pedig Drezdában az Allergológiai Kongresszus meghívott vendége volt. 1966-ban ezenkívül három hónapos WHO tanulmányúton volt Svájcban, ahol az égéskezeléssel kapcsolatos módszereket, ill. az immunbiológiai laboratóriumi metodikákat tanulmányozta. 1957- szeptember 1.-től 1961. január 1.-ig rektorhelyettes volt.

Melczer Miklós professzor nyugállományba vonulása után a klinika mb. vezetője, majd néhány év után annak tanszékvezető egyetemi tanára lett. Nagy lendülettel vett részt a klinika laboratóriumainak fejlesztésében, alapterületének nagyobbításában; a klinika megindulása óta működő hisztopatológiai laboratórium bővítése mellett önálló immunológiai labor. egységet alakított ki a kutató laboratóriumok mellett. Előrevívó jelentős lépések voltak ezek, jóllehet a tanszékvezető váltást követő bizonytalanság, nyugtalanság és a nem kiegyensúlyozott hangulat miatt több szakorvos is elhagyta a klinikát. Jelentős szerepet kapott a klinika könyvtárának a fejlesztése és Gróf professzor igyekezett minden jelentős munkát beszerezni. A tanszéki elődök Beck Soma és Berde Károly professzorok működése alatt oktatási célból készült jelentős moulage gyűjteményt felújította. Több mint 70 tudományos közleménye jelent meg. Társzerzője volt a Szodoray Lajos professzor szerkesztette „Bőr és nemigyógyászat” (Medicina K., Budapest, 1971) c. tankönyvnek. Több munkatársa lett megyei kórházi bőrgyógyászati osztályvezető főorvos.

A klinikán rendszeressé tette az időszakos nyilvános referáló üléseket, amelyekre esetenként más klinikákról is meghívott kollégákat előadás tartásra. Jelentős esemény

volt az 1972-ben, a klinika első igazgatója, Beck Soma professzor születésének centennáriumára nemzetközi részvétellel megszervezett két napos konferencia. A klinika munkatársai az MDT Budapesten havonkénti rendszerességgel megtartott ülésein részben betegbemutatással, részben tudományos előadással rendszeresen résztvettek. Munkatársai közül ketten szereztek meg az orvostudományok kandidátusa fokozatot. Gróf Pál professzor a Bolgár és Argentín dermatológiai társulat tiszteletbeli-, ill. levelező tagja volt.

A negyvenes évek végén kötött házasságot dr. Ágoston Irén szakorvossal és házasságukból négy gyermek született.

Gróf professzor mind irodalmi, mind történelmi témákban olvasott és tájékozott volt, kedvelte a klasszikus zenét. Gazdag könyvtára volt és kedvelte a képzőművészeti alkotásokat; közsímet volt munkabírása és állandó olvasással gyarapította szakmai tudását, műveltségét.

Több tömegszervezet (MDP, MSzMP, az Eü. Dolgozók Szakszervezete, stb.) tagjaként sok időt igénylő társadalmi funkciója volt Gróf professornak; ezek mellett az MDT vezetőségi tagja-, az MDT Dunántúli Szakcsoportjának titkára-, és a Bőrgyógyászati és Venereológiai Szemle Szerkesztőbizottságának tagja is volt. Mindezek a funkciók nem egyszer akadályozták a munkatársaival elkezdett és rendszeresen folytatott átfogó tudományos terveknek a tervezettnél hatékonyabb realizálását, de a naponként jelentkező leterhelő feladatok sokszor „felfalták” az idejét. Gróf professzor hazánkat képviselte a European Academy of Allergology-ban. A MOTESz Mikrobiológiai, Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társulatának és a Szakmai kollegiumnak is aktív szereplője volt.

Gróf professzor a Munka Érdemrend Aranyfokozata kitüntetést 1974-, és 1982-ben kapta meg és 1972-ben az MDT Vezetősége a Kaposi Mór Emlékéremet adományozta számára; 1982-ben vonult nyugdíjba. 1993. Karácsonykor hunyt el és a pécsi belvárosi templomban van a végső nyughelye.

Születésének 100.évfordulóján tisztelettel emlékezünk Gróf Pál professzorra.

Schneider Imre dr.

Az ABCG2 fehérje specifikus gátlásával növelhető a fotodinámiás terápia hatékonysága

Specific inhibition of the ABCG2 transporter could improve the efficacy of photodynamic therapy

BEBES ATTILA¹, NAGY TÜNDE DR.², BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,3},
KEMÉNY LAJOS DR.^{1,3}, DOBOZY ATTILA DR.^{1,3}, SZÉLL MÁRTA DR.³

Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
SOLVO Biotechnology Zrt.², MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport³, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A fotodinámiás terápia egy fényérzékenyítő anyag tumorokban való szelektív felhalmozódásán alapul, amelyet a célszövet elpusztítása követ, a megfelelő fényforrással való megvilágítás során. A protoporfirin-IX egy ismert fényérzékenyítő molekula, amely az ABCG2 transzporter endogén szubsztátja. Az ABCG2 fehérje az ATP-binding cassette transzporter szupercsaládba tartozik, ismert multidrog rezisztenciával kapcsolatos protein. Jelen munka során az ABCG2 transzporter a porfirinek keratinocitákból való kipumpálásában játszott szerepét vizsgáltuk, valamint azt, hogy egy nem mérgező, specifikus ABCG2 transzporter gátló, a Ko-134 molekula milyen hatással van a fotodinámiás terápia hatékonyságára. Delta-aminolevulinsav előkezelést követően vizsgáltuk HaCaT keratinocitákban az intracelluláris porfirin szintjét, valamint jellemeztünk egy in vitro fotodinámiás terápiai modellt HaCaT sejtek, valamint terápiásan elfogadott fényforrás felhasználásával. Kimutattuk, hogy a HaCaT sejtekben felhalmozódó porfirinek mennyisége összefüggésben van a sejtekben kifejeződő ABCG2 fehérje szinttel, továbbá azt, hogy az ABCG2 transzporter specifikus gátlása a Ko-134 molekula segítségével szignifikánsan emelte a keratinociták érzékenységét a fotodinámiás terápiával szemben. Eredményeink igazolják, hogy az ABCG2 fehérje fontos célmolekula lehet a bőrléziók fotodinámiás terápiai kezelése során: specifikus gátlása a nem-toxikus Ko-134 által ígéretes lehet a terápiai hatékonyság növelése szempontjából.

Kulcsszavak:

keratinocita - fotodinámiás terápia - ABCG2
- porfirin - transzporter gátlás

SUMMARY

Photodynamic therapy is based on the selective accumulation of a photosensitizer in tumors, followed by target tissue destruction upon illumination. Protoporphyrin IX, a well-known photosensitizer, was recently reported as an endogenous substrate for the multidrug transporter ABCG2. We studied the role of ABCG2 protein in the porphyrin extrusion ability of keratinocytes, paying particular attention to the impact of the specific inhibition of ABCG2 on photodynamic therapy efficacy. An in vitro model of photodynamic therapy on HaCaT cells was established with a therapeutically approved narrow-bandwidth red-light source. The porphyrin extrusion ability of HaCaT cells proved to correlate with their ABCG2 expression, which was higher in proliferating cells than in differentiated cells. Moreover, the specific inhibition of ABCG2 resulted in an increased sensitivity of keratinocytes to photodynamic therapy in vitro. These results suggest that ABCG2 may serve as a target molecule via which to improve the photodynamic therapy of skin lesions: its inhibition is a promising therapeutic modality.

Key words:

keratinocyte - photodynamic therapy -
ABCG2 - porphyrin - transporter inhibitor

Rövidítések: fotodinámiás terápia, PDT; protoporfirin IX, PPIX; delta-aminolevulinsav, DALA; főtájis borjú szérum, FBS; Tris-pufferolt sóoldat, TBS; borjú szérum albumin, BSA

Levelező szerző: Bebes Attila, Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
7620. Szeged, Korányi fasor 6. e-mail: bebes.attila@gmail.com

A fotodinamiás terápia (PDT) alapja egy fényérzékenyítő anyag szelektív felhalmozódása a célsejtekben, ezt követi egy specifikus fényforrással való besugárzás. A fényérzékenyítő anyaggal kezelt területet adott hullámhosszú fényel megvilágítva a fényérzékenyítő molekulák gerjesztett állapotba kerülnek, ami reaktív oxigén gyökök és egyéb szabadgyökök keletkezését indítja el, amely folyamat végül a célsejt pusztulásához vezet. A PDT lehetséges indikációi között számos tumor kezelése szerepel, de különösképpen hatékonyak bizonyultak a bőr felszínén található tumoros léziók gyógyításában, főként bazalióma és aktinikus keratózis esetében (1).

A legelterjedtebben használt fényérzékenyítő molekula a protoporphyrin IX (PPIX), gyakorlatilag minden sejtből keletkezik a hem bioszintézise során. A bioszintézis útvonal utolsó lépésében a PPIX-ből vas ion (Fe^{2+}) csatlakozásával szintetizálódik a hem, amely számos fehérje működéséhez elengedhetetlen. A porfirin bioszintézis sebességmeghatározó lépése, és kulcsfontosságú szabályozó eleme, amikor szukcinil-koenzim-A-ből delta-aminolevulinsav (DALA) keletkezik (2). DALA vagy metil-észter származékának adagolásával ez a szabályozó lépés megkerülhető, amelynek eredményeképpen a sejtek nagy mennyiségű PPIX-t halmozhatnak fel. PDT-ben gyógyszer előanyagként legtöbbször DALA-t alkalmaznak a célsejtek fényérzékenyítésére. A sejtekben szabadon előforduló PPIX citotoxikus, megfelelő hullámhosszú fény segítségével gerjesztett állapotba hozható, amely aztán a sejt halálát előidéző szabad gyökök generálásához vezet (3). A szabad porfirinek intracelluláris koncentrációja ezért szigorúan szabályozott bioszintetikus/katabolikus, valamint influx/efflux rendszerek által.

Az ABC transzporter szuper családba tartozó ABCG2 fehérje a hem efflux rendszer nemrég jellemzett tagja. A 70 kDa méretű polipeptid homodimer formában válik funkcióképesé. Az ABCG2 protein a tumorok szerzett multidrog rezisztenciájában játszik fontos szerepet, a tumorsejtekből kemoterápiás gyógyszerek széles skáláját képes eltávolítani, így biztosítva túlélésüket (4). Az ABCG2 transzporter endogén eredetű szubsztrátjai sokáig nem voltak ismertek. ABCG2 *knock-out* egereket módosított, peophorbide(a)-t nagy mennyiségben tartalmazó étrenden tartottak, és az állatok bőrén fototoxikus tünetek jelentkeztek (5). A pheophorbide(a), amely szerkezetileg jelentős hasonlóságot mutat a porfirinekkal, szájon át adva felhalmozódik az ABCG2 *knock-out* állatokban, ami fényérzékenységhöz vezet. Krishnamurthy és mtsai kimutatták, hogy az ABCG2 transzporter jelentős mértékben hozzájárul a sejtek védelméhez a káros porfirinek toxikus hatása ellen, különösen érvényes ez hipoxiás körülmények között (6). Az ABCG2 fehérje magas szintű kifejeződése a sejtekben a porfirinek sejtől való eliminációját, ami megnövekedett rezisztenciát jelent a PDT kezelés ellen. A fényérzékenyítő anyagok hatékonyságának növelése fontos kutatási szempont, a PDT-vel kezelt léziók könnyebb gyógyulása érdekében, valamint a káros mellékhatások enyhítése miatt. Az ABCG2 transzporter fon-

tos támadáspontja lehet a PDT hatékonyságának javítására irányuló vizsgálatoknak.

Célunk az ABCG2 transzporter szerepének vizsgálata – mint lehetséges célmolekula – különféle bőrgyógyászati eredetű kórképek esetében alkalmazott PDT hatékonyságának növelése érdekében. Munkánk során arra kerestünk választ, hogy az ABCG2 fehérje mennyiben járul hozzá a porfirinek keratinocitákból való eltávolításához. Kísérleteinkhez az immortalizált HaCaT keratinocita sejtvonalat használtuk. Ezt követően egy *in vitro* PDT modellben az ABCG2 transzporter specifikus gátlásának a hatását tanulmányoztuk. A Ko-134 gátlószert alkalmaztuk, amely a fumitremorgin C gombaméreg nem-toxikus analógja.

Anyagok és módszerek

HaCaT sejtek tenyésztése

A HaCaT keratinocita sejtvonal, amely normál humán keratinociták spontán immortalizációjával létrejött sejtvonal, Prof. N. E. Fusenig laboratóriumából származik (7). A HaCaT sejteket 75 cm² alapterületű flaskában tartottuk fenn, 4,5 g/l glükóz tartalmú DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, Sigma) tápfolyadékot használtunk 10% főtális borjú szérummal (FBS, HyClone), 1% L-Glutaminnal és 1% antibiotikum/antimikotikum oldattal (Sigma) kiegészítve. A sejteket 37 °C hőmérsékletű termosztátban 100% páratartalom mellett tenyésztettük, a tápfolyadékot kétnaponta cseréltük.

Keratinocita differenciációs modellek

A HaCaT sejtek szinkronizálása Pivarcsi és mtsai által beállított és leírt módszerrel történt (8). A sejtek a teljes konfluencia elérését követően a kontakt gátlás állapotában egy héten keresztül normál körülmények között lettek tenyésztve, majd szérummentes tápfolyadékban további egy hétig tartottuk a sejteket. Ezután a HaCaT keratinocitákat 5x10⁵ sejt/cm² sűrűségben kipasszáltuk szérumot tartalmazó tápfolyadékban. A szinkronizálási eljárás végétől számított 0 és 24 óra elteltével vettünk mintákat.

Valós idejű reverz-transzkriptáz PCR

A sejtekből az RNS-t TRIzol reagens (Invitrogen) segítségével vontuk ki a gyártó által megadott protokoll szerint. A cDNS-t iScript cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad) felhasználásával 1 µg RNS-ből írtuk át. A valós idejű RT-PCR kísérleteinkhez a Universal Probe Library (UPL, Roche) rendszert használtuk. A használt UPL primerek: 18S(f) 5'-ctcaacacgggaaacctcac-3', 18S(r) 5'-cgctccaccaactagaacg-3', ABCG2(f) 5'-tggcttagactcaagcacagc-3', ABCG2(r) 5'-tcgtccctgtagacatcc-3' a használt próbák: #77 (18S), #56 (ABCG2). A reakciókat és kiértékelésüket egy iQ5 Real-Time PCR Detection Machine (Bio-Rad) és a hozzá tartozó program segítségével végeztük el. A relatív mRNS szintek meghatározásához a 2^{-ΔΔCt} módszert alkalmaztuk (9). Az ABCG2 gén kifejeződését a 18S riboszómális RNS gén expressziójához normalizáltuk.

Western blot

A sejteket fehérje lízis pufferben (Sigma) óvatosan felfuszpendáltuk. Harminc percig 4 °C-on inkubáltuk, majd 10 000g centrifugálást követően a felülúszót használtuk a továbbiakban. A lízátumok fehérje tartalmát BCA Protein Assay (Pierce) segítségével határoztuk meg. Nátrium dodecilszulfát (SDS, Sigma) poliakrilamid gélelektroforézis módszerrel 7,5%-os gél alkalmazásával méret szerint elválasztottuk a fehérjéket, 40 µg összfehérjét vittünk fel mintánként. Egér anti-humán ABCG2 (1:300, Calbiochem) és egér anti-humán α-aktin (1:500, Sigma) elsődleges ellenanyagokat használtunk a vizsgált fehérjék kimutatásához. A 3% tejport tartalmazó TBS-ben kihígított elsődleges ellenanyagokkal egy éjszakán át inkubáltuk a membránokat 4 °C-on, majd mosást követően az egér IgG ellen termeltetett alkalikus foszfatáz konjugált másodlagos ellenanyagot és SigmaFast BCIP/NBT (Sigma) előhívó oldatot használtunk a fehérje sávok megjelenítéséhez.

Áramlási citometriás vizsgálatok

Porfirin autofluoreszcencia méréséhez a sejteket 4 órán keresztül inkubáltuk 37 °C-on 1 µM DALA-val (Sigma, 500 µM törzsoldat desztillált vízben oldva). Eközben a sejteket 1 µM Ko134-gyel (Solve,

500 μ M törzsoldat DMSO-ban oldva), vagy a vivőanyagával kezeljük. Ezután tripszines kezelést és centrifugálást követően PBS-ben szuszpendáltuk fel a sejteket és a mérésig sötétben jégen tartottuk őket.

Az ABCG2 fehérje felszíni festéséhez a sejteket tripszinezés és centrifugálás után 1% BSA-PBS-ben vettük fel és anti-humán ABCG2 antitesttel (1:100, 5D3 klón, R&D Systems) vagy egér IgG2b izotípus kontroll antitesttel jelöltük őket 45 percen át jégen inkubálva. Mosást követően anti-egér IgG Alexa647 konjugált másodlagos antitesttel (Molecular Probes) festettük a sejteket 45 percig jégen, majd a mérésig sötétben 4 °C-on tartottuk őket.

A mintákat FACSCalibur áramlási citométerrel (Becton Dickinson) mértük és elemeztük, a detektálást 635 nm gerjesztés mellett az FL4 csatormán végeztük. Összesen 15000 sejtet mértünk le mintánként.

DALA kezelés és in vitro PDT

HaCaT keratinocitákat 4 órán keresztül inkubáltuk 37 °C-n 1 μ M DALA-val és 1 μ M Ko134-el vagy a vivőanyagával. A sejteket 1,5 J/cm² dózisu besugárzásnak tettük ki egy Aktilite 128 PDT lámpa felhasználásával (635 nm emissziós csúcs, Photocure ASA). A besugárzás idejére a sejteket a tápfolyadékot vékony rétegben PBS-el helyettesítettük. A sejtek viabilitását a besugárzás után 24 órával mértük MTT viabilitás mérés alkalmazásával.

Viabilitás mérés MTT esszével

A sejtekről a tápfolyadékot eltávolítottuk, majd 37 °C-ra felmelegített színtelen RPMI (Sigma) tápoldattal helyettesítettük, amely 10% MTT törzsoldattal ((3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid, 5 mg/ml, Sigma) volt kiegészítve. Négyórás, 37 °C-on történő inkubációt követően a keletkezett formazán kristályokat feloldottuk 100 μ l 0,04 M HCl tartalmú izopropanolban, majd kiegészítettük 20 μ l 10% SDS oldattal, végül az oldatot alaposan szuszpendáltuk. Spektrofotométer (Multiscan EX, Thermo Labsystems) segítségével mértük meg az egyes lyukakban az 540 nm hullámhosszon mutatott abszorbanciát, amely arányos az adott lyukban levő sejtek számával. A kapott abszorbancia értékeket mindig a kontrollként használt kezeletlen minta abszorbancia értékéhez hasonlítottuk.

Eredmények kiértékelése, statisztika

Statisztikai összehasonlítás céljából az eredményeket egy szempontú varianciaanalízis módszerével (ANOVA), a Vassarstats weboldalán (<http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>) található program segítségével értékeltük ki. A $p < 0,05$ szignifikancia szintet tekintettük a statisztikailag szignifikáns eltérés határának.

Eredmények

A szabad porfirin felhalmozódása HaCaT sejtekben az ABCG2 expressziójától és funkciójától függ

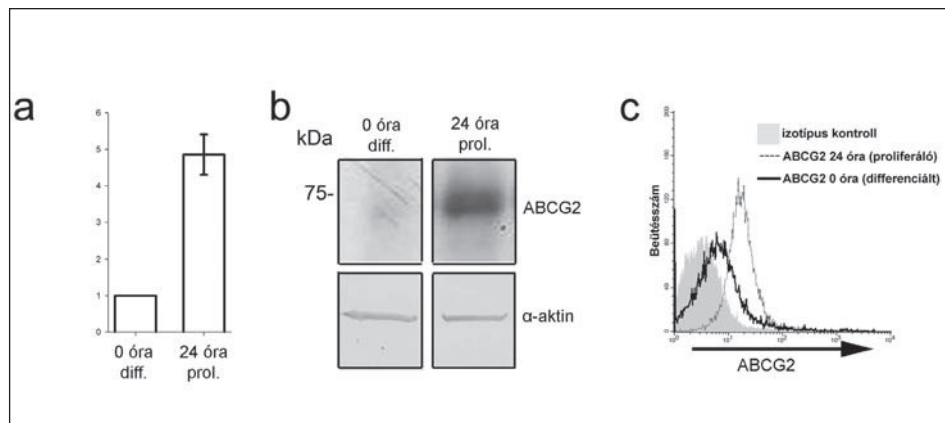
Korábbi eredményeink szerint az ABCG2 transzporter nagymértékben kifejeződik az epidermiszben különböző patológias bőrelváltozásokban, mint például a pikkelysömör, vagy a laphám karcinóma. Ezen betegségek között található olyan, amelynek a gyógyításában fontos szerephez jut a fotodinámias terápia. Az ABCG2 fehérjéről ismert, hogy közreműködik a porfirinek sejtekből való kikapcsolásában, ezért elhatároztuk, hogy megvizsgáljuk a fotodinámias terápia hatékonyságának javításában az ABCG2 fehérje, mint lehetséges célmolekula szerepét. *In vitro* PDT kísérletet terveztünk

HaCaT keratinociták felhasználásával. A sejteket DALA-val kezeltük, amely az intracelluláris szabad porfirinszintet jelentősen megnöveli. Négyórás 1 mM DALA-val történő előkezelést követően a sejtek porfirin tartalmát áramlási citometria segítségével határoztuk meg.

Megvizsgáltuk az összefüggést a HaCaT keratinociták ABCG2 expressziója, valamint a felhalmozódó porfirin mennyisége között. Korábbi kísérleteink alapján tudtuk, hogy szinkronizált HaCaT sejtekben az ABCG2 xenobiotikum transzporter csak igen kismértékben fejeződik ki a differenciált keratinocitákban, míg mind mRNS, mind fehérje szinten jelentősen indukálódik a proliferáló keratinocitákban (1a, b. ábra). A plazmamembránban található ABCG2 fehérje mennyiségét is megmértük áramlási citometriával, ugyanis az itt található transzporter képes a porfirinek sejtől való eltávolítására. Proliferáló HaCaT sejtekben, 24 órával a sejtnyugalmi fázisból való kilépést követően a plazmamembrán ABCG2 szint is jelentősen emelkedik a differenciált keratinocitákat reprezentáló 0 óras mintához képest (1c. ábra).

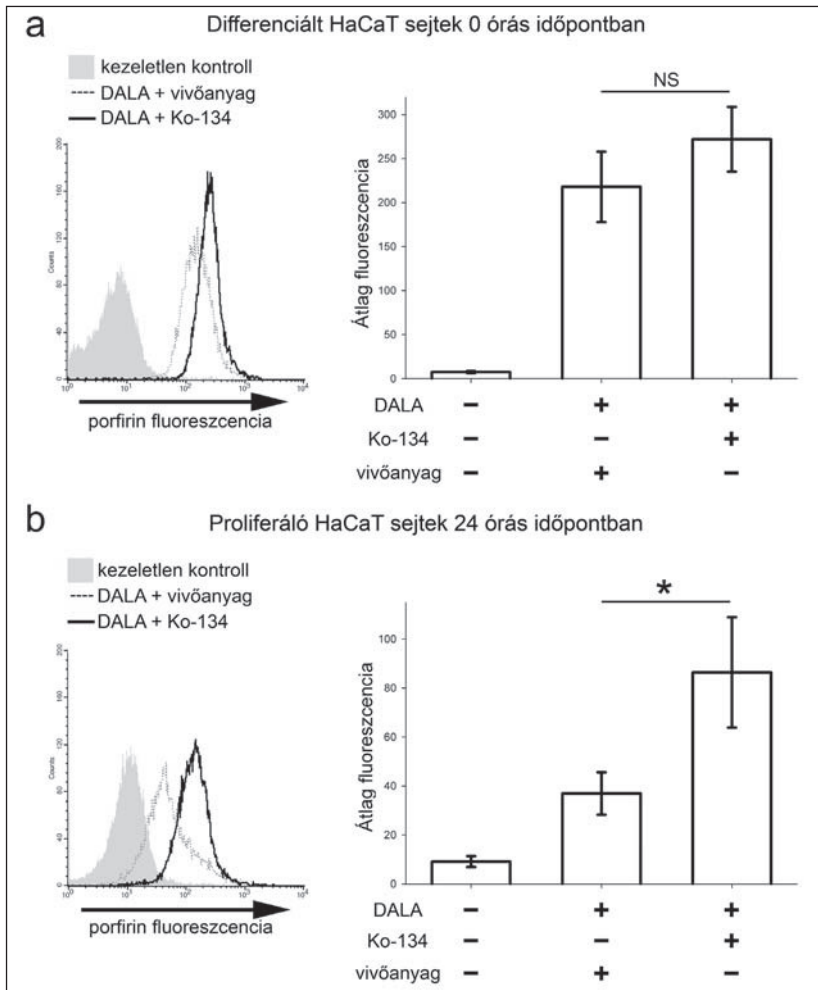
Összehasonlítottuk a DALA kezelést követően felhalmozott porfirin szinteket szinkronizált HaCaT sejtekben differenciált és proliferáló állapotokban. A nagymértékben differenciálódott 0 óras mintákban mintegy 7,5-szerese volt a porfirin mennyiség a 24 óras proliferáló sejteket tartalmazó mintákhoz képest. Továbbá, az ABCG2 fehérje funkcióját Ko-134-gyel specifikusan gátolva a 4 óras DALA kezelés során a differenciált keratinocitákban nem volt szignifikáns porfirin szint változás (2a. ábra). A proliferáló sejtekben nagy mennyiségben kifejeződő ABCG2 transzportert Ko-134 kezeléssel gátolva a keratinociták porfirin tartalma jelentős emelkedést mutatott (2b. ábra). Ezek az eredmények arra engedtek következtetni, hogy az ABCG2 transzportert expresszáló keratinociták jobban ellenállnak a porfirin közvetítette PDT-nak, ez azonban kiküszöbölhető a fehérje nem-toxikus és specifikus gátlószerének, a Ko-134-nek a segítségével.

A fumitremorgin C nem toxikus analógja, a Ko-134, nagy hatékonysággal növeli a keratinociták in vitro PDT-ra való érzékenységét



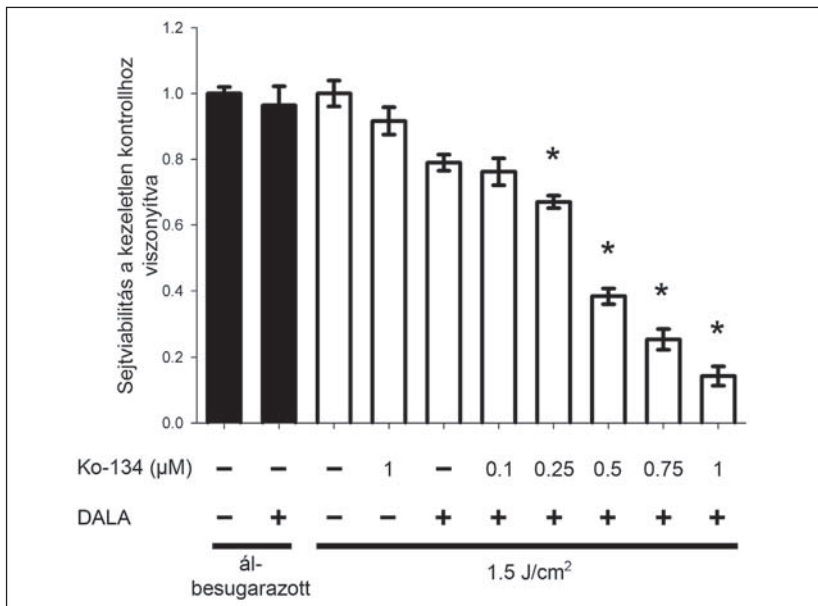
1. ábra

Az ABCG2 mRNS (a), teljes fehérje (b) és membrán fehérje (c) kifejeződése differenciált és proliferáló HaCaT sejtekben



2. ábra

Differenciált és proliferáló HaCaT sejtek által DALA kezelés után felhalmozott porfirin mennyiségének változása ABCG2 specifikus gátlása esetén; NS – nem szignifikáns, * – $p < 0,05$



3. ábra

A HaCaT sejtek viabilitásának változása ABCG2 specifikus gátlása esetén *in vitro* fotodinámiai kezelés hatására; * – $p < 0,01$

HaCaT sejtek felhasználásával egy *in vitro* PDT modellben vizsgáltuk meg az ABCG2 specifikus gátlásának hatékonyságát a sejtek porfirin közvetítette fényérzékenységre. Előkísérletekben határoztuk meg az optimális dózist. Egy nappal az Aktilite PDT készülékkel történő 1,5 J/cm² dózisu besugárzást követően a 4 órás DALA előkezelésen átesett, jól proliferáló HaCaT sejtek 78,9%-a maradt élve az MTT viabilitási teszt alapján. Ennél a dózissnál tehát már látszott a PDT kezelés hatása a porfirinnel érzékenyített sejteken, de a nagy részük túlélte a kezelést. Ezután a DALA előkezeléssel párhuzamosan az ABCG2 specifikus gátlószerével, Ko-134-gyel, különböző koncentrációkban kezeltük a sejteket. A Ko-134 kezelés dóziszfüggő módon növelte a DALA-val előkezelt HaCaT sejtek érzékenységét a PDT kezelésre (3. ábra).

Megbeszélés

Az elmúlt években derült fény arra, hogy az ABCG2 fehérje a hem-efflux transzporterek egyike, ezen fehérjék jellemzője, hogy különböző stresszhatások során a sejteket megvédi a toxikus porfirinek felhalmozódásától (10; 11). Az ABCG2 transzporter magas szintű kifejeződése jelentősen csökkenti a PPIX mennyiségét ABCG2 transzfektált HEK293 sejtekben, ezzel szemben egyéb multidrog rezisztencia asszociált xenobiotikum transzporterek esetében nem figyeltek meg ilyen hatást (12). Kimutatták, hogy az ABCG2 fontos szerepet játszik az egerek porfirin homeosztázisában, a porfirinben gazdag étrenden tartott ABCG2 knock-out egerek vörösvértestjeiben jelentősen emelkedik a porfirin típusú molekulák szintje (5). Az ABCG2 fehérje tehát kulcsfontosságú lehet a porfirin alapú terápiai és diagnosztikus alkalmazásokban, ezért ez egy intenzíven kutatott terület (13).

Az ABCG2 gén promoterében számos funkcionális *cis* elemet találtak, például a hipoxia indukálható transzkripciósfaktor (HIF1) által regulált „*hypoxia responsive*” elem, és többek között az aril-hidrokarbon receptor által szabályozott „*xenobiotic responsive*” elem (6; 14). Mindkét transzkripciósfaktor kapcsolatba hozható a különböző stressz szignalizációs útvonalakkal. A

tumorok mikrokörnyezete, valamint számos betegség esetén az érintett sejtek stressz faktorok széles skálája által befolyásolt terület.

Az ABCG2 fehérje kifejeződése korábbi irodalmi adatok alapján is a bazális keratinocitákra jellemző mind a humán (15), mind az egér (16) epidermiszben. Egészséges humán bőr *ex vivo* tenyésztése során a DALA-val inkubált mintákban jelentkező porfirin autofluoreszcencia a szuprabazális sejtekben volt megfigyelhető, a bazális sejtek nem halmoztak fel porfirineket (17). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az ABCG2 szerepet játszik a keratinociták porfirin homeosztázisában, és befolyásolhatja, hogy a sejtek milyen mértékben képesek porfirinek kipumpálására *in vivo*. Egér keratinocita tenyésztésben kimutatták, hogy a sejtek differenciációs állapotától is függ a PPIX intracelluláris felhalmozódása (18). Ezzel összhangban vannak azok az eredményeink, amelyek szerint az ABCG2 fehérje kifejeződésében megfigyelt különbség proliferáló és differenciált HaCaT sejtekben arányos a DALA előkezelést követően felhalmozott porfirin mennyiségével. Anand és mtsai közölték, hogy az alacsony dózisu methotrexát kezelés növeli a PDT hatékonyságát bőr karcinóma sejtekben (19). A methotrexát az ABCG2 transzporter egyik ismert, kis hatékonysággal transzportált szubsztrátja, de elképzelhető, hogy interferál az ABCG2 közvetítette porfirin transzporttal.

A PDT egy klinikailag széles körben alkalmazott kezelési lehetőség, főként a nem-melanóma típusú bőrtumorok esetén, a terápiás indikációk folyamatos bővülést mutatnak (20, 21). Számos klinikai kísérlet hozott biztató eredményeket a PDT felhasználásáról különböző bőrelváltozások gyógyításában, például súlyos akne (22) és kután T-sejtes limfóma (23) esetében. A PDT legfontosabb lépései a fotoszenzitizáló anyag felhalmozódása a betegség által érintett szövetben, majd a célsejtek elpusztítása látható fény besugárással. Egy részletes vizsgálat ismert, ahol az ABCG2 fehérje szerepét vizsgálták a különböző fényérzékenyítőkből való eltávolításában, az eredmények szerint az ABCG2 transzporter jelentős hatással lehet a PDT hatékonyságára (12). A szerzők az ABCG2 fehérjét túltermelő sejtvonalat használtak, és egy 100 W teljesítményű halogén lámpával végezték a fénykezelést. ABCG2 gátlási kísérletekben a transzporter funkcióját fumitremorgin C segítségével blokkolták, amelyről ismert, hogy egérben neurotoxikus mellékhatásokat idéz elő. Robey és mtsai tehát igen értékes eredményekről számoltak be, azonban igen fontos, hogy az eredményeik kiegészítésre kerüljenek, és a PDT-re közvetlenül értelmezhetőek legyenek.

Munkánk során HaCaT keratinocitákat használtunk, amely az ABCG2 fehérjét sem transzfekció, sem szelekció útján nem túltermelő sejtvonal. Az általunk beállított *in vitro* PDT modellben terápiásan elfogadott fényforrást használtunk, amely szűk hullámhossz tartományban, a porfirinek specifikus gerjesztésére alkalmas, 635 nm emissziós csúcsú vörös fényt emittál. A specifikus ABCG2 gátlást lehetővé tevő Ko-134 adataink szerint már igen kis mennyiségben adagolva is jelentősen növelte

az *in vitro* PDT hatékonyságát. A Ko-134 orális vagy intraperitoneális adagolásakor a kísérleti egerekben nem figyeltek meg neurotoxikus tüneteket, a fumitremorgin C-vel ellentétben (24). A DALA előkezelés során alkalmazott Ko-134 szignifikáns mértékben csökkentheti a besugárási dózist is, amely a PDT során jelentkező nem kívánatos hatásokat csökkentheti. Eredményeink felhasználhatóak a PDT humán bőr léziók kezelésében mutatott hatásának további javításához.

Összefoglalva, az ABCG2 működését gátló, nem mérgező, specifikus inhibitorok, mint például a Ko-134 nagyon hasznosak lehetnek a bőr, vagy akár belső szervek PDT kezelésének további fejlesztése szempontjából. Az ABCG2 efflux által okozott torzító hatás is kiküszöbölhetővé válhat a tumorok fluoreszcens alapú, PPIX-mediált diagnosztikus vizsgálata során.

Köszönetnyilvánítás

Ez a munka az Asbóth XTTPSRT1, OTKA NK77436, OTKA K68680, TÁMOP-4.2.2-08/1-2008-0001, TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 pályázatok és a TEVA Magyarország Zrt. segítségével valósult meg.

IRODALOM

1. Gaál M., és mtsai: Fotodinámiai terápia a bőrgyógyászatban. *Orv Hetil* (2007) 148, 2227-2233.
2. Schultz I.J., és mtsai: Iron and porphyrin trafficking in heme biogenesis. *J Biol Chem* (2010) 285, 26753-26759.
3. Ponka P.: Cell biology of heme. *Am J Med Sci* (1999) 318, 241-256.
4. Krishnamurthy P. és Schuetz J.D.: Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* (2006) 46, 381-410.
5. Jonker J.W., és mtsai: The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2002) 99, 15649-15654.
6. Krishnamurthy P., és mtsai: The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme. *J Biol Chem* (2004) 279, 24218-24225.
7. Boukamp P., és mtsai: Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. *J Cell Biol* (1988) 106, 761-771.
8. Pivarcsi A., és mtsai: Serum factors regulate the expression of the proliferation-related genes alpha5 integrin and keratin 1, but not keratin 10, in HaCaT keratinocytes. *Arch Dermatol Res* (2001) 293, 206-213.
9. Livak K.J. és Schmittgen T.D.: Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* (2001) 25, 402-408.
10. Krishnamurthy P., Xie T., Schuetz J.D.: The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. *Pharmacol Ther* (2007) 114, 345-358.
11. Latunde-Dada G. O., Simpson R.J., McKie A. T.: Recent advances in mammalian haem transport. *Trends Biochem Sci* (2006) 31, 182-188.
12. Robey R. W., és mtsai: ABCG2-mediated transport of photosensitizers: potential impact on photodynamic therapy. *Cancer Biol Ther* (2005) 4, 187-194.
13. Ishikawa T., és mtsai: Key Role of Human ABC Transporter ABCG2 in Photodynamic Therapy and Photodynamic Diagnosis. *Adv Pharmacol Sci* (2010) 2010, 587306.
14. Tompkins L.M., és mtsai: A novel xenobiotic responsive element regulated by aryl hydrocarbon receptor is involved in the induction of BCRP/ABCG2 in LS174T cells. *Biochem Pharmacol* (2010) 80, 1754-1761.

15. *Triel C., és mtsai*: Side population cells in human and mouse epidermis lack stem cell characteristics. *Exp Cell Res* (2004) 295, 79-90.
16. *Yano S., és mtsai*: Characterization and localization of side population cells in mouse skin. *Stem Cells* (2005) 23, 834-841.
17. *Smits T., és mtsai*: Induction of protoporphyrin IX by aminolaevulinic acid in actinic keratosis, psoriasis and normal skin: preferential porphyrin enrichment in differentiated cells. *Br J Dermatol* (2009) 160, 849-857.
18. *Ortel B., és mtsai*: Differentiation-specific increase in ALA-induced protoporphyrin IX accumulation in primary mouse keratinocytes. *Br J Cancer* (1998) 77, 1744-1751.
19. *Anand S., és mtsai*: Low-dose methotrexate enhances aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy in skin carcinoma cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 3333-3343.
20. *Choudhary S., Nouri K., Elsaie M.L.*: Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci* (2009) 24, 971-980.
21. *Sidoroff A. és Thaler P.*: Taking treatment decisions in non-melanoma skin cancer—the place for topical photodynamic therapy (PDT). *Photodiagnosis Photodyn Ther* (2010) 7, 24-32.
22. *Riddle C.C., és mtsai*: A review of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* (2009) 8, 1010-1019.
23. *Zane C., és mtsai*: Photodynamic therapy with methylaminolaevulinic acid as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (2006) 22, 254-258.
24. *Allen J.D., és mtsai*: Potent and specific inhibition of the breast cancer resistance protein multidrug transporter in vitro and in mouse intestine by a novel analogue of fumitremorgin C. *Mol Cancer Ther* (2002) 1, 417-425

A Nékám Alapítvány

köszöni mindazok segítségét, akik
2010. évi személyi jövedelmadójuk 1%-át
felajánlották számára.

Az Alapítvány a befolyt összeget az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordítja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenység feltételeinek javítására
- a Bőrklínika ingó és ingatlan eszközállományának felújítására, modernizálására
- a betegellátás korszerűsítésére, minőségének javítására
- új kezelési módok bevezetésére, ill. az ehhez szükséges technikai feltételek megteremtésére
- fiatal orvosok hazai és külföldi képzésének támogatására

az Alapítvány kuratóriuma 2011.

Melanoma malignum in vivo mélységi terjedésének meghatározása nagyfelbontású ultrahanggal (18-, 22 Mhz)

High-resolution ultrasound (18-,22 Mhz) use in the measurement of in vivo thickness of melanoma malignum

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹,
FERENCZ JUDIT DR.², BATTYÁNI ISTVÁN DR.², KÁLMÁN ENDRE DR.³,
BATTYÁNI ZITA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,
Radiológiai Klinika², Patológiai Intézet³

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma malignum tumorvastagságának non-invazív módon történő meghatározásában a nagyfelbontású ultrahang alkalmazása - napjainkban egyre inkább elterjedt diagnosztikai módszerként - fontos információt nyújt a sebési kimetszést megelőzően a kezelési stratégia felállításában. A nagy frekvenciájú ultrahanggal jól elkülöníthetők az 1mm-es vastagságot elérő vékony tumorok, ezáltal könnyebben megítélhető a Sentinel nyirokcsomó biopszia szükségessége, a tumorok műtete során a biztonsági zóna mértéke.

A szerzők célja elsősorban a klinikailag vékony-, ill. közepes vastagságú melanomák mélységi terjedésének meghatározása nagyfelbontású ultrahang alkalmazásával, valamint a módszer pontosságának megítélése volt a szövettani eredmény ismeretében.

A szerzők összesen 69 melanomás esetet vizsgáltak (29-et 18 Mhz-, és 40-et 22 Mhz) nagyfelbontású ultrahanggal, 8 esetben mindkét felbontású ultrahangot alkalmaztak. Az ultrahanggal mért tumorvastagságokat a szövettani metszetben mért Breslow értékekkel hasonlították össze lineáris regresszió segítségével.

Szoros összefüggést találtak az ultrahanggal és a szövettani metszetben mért tumorvastagságok között (korrelációs együttható 18 Mhz ultrahanggal $r=0,82$, 22 Mhz ultrahanggal $r=0,96$). A 18 Mhz UH csoportban mért átlagos szövettani tumorvastagság - Breslow érték 2,8mm (0,4-8,6mm), az átlagos eltérés 0,07 és szórás 1,62, a 22 Mhz UH csoportban 1,42mm (0,2-4,1mm), átlagos eltérés 0,19, szórás 0,35 volt. Az in situ melanomákat külön értékelték.

Megállapítható, hogy a nagyfelbontású ultrahang a dermatoszkópia mellett további hasznos információval szolgál a vékony melanomák preoperatív, in vivo szerke-

SUMMARY

High-resolution ultrasound as a non-invasive diagnostic tool in the measurement of the thickness of melanoma malignum provides reliable information for the therapeutic strategy before surgery. With the use of high-resolution ultrasound, melanomas thicker than 1mm can be separated. On the ground of this result, the need of Sentinel lymph node biopsy and choosing the appropriate surgical margins can be determined easier.

The purpose of the study was to measure the thickness of thin- and moderately thick melanomas and to evaluate the adequacy of high-resolution sonography in the preoperative assessment of melanoma thickness.

A total of sixty-six primary melanomas were examined preoperatively with high-frequency sonograph (18- or 22 Mhz), in eight cases we used ultrasound of both resolution. Sonographic measurements of the lesions were compared with histopathological measurements according to the Breslow criteria, using linear regression analysis, Pearson's correlation coefficient.

There was a significant correlation between the tumor thickness measured with the ultrasound scan, and the values measured in the histopathological slides. (Pearson's correlating index; 18 Mhz UH, $r=0,82$, 22Mhz UH, $r=0,96$, $P<0,001$). The median histological thickness of the lesions - Breslow thickness in the 18 Mhz UH group was 2,8 mm (0,4-8,6mm), the mean deviation 0,07, the standard deviation 1,62. In the 22 Mhz UH group the results were as follows: median Breslow thickness 1,42 mm (0,2-4,1mm), mean deviation 0,19, standard deviation 0,35. In situ melanomas were evaluated separately.

According to our results, high-resolution sonography in combination with dermatoscopy provides further useful information about the in vivo structure-, the invasion

zetéről, mélységi terjedéséről és segítséget nyújthat a pigmentált bőrelváltozások differenciál-diagnosztikájában.

depth of thin melanomas preoperatively, and could be a helpful diagnostic tool in the differential diagnosis of pigmented skin lesions.

Kulcsszavak:
melanoma malignum - nagyfelbontású ultrahang - tumorvastagság mérése

Key words:
melanoma malignum - high-resolution sonography - thickness measurement

Az elmúlt három évtizedben a 10 Mhz-nél nagyobb frekvenciájú-, nagy felbontású ultrahangok elterjedésével lehetőség nyílt a bőr rétegeinek in vivo elkülönítésére, szerkezetének vizsgálatára, a pigmentált bőrtumорок mélységi terjedésének meghatározására.

Mint ismert, a melanoma malignum túlélésében a tumorvastagság az egyik legfontosabb prognosztikai faktor. Az 1mm-nél vékonyabb melanómák esetében kevesebb, mint 5%-ban tapasztalunk Sentinel nyirokcsomó pozitivitást, azonban az 1mm-nél vastagabb melanómák esetében a Sentinel nyirokcsomó vizsgálata indokolt (1). A nagyfelbontású ultrahangok alkalmazásával preoperatív nagy pontossággal meghatározható a melanoma mélységi inváziója, morfológiája, majd az így mért tumorvastagság ismeretében pontosabban megítélhető a sebészi biztonsági zóna mértéke, a Sentinel nyirokcsomó vizsgálat szükségessége.

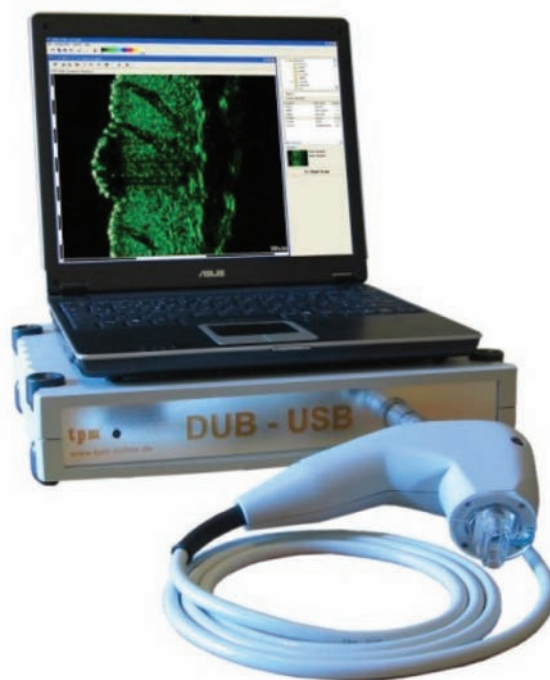
Jelen tanulmányunkban *célunk* a klinikailag vékony-, ill. közepes vastagságú melanómák mélységi terjedésének meghatározása 18-, 22 Mhz ultrahang alkalmazásával, valamint a módszer pontosságának megítélése volt a szövettani eredmény ismeretében.

Anyag és módszer

Vizsgálataink egy részénél 18 Mhz felbontású, hagyományos real-time ultrahang készüléket (ESAOTE MyLab 70 Xvision Ultrasound, Italy) alkalmaztunk, a tumorvastagság mérése lineáris transducerrel ($l = 4\text{cm}$), hagyományos ultrahang-gél segítségével történt. A vastagabb tumorok vizsgálatához gélpárnát alkalmaztunk a kompresszió kiküszöbölése végett. Az Esaote készülék segítségével a tumorok vascularizációja is jól vizsgálható volt.

Eseteink nagyobb részében lehetőségünk nyílt nagyobb felbontású, 22 Mhz frekvenciájú ultrahang készülék (Digital Ultrasound Imaging System (DUB) Skin Scanner, Taberna pro medicum, Lüneburg, Germany) használatára, melynek jellegzetessége az applikátor fejben elhelyezkedő vízzel feltölthető harang, amely a légmentes közeget kompresszió nélkül biztosítja a vizsgált tumor felett. (1. ábra). Ez utóbbi eszközzel nagyobb méretű, noduláris típusú melanómákat, valamint Doppler fej hiányában tumor-vascularizációt nem tudtunk vizsgálni.

A melanómák mélységi terjedésének meghatározásához az entrance echo line és a tumornak megfelelő echo-szegény terület legmélyebb pontja közötti távolságot mértük (2. ábra), majd az így kapott értékeket a melanoma kismetszését követően hagyományos módon elkészített, paraffinba

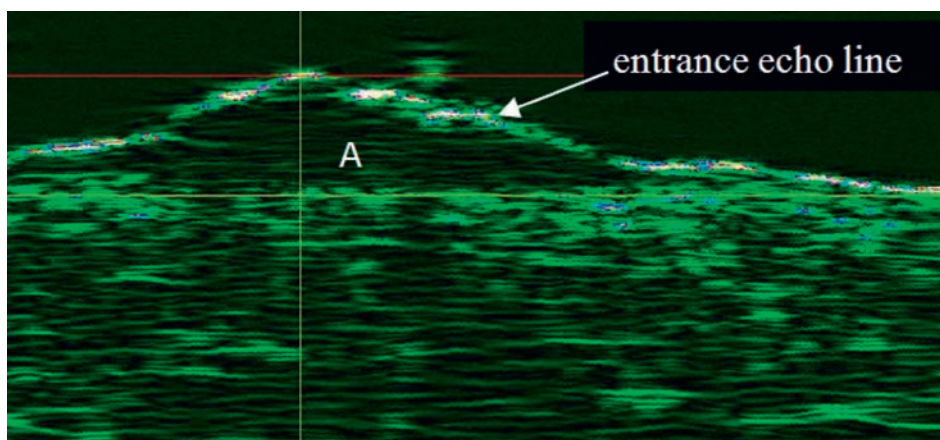


1. ábra

22 Mhz felbontású ultrahang, DUB Skin Scanner, Taberna Pro Medicum, Lüneburg, Germany.

A készülékhez tartozó applikátor fej szélessége: 12,8 mm, focus távolság: 15 mm, vizsgálható mélység: 8 mm)

ágyazott szövettani metszetben mért Breslow értékekkel hasonlítottuk össze. Eredményeinket, a mért tumorvastagság-értékek közötti korreláció mértékét lineáris regresszió segítségével értékeltük ki.



2. ábra

Tumorvastagság mérése ultrahanggal: entrance echo line és az echo-szegény terület (A) legmélyebb pontja közötti távolság

Eredmények

Összesen 69-, főként 2mm-nél vékonyabb melanomát vizsgáltunk nagyfelbontású (18-, és 22 Mhz) ultrahanggal. A betegek életkora 20-88 év közötti, átlagos életkora 57,9 év volt. A nemek megoszlása alapján 27 nőt, 41 férfit vizsgáltunk (1 férfinél két melanomát). 29 esetben 18 Mhz felbontású ultrahangot, 40 esetben 22 Mhz ultrahangot alkalmaztunk, 8 esetet mindkét felbontású ultrahanggal vizsgáltunk. Az in situ melanomákat külön értékeltük.

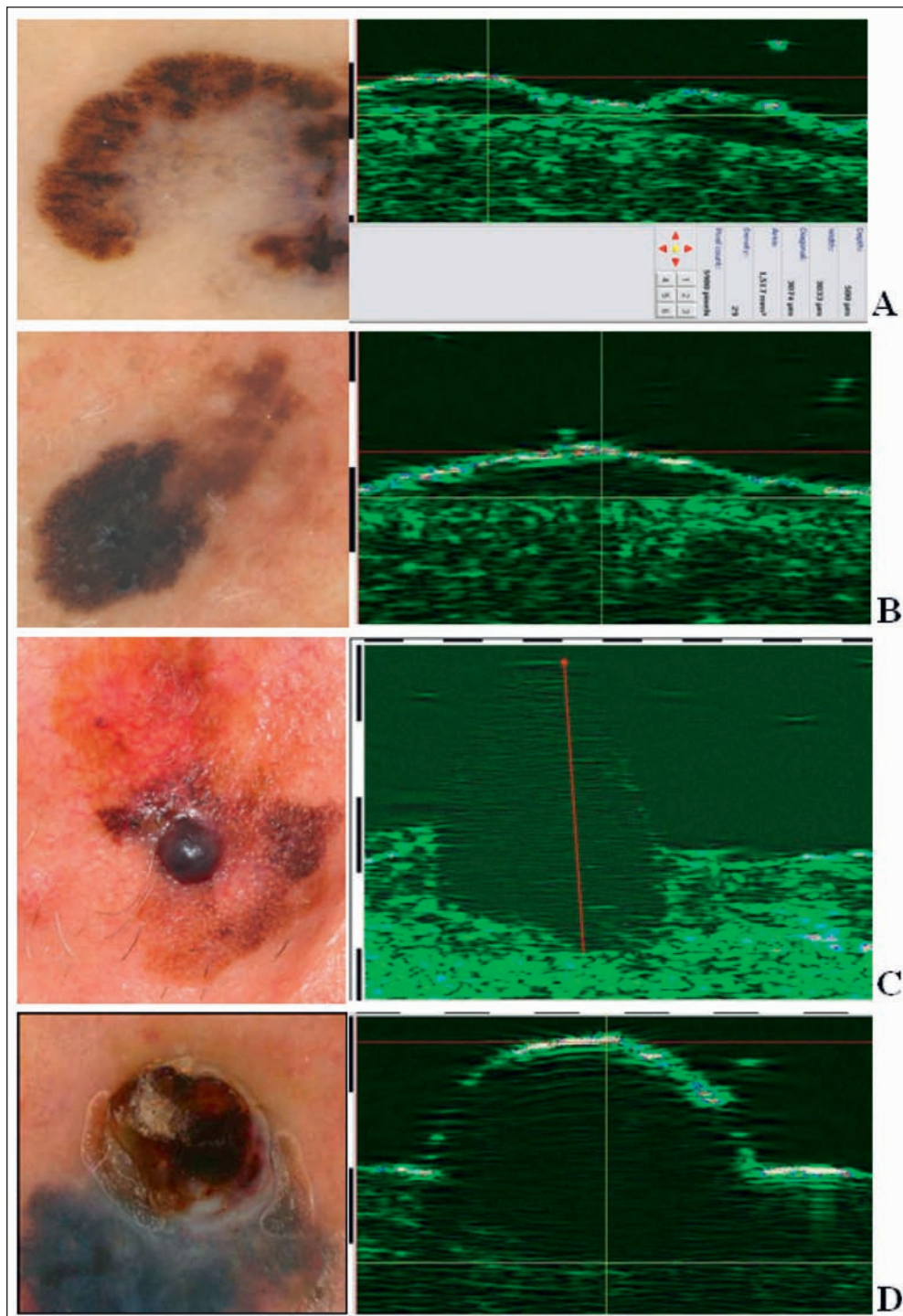
Az érintett régiók megoszlása a következők szerint alakult: a végtagokra-, vállra 32 esetben, (ebből a felső végtagokra és vállra 18 esetben, az alsó végtagokra 14 esetben), a törzsre 31 esetben (hátra 22 esetben, mellkas-és hasra 9 esetben), fejnyak régióra összesen 6 esetben lokalizálódott a primer tumor.

A szövettani típusok megoszlása a következőként alakult: felszínesen terjedő melanoma (SSM = 33 eset), in situ melanoma (= 11), lentigo maligna melanoma (LMM = 4), noduláris melanoma (NMM = 21) (3. ábra).

Eseteink többségében, 68,1%-ban vékony tumorokat (47 esetben ≤ 2 mm) vizsgáltunk.

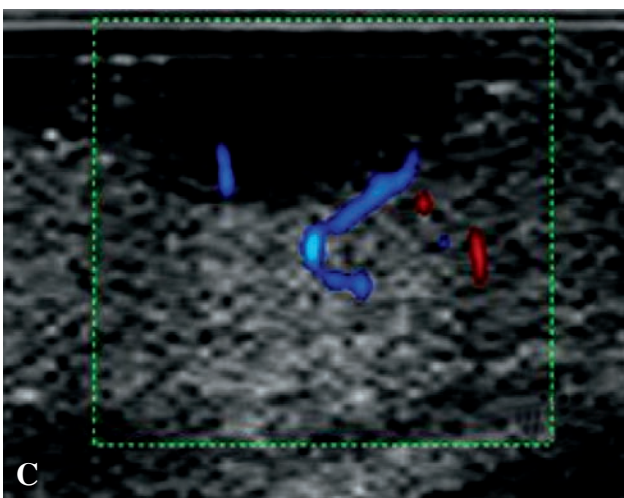
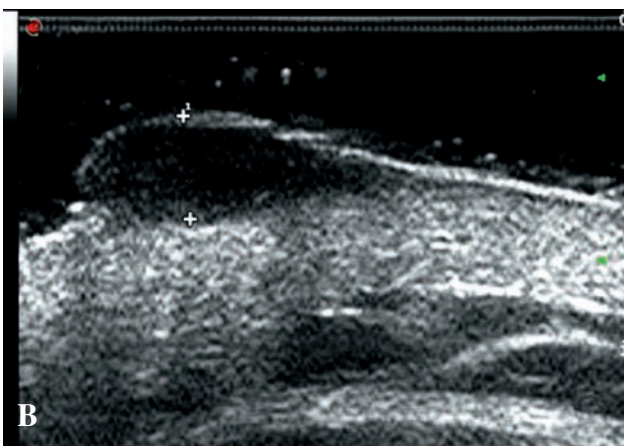
A 18 Mhz UH csoportban ultrahanggal mért átlagos tumorvastagság: 2,87 mm, szövettani átlagos tumorvastagság (átlagos Breslow érték): 2,8 mm (range: 0,4-8,6mm), a 22 Mhz UH csoportban ultrahanggal mért átlagos tumorvastagság: 1,61mm, átlagos Breslow érték: 1,42mm (range: 0,2-4,1mm) volt.

18 Mhz felbontású ultrahanggal elsősorban vastagabb, noduláris melanomákat tudtunk vizsgálni, valamint a vascularizáció volt jól megítélhető (4. ábra). 22 Mhz felbontású ultrahanggal a vékonyabb melanomák többségében jól elkülönültek a dermis echodús rétegében, valamint a kisebb méretű noduláris jellegű melanomák, és a regressziós jelleg is jól vizsgálhatók voltak.

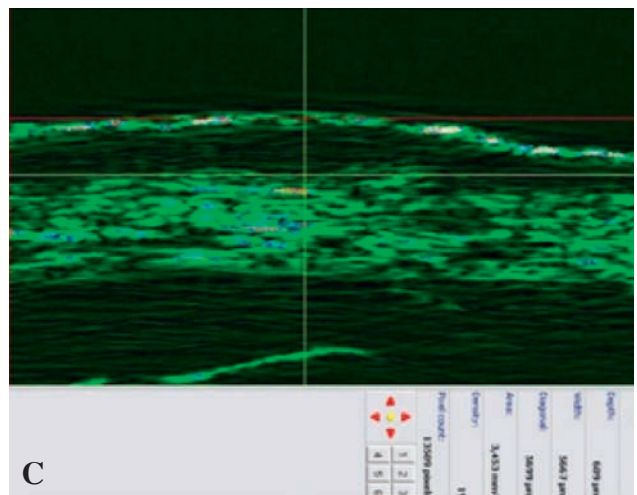
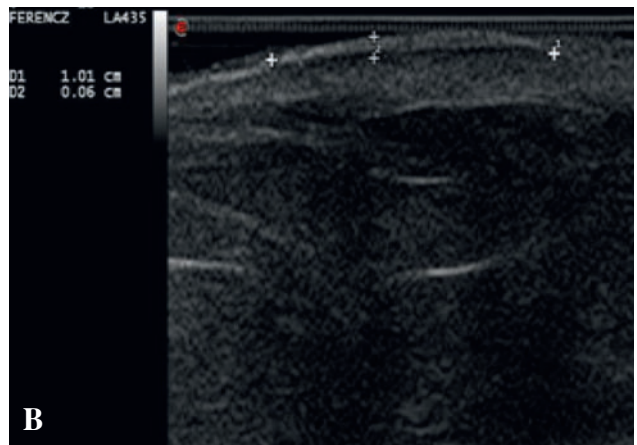
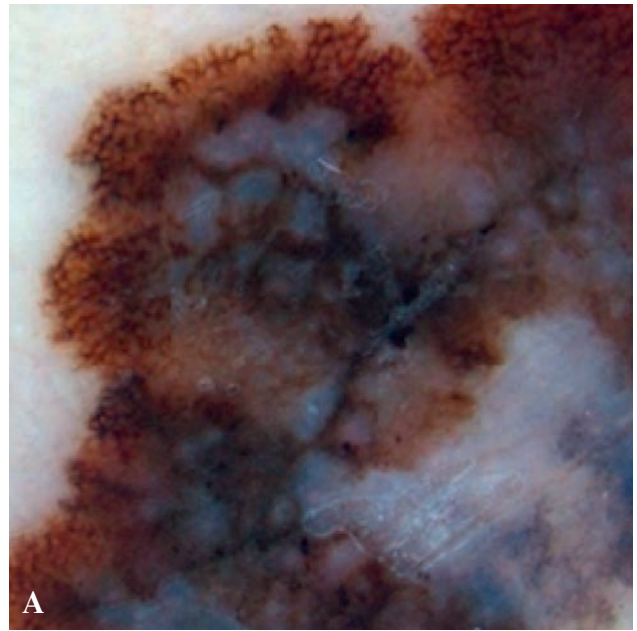


3. ábra

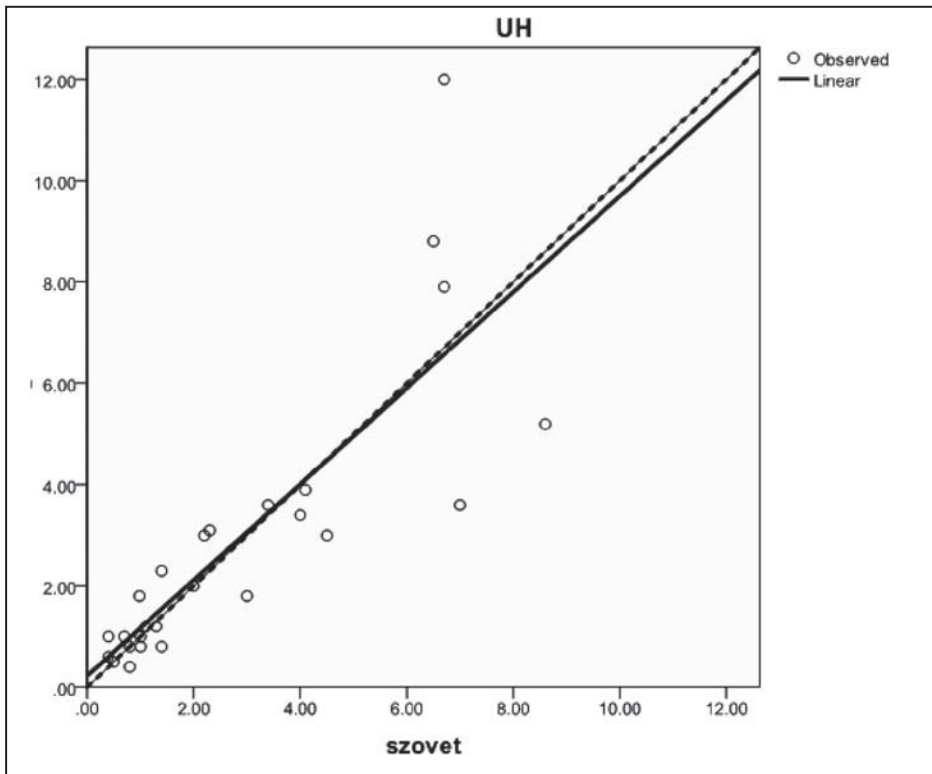
Az egyes szövettani típusok dermatoszkópos / fénykép és 22 Mhz felbontású ultrahang képei: felszínesen terjedő melanoma centralis regresszióval (A), in situ melanoma (B), lentigo maligna melanoma (C), noduláris melanoma (D)



4. ábra
Noduláris melanoma fényképe (A),
18 Mhz felbontású ultrahang képe (B),
vascularizáció vizsgálata (C)

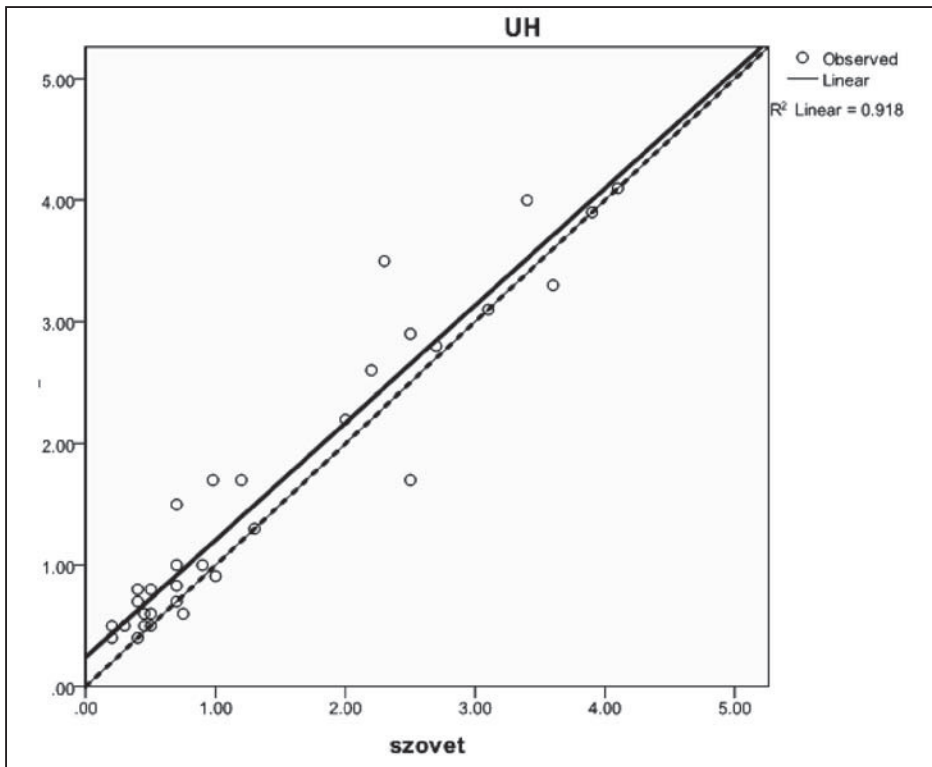


5. ábra
Kiemelt betegünk in situ melanomájának
dermoszkópos képe (A), 18 Mhz UH képe (B),
valamint 22 Mhz UH képe (C) látható,
a tumorvastagság mindkét esetben 0,6 mm-nek
bizonyult



6. ábra

18 Mhz UH csoportban (n = 26 eset) ultrahanggal ill. szövettani metszetben mért tumorvastagságok korrelációja, lineáris regresszió számítás. Korrelációs együttható ($r = 0,82$), átlagos eltérés (δ): 0,07, szórás (SD): 1,62.



7. ábra

22 Mhz UH csoportban (n = 32 eset) ultrahanggal ill. szövettani metszetben mért tumorvastagságok korrelációja, lineáris regresszió számítás. Korrelációs együttható ($r = 0,96$), átlagos eltérés (δ): 0,19, szórás (SD): 0,35.

A 18 Mhz ultrahanggal mért csoportban a vékonyabb melanómák esetén kissé nagyobb értéket mértünk a szövettani Breslow értékhez képest, a vastagabb tumorokat pedig kissé alábecsültük. Ez láthatóan nem túl szoros illeszkedést mutatott (korrelációs együttható (r) 0,82, az átlagos eltérés (δ) 0,07, a szórás (SD) 1,62 jelentős volt (6. ábra).

A 22 Mhz ultrahang-csoportban bár az összes esetben kissé vastagabbnak ítéltük a tumorokat, az illeszkedés szorosabb $r=0,96$, $\delta = 0,19$, a szórás $SD= 0,35$ jelentősen kisebb volt (7. ábra).

Mindkét felbontású ultrahanggal vizsgált esetek nagy részében közel azonos tumorvastagságokat mértünk (1. táblázat, 5. ábra).

Összességében véve a szövettani metszetben 1 mm-nél vékonyabbnak vagy vastagabbnak bizonyult melanómák mindkét felbontással pontosan megítélhetőek voltak, 1-1 esetben mértük 1mm-nél vékonyabb-, ill. vastagabb értéket a szövettani értékkel ellentétben (2. táblázat).

Az in situ melanómákat külön értékeltük (3. táblázat). A nagyfelbontású ultrahangok alkalmazásával minden esetben mérhető volt tumorvastagság. Vizsgálatuk során élesen elhatárolódtak a dermis echodús állományában, azonban nem voltak egyértelműen elkülöníthetőek a vékony, superficialisan terjedő melanoma típustól. Az in situ melanómák minden esetben 1 mm-nél vékonyabbnak bizonyultak. Szövettani vizsgálatuk során többségükben bőséges kereksejtes beszűrődés volt megfigyelhető a tumor környezetében (8. ábra). A naevusból kiinduló esetekben a mért tumorvastagságokba a naevus vastagságát is beleszámoltuk.

	Név	22 Mhz (mm)	18 Mhz (mm)	Szövettan (mm)
1.	V. J.	0,6	0,6	in situ
2.	B.T.L.	0,5	0,6	in situ
3.	H. E.	1,3	1,2	1,3
4.	K.E.L.	1,7	1,8	0,98
5.	D. F.	2,6	3	2,2
6.	T. E.	3,5	3,1	2,3
7.	K. Gy.	4,0	3,6	3,4
8.	P. I.	4,1	3,9	4,1

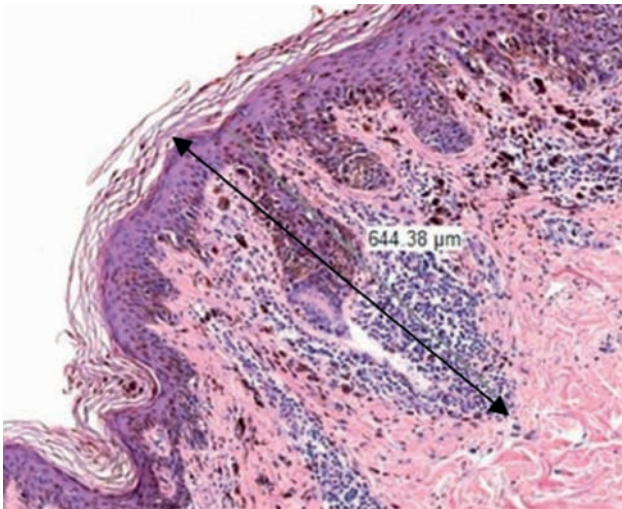
1. táblázat

Mindkét felbontású ultrahanggal vizsgált eseteink többségében közel azonos tumorvastagságot mértünk

	18 Mhz UH (n=26)	22 Mhz UH (n=32)
UH-al < 1mm, Breslow: > 1mm	1	1
UH-al > 1mm, Breslow: < 1mm	1	1
≤1mm	8	17
> 1mm	16	13

2. táblázat

A szövettanilag 1 mm-nél vékonyabb vagy vastagabb melanomák mindkét felbontású ultrahanggal pontosan megítélhetők voltak, 1-1 esetben mértünk 1 mm-nél vékonyabb-, ill. vastagabb értéket a szövettani értékkel ellentétben



8. ábra

Az in situ melanoma alatt elhelyezkedő bőséges kereksejtes infiltrátum jelentős mértékben befolyásolhatja az ultrahanggal mért tumorvastagságot

Megbeszélés

A pigmentált bőrtumorok morfológiai vizsgálatára, melanoma malignum esetében a preoperatív mélységi terjedés meghatározására az ultrahang diagnosztika rohamos fejlődésével, a '80-as évek óta, kezdetben 10-, napjainkban akár 75-100 Mhz felbontású eszközök állnak rendelkezésünkre. Bár a nagyobb felbontással arányosan egyre

	Név	18 Mhz UH	22 Mhz UH	Szövettan	naevus vastagság / kereksejtes beszűrődés legnagyobb mérete
1.	V. J.	0,6	0,6	in situ	0,65
2.	B. T. L.	0,6	0,57	in situ	0,62
3.	Cs. S.	0,9	–	in situ	–
4.	B. B.	–	0,2	in situ	0,6
5.	F. Gy.	–	0,5	in situ	0,47
6.	B. Á.	–	0,6	naevus/is	0,36
7.	K. G.	–	0,7	LMM, is	0,58
8.	V. M.	–	0,4	in situ	0,5
9.	Sz. K.	–	0,4	in situ	0,5

3. táblázat

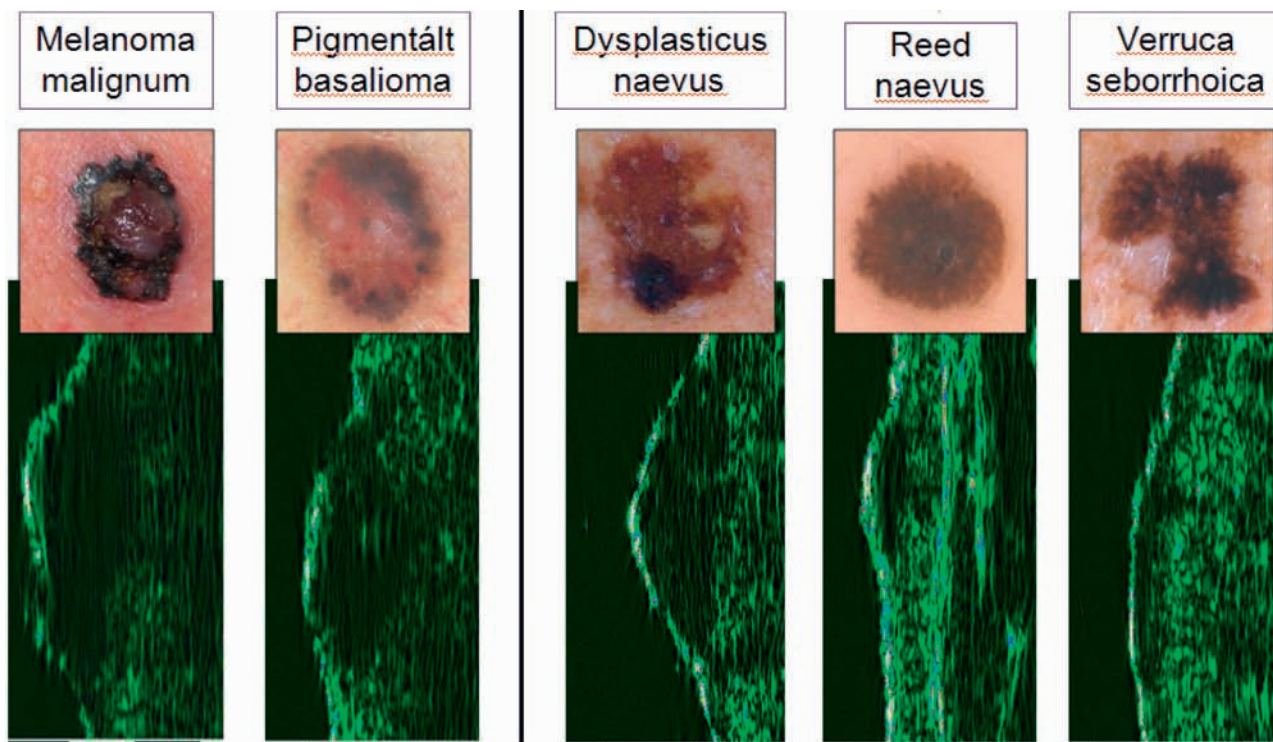
In situ melanomák értékelése. 9 beteg 11 ultrahang vizsgálata. Az in situ tumorok nagyfelbontású ultrahanggal minden esetben 1mm-nél vékonyabbnak bizonyultak

felületesebb bőrréteg vizsgálható, ugyanakkor a felbontás növelésével az ultrahang penetrációja, így a vastagabb melanomák mérésének-, valamint a mélyebb bőrrétegek vizsgálatának lehetősége csökken (2). A bőrtumorok vastagságának megítélése az irodalomban fellelhető tanulmányok jelentős részében 10-20 Mhz felbontású ultrahanggal történik, mely a legtöbb radiológiai intézetben hozzáférhető.

Nagyfelbontású ultrahang alkalmazásakor a tumorvastagság pontos megítélését számos tényező befolyásolhatja. Az ultrahanggal – szövettani Breslow értékhez képest – alulbecsült esetek hátterében elsősorban a transducer okozta kompresszió (3, 4), valamint az apró-, ultrahanggal nem detektálható sejtfészkek állhatnak (5). A túlbecsült tumorvastagság hátterében, az esetek jelentős részében főként a tumort övező kereksejtes beszűrődés (6, 7, 8), neovascularizáció (2), valamint felszíni hyperkeratosis (3), ulceráció, regressziós jelenségek (9), naevusból kiinduló esetekben a naevusvastagság (2,8), valamint a tumor kimetszésével járó-, a szövettani minta fixálása-kor létrejövő zsugorodás, dehidráció állhat (5, 7, 8, 9, 10). Vizsgálatainkkal túlbecsült eseteink 75%-ában a szövettani metszetben kereksejtes infiltráció volt megfigyelhető.

Mindezek ellenére már a 10-20 Mhz felbontású ultrahang alkalmas lehet a tumorvastagság nagy pontossággal történő megítélésére, így az 1 mm-nél vékonyabb / vastagabb tumorok jól elkülöníthetők.

10 Mhz ultrahanggal már 1983-ban Shafir és mtsai, 15 esetet vizsgálva, a mért tumorvastagság és szövettani metszetben mért Breslow érték között szoros összefüggést írtak le, a korrelációs érték 0,92 volt (11). 2008-ban Vilana és mtsai, 54 esetben 0,93 korrelációs értéket értek el, 2010-ben Music és mtsai 12-15 Mhz ultrahanggal 70 pigmentált bőrtumort vizsgáltak (melyből 60 volt melanoma), eredményeik alapján a korrelációs együttható 0,82 volt (1), azonban az 1mm-t elérő tumorok elkülönítése mindkét tanulmány esetében nagy pontossággal történt (92%).



9. ábra

A pigmentált bőrtumorok makroszkópos, dermatoszkópos valamint ultrahang képei

10 Mhz ultrahanggal az in situ-, ill. 0,7-1 mm-nél vékonyabb tumorok általában nem detektálhatók (1,3), azonban a 0,7mm-nél vékonyabb tumorok mérésében a 20 Mhz felbontású ultrahang már megbízhatóan alkalmazható (9, 12).

1987-2007 között 18 tanulmányban vizsgálták a korrelációt a 20 Mhz ultrahanggal-, ill. szövettanilag mért tumorvastagság között. Mindegyikben szoros, lineáris összefüggést találtak, a korrelációs koeficiens érték 0,88-0,97 között mozgott, többnyire 0,9 feletti volt. (2).

Jelen vizsgálataink során 1 (18 Mhz) - 1 (22 Mhz) esetben mértük 1mm-nél vékonyabb-, ill. vastagabb értéket a szövettani értékkel ellentétben. Az in situ melanomák vizsgálata során minden esetben mérhető volt tumorvastagság, ill. minden esetben 1 mm-nél vékonyabbnak bizonyultak. Tanulmányunkban a 22 Mhz csoportban mért korrelációs együttható 0,96, az összes esetet értékelve (18-, 22 Mhz) 0,89.

Nagyobb felbontású, 75 Mhz ultrahanggal, Guitera és mtsai által mért korreláció 0,89 volt (8). Gambichler és mtsai 20-, ill. 100 Mhz ultrahangot alkalmaztak, utóbbit a melanocitás bőrléziók vastagságának mérésére az irodalomban elsőként. Bár a 100 Mhz ultrahanggal mért tumorvastagságok nagyobb arányban egyeztek a szövettani értékkel, a szórás minimális volt, a mért korrelációs értékek (0,99) azonosak voltak mindkét felbontással mért csoportban (13).

A klinikai kép alapján a benignus ill. malignus bőrtumorok elkülönítése néhány esetben nehézséget okozhat. Elsősorban a pigmentált basaliomák, dysplastikus naevusok, verruca seborrhoicák elkülönítése jelenthet problémát.

Kérdéses esetben a műtéti eltávolítást megelőzően, in vivo a dermatoszkópia mellett a nagyfelbontású ultrahang további információt nyújt a pigmentált bőrtumorok szerkezetéről.

A melanomák, pigmentált naevusok többségében a dermistől jól elkülöníthető, homogén, echo-szegény struktúrájú ultrahangkép jellemző (14). A pigmentált anyagjegyektől eltérően a melanomák egy részében abnormális vascularizáció van jelen, melynek vizsgálatára Doppler készülék alkalmazható (2, 15). Az ulcerált, pörkkel fedett léziók – főként basaliomák - vizsgálata nem optimális, mivel a pörk jelenléte során, az entrance echo line kiszélesedése folyamán felerősödő hangárnyék keletkezik, csakúgy, mint a verruca seborrhoicák hyperkeratotikus közegében. Az anyagjegyek egy részének ultrahang képére a foltos hangárnyék lehet jellemző a fokális hyperkeratosis következtében (16).

Jelen tanulmányunk során amellett, hogy a vizsgált melanomák többségére a jól körülhatárolt, homogén-, echomentes, struktúra volt jellemző, valamint a vascularizációra-, egyéb tumorok, pl. verruca seborrhoica vizsgálata esetén hyperkeratosisra utaló jelek azonosíthatók voltak, az egyes tumorokra jellegzetes, specifikus szerkezeti sajátosságokat nem tudtunk egyértelműen felállítani (9. ábra), ez irányban további morfológiai vizsgálatok szükségesek.

Összefoglalás

Összefoglalásként megállapítható, hogy a nagyfelbontású ultrahang, mint non-invazív diagnosztikai módszer segítségével preoperative, nagy pontossággal megítélhető a

primer tumor mélységi terjedése, a dermatoszkópiát kiegészítően további hasznos információval szolgál a vékony melanomák in vivo szerkezetéről. Segítségét nyújthat az 1mm-nél vastagabb tumorok elkülönítésében, ezáltal a Sentinel nyirokcsomó biopszia szükségességének eldöntésében, a sebészi biztonsági zóna meghatározásában, valamint további információval szolgál a pigmentált bőr-elváltozások differenciál-diagnosztikájában.

A nagyfelbontású ultrahang differenciál diagnosztikai szempontból önálló diagnosztikai módszerként az eddigi irodalmi adatok, valamint jelen vizsgálataink alapján nem alkalmas a benignus-, illetve malignus bőrtumorok elkülönítésére.

IRODALOM

1. *M. M. Music és mtsai*: Pre-operative ultrasound with a 12-15 MHz linear probe reliably differentiates between melanoma thicker and thinner than 1 mm. *JEADV* (2010) 24, 1105-1108.
2. *Machet L. és mtsai*: Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20-MHz ultrasound imaging: a monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound in Medicine and Biology* (2009); 35 (9):1411-1420.
3. *Vilana R. és mtsai*: Preoperative Assessment of Cutaneous Melanoma Thickness Using 10-MHz Sonography. *AJR* (2009) 193:639-643.
4. *Tacke J. és mtsai*: Clinical relevance of sonometry-derived tumour thickness in malignant melanoma – a statistical analysis. *Br J Dermatol* (1995); 132:209-214.
5. *Kraus W., Schramm P. and Hoede N.*: First Experiences with a High-Resolution Ultrasonic Scanner in the Diagnosis of Malignant Melanomas. *Arch Dermatol Res* (1983) 275:235-238.
6. *Krahn G. és mtsai*: Dermatoscopy and High Frequency Sonography: Two Useful Non-Invasive Methods to Increase Preoperative Diagnostic Accuracy in Pigmented Skin Lesions. *Pigment Cell Res* (1998) 11:151-154.
7. *Hoffmann K. és mtsai*: Malignant Melanoma in 20-MHz B Scan Sonography. *Dermatology* (1992) 185:49-55.
8. *Guitera P. és mtsai*: Melanoma histological Breslow thickness predicted by 75-MHz ultrasonography. *Br J Derm* (2008) 159, 364-369.
9. *Hayashi K. és mtsai*: High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: usefulness in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *Int J Clin Oncol* (2009) 14:426-430.
10. *Partsch B. és mtsai*: Limitations of high frequency ultrasound in determining the invasiveness of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Research* (1996) 6:395-398.
11. *Shafir R. és mtsai*: Preoperative Ultrasonic Measurements of the thickness of cutaneous malignant melanoma. *J Ultrasound Med* (1984) 3:205-208.
12. *Serrone L. és mtsai*: High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Research* (2002) 12: 287-290.
13. *Gambichler T. és mtsai*: Preoperative Ultrasonic Assessment of Thin Melanocytic Skin Lesions Using a 100-MHz Ultrasound Transducer: A Comparative Study. *Dermatol Surg* (2007) 33:818-824.
14. *Jovanovic D. és mtsai*: Characteristics of malignant melanoma examined by 20-MHz ultrasound. *Medicine and Biology* (1998) 5(1), 58-60.
15. *Lassau N. és mtsai*: Prognostic Value of Angiogenesis Evaluated with High-Frequency and Color Doppler Sonography for Preoperative Assessment of Melanomas. *AJR* (2002) 178:1547-1551.
16. *Harland C.C. és mtsai*: Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *Br J Derm* (2000) 143, 281-289.

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

Cheilitisek differenciál-diagnosztikája

The differential diagnosis of cheilitis

NÉMETH ZSOLT DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.², PÓNYAI GYÖRGYI DR.²,
BARABÁS JÓZSEF DR.¹, BOGDÁN SÁNDOR DR.¹

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és
Fogászati Klinika¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ajkak bőrének gyulladással elváltozásai igen gyakori panaszként jelentkeznek, hátterükben igen változatos körképeket kell elkülöníteni. Szerzők a leggyakoribb, alábbi körképeket tekintik át: cheilitis actinica, cheilitis glandularis, cheilitis granulomatosa (Miescher-Melkersson-Rosenthal szindróma), cheilitis chronica abrasiva praecancerosa, lupus erythematosus orális manifestációi, atópiás és allergiás kontakt cheilitis. A cheilitisek több formája prekancerózus állapot, belőlük laphámrák alakulhat ki. Predisponáló faktorok: erős, tartós UVA-UVB sugárzás, dohányzás, rossz szájhigiéne, világos bőrszín, krónikus ajakgyulladás. Az expozíció fennállásának idejével arányosan, évről évre nő a diszplázia és a malignus tumor kialakulásának veszélye. Cheilitis glandularis, cheilitis actinica klinikai diagnózisának pillanatában az esetek mintegy 18-35%-ban már szövettannal igazolható carcinoma in situ, laphámrák alakult ki. A cheilitises betegek 10-20%-ánál bizonyítható atópiás hajlam, az allergiás kontakt cheilitis hátterében releváns allergének: illatanyagok, a perubalzsam és a nikkell állhat. Ezeket elsősorban arc- és szájpoló, szájhigiéniatermékek, dekorkozmetikumok, ritkán élelmiszerek tartalmazták. A malignus transzformáció esélyének felméréséhez, a hatékony kezeléshez elengedhetetlen a pontos diagnózis, differenciáldiagnózis. Ennek felállításához leggyakrabban elegendő a klinikai tünetek alapos értékelése, a hisztopatológiai kép valamint a direkt immunfluoreszcens vizsgálatok. A kezelés sokszor elhúzódó és eredménytelen, így a megelőzés áll előtérben. A hatékony terápia részei: fényvédő, hidratáló, zsíros kenőcsök, retinoidok, lokális szteroidok, immun-modulánsok, antihisztaminok, antibiotikumok, antifungális szerek. Terápiarezisztens pré-malignus, malignus léziók esetén sebészi megoldás jön szóba.

Kulcsszavak:
cheilitis - cheilitisek
differenciáldiagnosztikája - ajakrák

SUMMARY

Inflammatory processes of the lips present as common problems. In the background various pathologies are to be identified. In the present article the following pathologies are reviewed: actinic cheilitis, glandular cheilitis, granulomatous cheilitis (Miescher-Melkersson-Rosenthal syndrome), chronic abrasive cheilitis, oral manifestations of lupus erythematosus, atopic and contact cheilitis.

Several forms of cheilitis are precancerous lesions, which may develop into squamous cell carcinoma. Predisposing factors: strong and lasting UVA-UVB radiation, smoking, bad oral hygiene, light skin, chronic cheilitis. The risk of dysplasia or developing a malignant tumour rises year by year in direct relation to the time of exposure. Upon diagnosis of glandular cheilitis or actinic cheilitis, a histologically malignant tumour is already present in 18-35 per cent of the cases. There is an atopic tendency in 10-20 per cent of patients with cheilitis. Relevant allergens related to contact cheilitis: fragrant substances, peruvian balm and nickel. These are mainly contained by face and mouth care products, oral hygiene products, cosmetic products and rarely alimentary products. Exact diagnosis and differential diagnosis is absolutely necessary for the identification and efficient treatment of malignant transformation. The thorough evaluation of clinical signs and symptoms, histological testing and direct immunofluorescence are mostly sufficient to achieve diagnosis. Treatment is often lengthy and inefficient, thus prevention should be the prime objective. Efficient therapies include: sunscreen, moisturising and greasy creams, retinoids, local steroids, immunomodulants, antihistamines, antibiotics, antifungals. Premalignant lesions resistant to therapy, as well as malignant lesions are mostly treated surgically.

Key words:
Cheilitis - differential diagnosis -
lip cancer

Bár a macrocheiliát, mint tünetet *Cornelius Stalpart Van der Wiel* már 1687-ben említi, először (5 esetről beszámolva) *Richard von Volkmann* írta le 1870-ben, az alsó ajak kis nyálmirigyeit érintő mukopurulens gyulladást (75), mely a nyálmirigyek kivezetőcsöveinek tágulatával, az ajakpír lobos folyamatával járt együtt. Ezt követően több szerző, számos esetről számolt be, ahol az alsó ajak megnagyobbodott, a nyálmirigyek kivezető-pontjai kiemelkedtek és különböző fokú, kiterjedésű gyulladás volt megfigyelhető.

Számos elnevezése ismert attól függően, hogy melyik stádiumban tart az elváltozás, illetve ki volt a kórforma leírója.

Ebben az értelemben az alábbi formákat említjük: *Volkman*-cheilitis, myxadenitis labialis, *Baelz*-, *Puente*-szindróma (50), cheilitis glandularis simplex, cheilitis glandularis suppurativa, cheilitis glandularis apostematosa).

Az ajkakot érő UV- sugárzás kumulatív dózisa felelős a cheilitis actinica kialakulásáért. Számos szerző véleménye, hogy cheilitis actinica cheilitis glandularis talaján fejlődik ki és nem fordítva.

A cheilitisek etiológiája, tünettana, differenciáldiagnóziisa igen szerzteágazó, a folyamat kialakulásának megértéséhez szükség van az ajak-elváltozások patológiai hátterének alapos ismeretére is.

Cheilitis glandularis

Epidemiológia

Férfiaknál és nőknél egyaránt, bármely életkorban előfordulhat, a férfi:nő arány 2-3:1 (53). Elsősorban középkorú (40-50 év közötti) férfiakon látjuk (80). Világviszonylatban nem figyeltek meg földrés- vagy országspecifikus megoszlást, úgy tűnik azonban, hogy világos bőrű (különösen albino) egyéneknél gyakoribb (34, 46). Fiataloknál, gyermekeknél is leírták (83).

Etiológia

Kóroki tényezőként az erős napfény (UV sugárzás) emelendő ki első helyen. Úgy tartják, hogy idült cheilitis glandularis talaján cheilitis actinica (cheilitis solaris) alakulhat ki, mely már „előkapuja” az alsó ajak laphám-karcinómájának (8, 36).

Az ajakrák elsősorban a tűző napon dolgozó földművesek, tengerészek, halászok, magashegyi körülmények között élők, sportolók betegsége.

Más hatások, így mechanikai irritáció, az ajak harapdálása, a dohány minden formában történő fogyasztása, gyulladás, elégtelen szájhigéne, pszichés tényezők, szájlégzés, mind-mind szerepelhetnek kiváltó faktorként (7).

Egyes szerzők felvetették, hogy autoszomális, domináns módon öröklődő betegségről lehet szó. *Parmar* és *Muranjan* olyan kórképet (szindrómát) ismertetett, melynek tünetei többek között: az ajak kettőzöttsége (double lip), ptosis, pszichés eltérések (12, 48). Az örökletes jelleg mellett jelenleg egyetlen, nagy beteganyagot feldolgozó, klinikai esettanulmány sem szól.

Az évek során a tünetek állandósulnak, a folyamat krónikussá válik.

Klinikum

A cheilitis glandularis krónikus, progresszív megbetegedés, a betegek többsége 3-12 hónapja tartó panaszokkal jelentkezik. Elsősorban férfiakon, (70-90%-ban) az alsó ajak megbetegedése (44), de leírtak, gyermekeken és a felső ajkon (4%) kialakult kórképet is (64, 77, 80, 83).

Lourenco és *mitsai*. szimultán, alsó és felsőajak (34), *Lederman* mindkét ajak (17-30%) és a buccák (30), míg mások kizárólag a felső ajkon, *Williams* pedig a palatumon elhelyezkedő kórformákról tesznek említést. Utóbbi szerzők az ajkakon kívül kialakuló, krónikus kisnyálmirigyek gyulladásával együtt járó, hasonló klinikai és hisztológiai tüneteket mutató elváltozásokat „stomatitis glandularisnak” nevezik (79).

A krónikus gyulladás eredményeként az ajak kötőszövet-állománya felszaporodik. Az ajakpír megvastagszik, fájdalmas berepedések, ezek talaján kisebb-nagyobb, olykor egymással összefolyó fekélyek alakulnak ki. Az ajak tömegessé, tömött tapintatúvá válik, kifordul, ún. macrocheilia alakul ki.

A klinikai tünetek előterében az ajak duzzanata, a fekélyképződés, pörkösödés, kisnyálmirigy-hiperplázia, tályogképződés állnak. A mirigyek gyulladtak, nodulárisan megnagyobbodnak, kivezetőcsöveik tágultak, a kivezetőpontok az ajakpír felszínéről enyhén kiemelkednek, de centrumuk behúzódik, ekörül hyperémiás udvar helyezkedik el (52). Első látásra úgy tűnik, mint a alsó ajak pírján vörös pontocskák lennének. A kivezetőcsövekből kezdetben viszkózus, transzparens nyál (mucin) ürül, illetve préselhető ki. Szuppuratív formában ez a váladék mukopurulens jelleget ölt.

A bőrön kóros pigmentáció alakul ki, a hám tömötté, felszíne érdessé válik, fokozott szarusodást mutat.

A cheilitis glandularis lefolyásában három stádium különböztethető meg (korábban ezeket a formákat külön-külön betegségeknek tartották) (62, 77, 80):

- Cheilitis glandularis simplex: kezdeti szak, csak a pír, fájdalomtalan, az ajakpíron vörös vagy sötét pontozottság észlelhető (leírójuk *Puente* és *Acevedo*).
- Cheilitis glandularis suppurativa superficialis, *Baelz*-betegség: fájdalomtalan ajakduzzanat, fekély- pörk- képződés jellemzi, az ajak tömött tapintatú.
- Cheilitis glandularis suppurativa profunda seu apostematosa (*von Volkmann*) seu myxadenitis labialis: Főként staphylococcus törzsek okozta, tályogképződéssel járó folyamat, az ajkon többszörös fisztulaképződés figyelhető meg, mely kiterjedt hegesedéssel jár.

A berepedések, fekélyek égő fájdalmat okoznak, váladekoznak. Ez a váladék pörköt képez, mely ha leválik, vérzés indul.

Malignizáció

Az ajakrák kialakulását legtöbbször krónikus ajakgyulladás (cheilitis glandularis, cheilitis actinica) előzi meg. A legtöbb esetben nyilvánvaló a felszíni hám pre-malignus diszpláziája, sőt (a különböző közlemények szerint) a krónikus gyulladás talaján, már a diagnózis

pillanatában, az esetek mintegy 18-35%-ban valós lap-hámrák alakult ki.

A folyamat fennállásának idejével arányosan, évről évre nő a diszplázia és a malignus tumor kialakulásának veszélye (76). A fokozódó macrocheilia miatt ugyanis az alsó ajak egyre jobban kifordul (evertálódik), így a védtelen mucosa sokkal jobban ki van téve a napsugárzás káros hatásának.

Rosszindulatú elfajulás szempontjából a cheilitis glandularis suppurativa superficialis és profunda képezik a legnagyobb rizikójú eseteket.

Diagnosztika

Stooper és munkatársai cheilitis glandularis kapcsán, cystadenoma papillare-szerű, ductalis terjedésről számolnak be, periduktális, krónikus gyulladást (dochitis), hegeképződést, krónikus szklerotizáló sialoadenitist írnak le (70). *Musa* a cheilitis glandularis generalizált formáját említi, ő a „suppurativ stomatitis glandularis” kifejezést használta (42). *Leao* HIV-fertőzött beteg kisnyálmirigy-diszfunkcióját említi, melynek talaján exfoliatív cheilitis keletkezett (29). Ez utóbbi igen jellemző tünet (akár még nem diagnosztizált) HIV-pozitív egyéneknél (5).

Szövettanilag az eltérés nélküli, érett hámtól, az enyhe, közepes vagy súlyos diszplázián át, a már kifejtett lap-hámrákig, minden előfordulhat. Amennyiben bazofil kollagén-degeneráció (elastosis solaris) van jelen, úgy inkább cheilitis actinica a diagnózis.

Cheilitis glandularis esetén a stróma ödémája, hiperémia, a felszíni hám hiperkeratózisa, erózió, ulceráció figyelhető meg. A hámszövet lamina propriája mentén limfociták infiltráció, a mirigykamrákban intersticiális gyulladás, fibrózis látható. Az ajakban található kisnyálmirigyek tágult kivezetőcsöveiből sűrű nyál exprimálható, mely az ajakhoz tapadva, kellemetlen panaszt okoz a betegeknek.

Differenciáldiagnosztika

Macrocheiliát okozhat még: mucocela, sialoadenitis chronica, a kis nyálmirigyeket érintő nyálkőesség, herpes simplex recurrens, haemangioma, sérülés után visszamaradt, szervült vérrög, lymphangioma, neurofibromatosis, lepra, TBC, angioneurotikus oedema, cheilitis granulomatosa (Miescher-Melkersson-Rosenthal szindróma), szisztémás-granulomatózus betegségek (sarcoidosis gyanúja esetén biopszia szükséges). Macrocheilia alakulhat ki malignus folyamatok (mesenchymális tumorok, lymphoma, cystadenoma, cystadenocarcinoma, mucoepidermoid carcinoma) kapcsán is. Tisztázni szükséges, hogy Crohn-betegség, colitis ulcerosa nem áll-e a háttérben.

A cheilitis glandularis az alábbi kórképektől kell még elkülöníteni: lupus erythematosus, mucocela, cisztás fibrózis, az ajakpír égési sérülései (nap, forró folyadék), cheilitis actinica, cheilitis angularis, elephantiasis, atópiás (ekcémás) cheilitis; szájlégzés, szél, gyógyszer okozta xerosztómia, Sjögren-szindróma (szintén biopszia szükséges!), HIV-infekció talaján kialakult kisnyálmirigy-funkciózavar.

Kezelés

Legfontosabb a cheilitist kiváltó, irritáló tényezők kiküszöbölése, fényvédő krémek használata, az erős, tűző napsugárzás kerülése.

Az ödéma csökkentésére (nem-purulens folyamatoknál) antihisztaminokat adhatunk.

A folyamat bakteriálisan felülfertőződhet, ilyenkor mikrobiológiai vizsgálat, célzott antibiotikus kezelés indokolt (20). Noduláris típusú cheilitis glandularis esetén a kommittáló lokális, intralézionálisan adott, vagy szisztémás szteroid-kezelés potencírozhatja az antibiotikum hatását, azonban hosszan tartó vagy magas dózisu szteroid-kezelés önmagában is okozhat fibrózist, hegesedést.

Lokális, 0.1%-os, tacrolimus tartalmú kenőccsel, 5-FU-val végzett helyi kezelés is eredményes lehet (4, 14, 17, 84).

A folyamat olykor candidiasissal társulhat, illetve felülfertőződhet, ebben az esetben antifungális kezelés indokolt. Gondolni kell arra, hogy a gomba megjelenése lehet az immunrendszert gyengítő fertőzés (HIV), hosszan tartó antibiotikus vagy szteroid-kezelés eredménye is.

Amennyiben konzervatív kezelésre a tünetek nem enyhülnek, fekélyes területek alakulnak ki, a sebészi megoldást (lineáris-, kvadrátexcízió, ajakplasztika) választjuk. Az ajakpír kimetszése útján eltávolítjuk a napsugárzás által károsított területet és egyben redukálhatjuk a macrocheiliát is. Egyes szerzők krioterápia esetén számoltak be kedvező eredményekről (22).

Cheilitis actinica

Epidemiológia

Hasonlóan a cheilitis glandularisnál leírtakhoz, a kórkép elsősorban építőipari, mezőgazdasági munkásokat, magaslaton, a trópusokon élők, hegymászókat, síelőket, vízi sportokat űzőket, halászókat, tengerészeket érinti (21). A férfi:nő arány itt 12:1.

Főként középkorú, világos bőrű egyéneket érint. Kifejlődésében döntő, hogy az ajak hámjában kevés, protektív hatású melanocita található, a keratinizált hám igen vékony (37).

Etiológia

Predisponáló etiológiai faktorok: napfény okozta krónikus irritáció, dohányzás, rossz szájhygiene. Az ajak krónikus gyulladása (pl. HPV-kontamináció, cheilitis glandularis) sejtszintű, genetikai károsodás révén a cheilitis actinica malignus transzformációját eredményezheti (10).

Az UV-sugárzás hullámhossz-tartománya 100 és 400 nm közé esik (UV-A=320-400 nm, UV-B=290-320 nm, UV-C=100-290nm). Az UV-C sugárzást a Föld légköre gyakorlatilag teljes egészében kiszűri. Az UV-A és UV-B sugárzás (kollagén károsítás, A-vitamin lebontás, lokális immunszuppresszió, ionizáció útján) „öregíti”, károsítja a bőrt (39, 74). Az ionizáció hidroxil és oxigén gyököket eredményez, így, indirekt úton a keratinociták DNS-állományának epigenetikai és genetikai károsodását okozza. Ma úgy tűnik, hogy a keratosis solaris (bőr) és a cheilitis

actinica kifejlődéséért elsősorban az atmoszféra által csak részben kiszűrt UV-B sugárzás felelős (81).

Bizonyítékokkal rendelkezünk arról, hogy az UV-B sugárzásnak nem csupán iniciatív szerepe van a hámsejtek genetikai károsodásában, de promotálja a transzformált sejtek expanszióját is, így malignus daganat kialakulását segíti elő (31).

Az UVB képes a P53 szuppresszor gén mutálására, így a sejtciklus elégtelen szabályozása révén genetikai instabilitást, a transzformált keratinociták felszaporodását okozza.

Klinikum

Az esetek 90%-ában az alsó ajak érintett (56), a felső lényegesen ritkábban (49). Az UV-sugárzás irritáló hatására az ajak felszíni hámja megvastagszik, kiszárad, színe szürkésfehér lesz, berepedezik, mély físzúrák keletkeznek. Az ajakpír hámlik, olykor hiperkeratotikus, ulcerált, fájdalmas, fekélyek tarkítják. A felszín néha atrófiás, rajta keratózis, rhagadok láthatóak. A fekélyek felszínén pörk keletkezik, ha ez leválik, vérzést tapasztalunk.

A panaszos anamnesztikus idő viszonylag hosszú, átlagosan 2.6 év.

A krónikus UV-sugárzás hatására az ajakpír keratinocitái molekuláris és genetikai változáson mennek keresztül. Ma azt gondoljuk, hogy a cheilitis actinica ezen módosult keratinociták expanszióját jelenti (11, 44). Szöveti vizsgálatkor, emelkedett mitotikus ráta, nukleáris atípiá (pl. hiperkromázia), a keratinociták szabálytalan elrendeződése figyelhető meg a hám bazális részén.

Cheilitis actinica-ban szenvedő betegek gyakran megnyalják az alsó ajkukat. Ez kettős célt szolgál: egyrészt megnedvesítik, a kellemetlen érzést okozó, kiszáradt ajakpírt; másrészt csökkentik a pörk keménységét, mely ha így válik le, nem okoz olyan gyakran vérzést.

Csökkenhet a szájnýtás mértéke, a szájszájelen olykor vezikulák jelennek meg. A beteg étvágytalan, testsúlya csökken.

Cheilitis actinica acuta keletkezik nap okozta leégés hatására, legtöbbször fiatal egyéneknél. Az ajak duzzadt, ödémás, felszíne vörös, gyors hólyagképződés is jellemezheti.

Szövettanilag akantózis, hiperkeratózis, parakeratózis, nem-specifikus, felszínes limfocitás-hisztocitás infiltráció figyelhető meg.

Kezelése hűtésből, antihisztaminok, lokális szteroidok adásából áll. Az ajak felszínét chlorhexidinnel fertőtleníthetjük.

Cheilitis actinica chronica esetén a klinikai képet a keratotikus ajakpír uralja, hisztológiai megjelenése hasonlós az akut formához. Talaján, hosszú fennállás során, laphámrák alakulhat ki. A hosszú, napfény-expozíciós idő káros alterációi kumulálódnak és a szöveteket irreverzibilis károsodás éri. Az esetek mintegy 72%-ában már az első jelentkezés pillanatában közepes fokú diszplázia és/vagy invazív karcinóma áll fenn. A malignitás gyanúját erősíti az induráltság, a fekélyképződés, a perzisztáló eritéma, hiperkeratotikus területek jelenléte. Mindezen elvál-

tozások biopsziát, a legtöbb esetben a képlet in toto excízióját indokolják (37).

Malignizáció

A diszplázia, az elastosis solaris (a hám alatti kötőszövet bazofil degenerációja), a gyulladás, vazodilatáció a betegek mindegyikében jelen van, míg a hiperplázia, a hiperkeratózis vagy az atrófia 55-86%-ban figyelhető meg (9). Fentiek miatt a cheilitis actinica több szerző szerint intraepiteliális, in situ neopláziának felel meg (44, 55).

Differenciáldiagnózis

Elsősorban az ajkat érintő lichen ruber planustól, planocelluláris ráktól, pemphigus vulgaristól, dermatitistől, keratosis solaristól kell elkülöníteni.

Cheilitis actinica talaján kialakul laphámkarcinóma az esetek 11%-ában ad áttétet, míg keratosis solaris esetén ugyanez az érték mindösszesen 1% (35, 54, 59).

Kezelés

A legfontosabb a megelőzés, a veszélyeztetett (világos bőrű, dohányzó, középkorú, férfiak) délelőtt 10 és délután 14 óra körül kerüljék az arcukat érz, direkt napsugárzást, használjanak fényvédő krémeket. A káros UV-sugárzás elleni védekezést korai gyermekkorban kell elkezdni és élethosszig folytatni. Védőruházat (pl. sapka, szalmakalap), a déli órákban a napsugarak kerülése, fényvédő krémek használata javasolt (31, 63). Ugyanez vonatkozik olyan betegekre, akiknél a cheilitis actinica akár enyhe formája már jelentkezett. A terápia kiválasztásához alapvetően fontos az anamnézis pontos ismerete, a betegek alapos vizsgálata. Egészen másként kezelünk egy UV-behatásnak alig kitett irodai dolgozót és egy, tartósan a napon tartózkodó (dolgozó, sportoló) egyént.

A kezelést a panaszok enyhítése és a malignus transzformáció megelőzése indokolja. A károsító-kiváltó, irritatív faktorok kizárása elsőrendű. Enyhe formáiban (a keratózis nem túl pregnáns), helyileg alkalmazott retinoidokat, puhító, fényvédő, zsíros kenőcsöket alkalmazunk. Súlyosabb esetben hialuronsav-gél (2.5%) (32), 5-FU tartalmú kenőcs/gél, triklórecetsavas hámlasztás, fotodinámia kezelés (2) használhat. Az NSAID-készítményeknek bizonyos mértékben antineoplasztikus hatásuk is van. A daganatszövetben fokozott mértékben expresszálódó ciklooxygenázokat (COX-1 és COX-2) bénító tulajdonságuknál fogva, apoptózt idéznek elő (15).

Ulcerált, daganatra gyanús képletek megjelenése esetén sebészi megoldás, CO₂ vagy Er:YAG lézer-vaporizáció, lézer-exstirpatio (1, 47, 60, 69, 85), lineáris excízió, kvadrát-excízió, ajakplasztika (56), krioterápia (22), dermabrázió (13) választandó.

Cheilitis chronica abrasiva praecancerosa

Ha cheilitis actinica chronica fennállása esetén jelentős az erodált területek aránya, akkor cheilitis abrasiva praecancerosa keletkezhet. Az erózió és az induráció együttes

fennállása esetén a legvalószínűbb a rosszindulatú folyamat kialakulása.

Ha cheilitis chronica abrasiva praecancerosa talaján alakul ki karcinóma, úgy a beteget még a szokásosnál is szigorúbban kell ellenőrizni, mivel ebben az esetben igen magas a lokálrecidívák és a nyaki áttétek előfordulásának valószínűsége.

Cheilitis granulomatosa (Miescher-Melkersson-Rosenthal szindróma)

Ritka betegség, az ajak megvastagodását granulomatózus gyulladás okozza, tágabb értelemben az orofaciális granulomatózisok közé tartozik. Miescher-féle cheilitisről beszélünk, ha a tünetek (granulomatózis) csak az ajakra korlátozódnak. Egyesek a Melkersson-Rosenthal szindróma monoszimptomatikus formájának tartják. Melkersson-Rosenthal szindróma esetén faciálpárézis és barázdált nyelv is megfigyelhető.

A Melkersson-Rosenthal szindróma esetenként a Crohn-betegség (16, 27, 43, 65, 78), sarcoidosis (3) vagy az orofaciális granulomatózis orális manifestációja képpen jelentkezhet.

Etiológia – Epidemiológia

Kóreedete ismeretlen, a genetikai hajlamot illetően törtek megfigyelések, ezeket ikertestvérekben kialakult kórképekkel, egyebekben tünetmentes hozzátartozókban megfigyelt, plikált nyelv jelenlétével magyarázzák (72). Nemek és etnikumok tekintetében nem találtak bizonyított eltérést, elsősorban fiatal felnőttek betegsége. Az ételekben található antigének gyakran állnak orofaciális granulomatózis háttérében. Kontakt allergének (arany, ólom, kobalt) etiológiai szerepére is találunk adatot (40, 41, 82).

Klinikum

Klinikailag először ismétlődő, ödémaszerű duzzanat jelenik meg egyik, vagy mindkét ajakban, olykor a szem körül, ez pár óra, esetleg pár nap alatt lepad. Gyakori ismétlődés mellett az oedema perzisztál, lázas állapotok, fejfájás, látászavarok, az egyes agyidegek (I, II, III, IX, XII) parézise jelentkezhet (26, 58). A n. facialis egy- vagy kétoldali parézise a betegek kb. 30%-ában alakul ki. A VII. agyideg intermittáló bénulása (az esetek mintegy 30%-ában) olykor évekkel megelőzheti az ödémás jelenségeket. Az orofaciális granulomatózist (főként ha egyéb tünetekkel: arcduzzanattal, cheilitis angularissal, nyálkahártya-fekélyekkel, gingiva-hiperpláziával együtt jelentkeznek) gyakran hozzák összefüggésbe Crohn-betegséggel. Kialakulása évekkel megelőzheti az ún. inflammatory bowel disease (IBD) tünetegyüttest (27, 43, 65, 72).

Tipikus megjelenési formája az ajkakon jelentkező diffúz vagy noduláris tapintatú duzzanat, leggyakrabban az alsó ajkon, néha a buccán. Ritkán a homlok, a szemhéjak és a hajás fejbőr is érintett. Az ajkak duzzanata perzisztál, makrokeilia alakul ki, az ajkak berepedezett, fisszurált, vöröses-barnásan elszíneződött, hámlik.

Az esetek mintegy 20-40%-ában a nyelv barázdált, fisszurált, a betegek egy része elveszti ízérzését, a nyálmirigyek diszfunkciója miatt xerosztómia alakul ki.

Differenciáldiagnózis

A kórkép elkülönítése fontos: szerzett vagy öröklött angioedémától, valódi Crohn-betegségtől (endoszkópia, biopszia), ritkán leprától, limfómától, sarcoidosistól, TBC-től (mellkas-RTG-PET).

Az ödémás, noduláris elváltozást mutató régiókból vett szövettani kép limfödémát, perivaszkuláris, limfocitás infiltrációt mutat.

Kezelés

A gyógyszeres kezelés alapvetően immun-moduláns szerek (NSAID, MTX, Azathioprine, Tacrolimus), tartósan alkalmazott antibiotikumok (tetracyclinek, erythromycin, ketotifen, minocillin, roxithromycin) adásából áll. Intralézionálisan adott szteroidok is hatással lehetnek (19, 23, 73, 79).

A göccosan infiltrált ajak miatt kialakult makrokeilia sebészi redukciója után, az érintett terület irradiációja, lokális szteroidok adása segíthet a recidívák kialakulásának lassításában (28).

Egyes szerzők metronidazol (24), avlosulfone (mycobaktérium ellen hatásos, hatásmechanizmusa a szulfonamidéhoz hasonló, PABA-antagonista, gátolja a folsavszintézist, a baktériumok szaporodását) (68), sulfapyridene (PABA-antagonista), sulfasalazine (prostaglandin-szintézis gátlása) jótékony hatásairól számolnak be.

Allergiás alapon létrejött formák az allergén kizárásával gyógyíthatók.

Lupus erythematosus orális manifestációi

Az autoimmun betegségek közül jellegzetesen fénynek kitett lokalizációban jelentkeznek az erythematosus bőrtünetei. Limitált, csak bőrt érintő forma a discoid lupus erythematosus, mely társulhat belszervi érintettséggel is járó SLE-vel. Szájnyálkahártya-léziók egyébként mindkét formában előfordulhatnak, gyakorisága szisztémás lupus erythematosusban (SLE) 9-45%-ra, míg a belszervi manifestációval nem járó krónikus cutan discoid formában (DLE) 3-20%-ra tehető (38, 45, 66, 67).

Az ajkak érintettsége esetén DLE-ben éles szélű discoid léziók mellett akár diffúz cheilitis is felléphet, mely napfényhatásra kifejezett exacerbatiót mutat (6, 45). A típusos discoid plakkok többnyire az ajakpíron indulnak, és annak határát elmosva húzódnak rá a környező vékony bőrre vagy a mucosára (45, 67). Az orális mucosa DLE léziói kezdetben általában tünetmentesek, csak később, az esetleges kifelévesedés kapcsán jelentkezhet diszkomfort, fájdalom (6, 45, 57). Az ajkak érintettsége esetén kizárandók: kontakt cheilitis, aktinikus cheilitis, leukoplákia, lichen planus, psoriasis, erythema exsudativum multiforme, pemphigus vulgaris, illetve lap-hámrák (33, 45).

A diagnózis felállítása a szájnyálkahártya anatómiai és funkcionális sajátosságaiból adódóan komplikáltabb: Döntően a mucosalis felszín érintettsége esetén, a pilosebaceus egység hiánya miatt a DLE-re jellemző folliculáris szarucsapok is hiányoznak; a szintén DLE-ben tipikus hegesedés és atrophia mértéke is nehezebben megítélhető a mucosa jó regenerációs hajlama miatt (45). A DLE-nek megfelelő nyálkahártya léziók klasszikus klinikai képe egy vagy több, aszimmetrikusan elhelyezkedő, élesen körülhatárolt, széli részen csipkézett, kerek vagy szabálytalan alakú plakk. A plakk erythemás centrális részén ulceratio, valamint atrophia jelentkezhet, a fehéres szabálytalan peremtől pedig sugárirányban futó fehér, keratotikus barázdák húzódnak. A széli részen ritkábban teleangiectasiákat találunk (6, 33, 45, 57, 67). Olykor a klasszikus megjelenéstől eltérően, keratotikus barázdákkal övezett lineáris ulceratiók láthatók. A kifejezetten vaskos, keratotikus réteggel fedett fehér léziók a krónikus cutan lupus ritkább, verrucosus formájára utalnak (45).

Lupus erythematosus (LE) esetében régóta ismert, hogy a klasszikus bőrtünetek nem ritkán párosulnak a nyálkahártyák, azon belül is elsődlegesen az orális mucosa érintettségével. A tünetek a szájüregben bárhol kialakulhatnak, leggyakrabban azonban a kemény szájpad és a buccák nyálkahártyáján észlelhetők (5, 33, 45, 57). Gyakori továbbá az ajkak (elsősorban az alsó ajak) érintettsége (6, 33, 45). Az ajak- és szájnyálkahártya-tünetek megjelenésének kedvezőtlen klinikai kimenetelre utaló prognosztikai szerepe felvetődött, ám mindmáig nem egyértelműen bizonyított (6, 45, 67).

A diagnózis a hisztopatológiai kép valamint a direkt immunfluoreszcens vizsgálatok eredménye alapján állítható fel. A szövettani képre jellemző elváltozások: hyperkeratosis; alternáló epitheliális hyperplasia és atrophia; bazális membrán vacuoláris degenerációja; mély diffúz/fokális/perivaszkuláris lymphocytás infiltrátum; vaskos, juxta-epithelialis PAS-pozitív depozitumok (67). *Karjalainen és mtsai.* összehasonlították az orális DLE, illetve a differenciáldiagnosztikai szempontból kulcsfontosságú orális lichen planus és lichenoid gyógyszerreakciók alapvető szövettani sajátosságait (25). A direkt immunfluoreszcens vizsgálat orális DLE-ben az egyéb bőrterületekhez hasonlóan pozitív, lineáris/granuláris immunglobulin (IgA/IgM/IgG) és komplement lerakódás figyelhető meg a bazálmembrán mentén (6, 33, 66, 67). A patogenezis molekuláris hátterében immunhisztokémiai vizsgálattal a T-lymphocyták (főként CD3+, CD4+ helper T-sejtek) meghatározó szerepét igazolták, melyek a B-lymphocyták antitesttermelését elősegítve fejtik ki gyulladást provokáló hatásukat (33). A gyulladáshoz közlő citokinek közül mind a Th1 (TNF- α , IFN- γ), mind a Th2 (IL-10) citokinek kimutathatók a léziókban (38).

Terápiaként elsősorban lokálisan alkalmazott szteroid-készítmények és tacrolimus, valamint szisztémásan adott hydroxychloroquin, esetleg thalidomid jön szóba. Az esetleges malignus transzformáció veszélye miatt a betegek hosszú távú, rendszeres követése indokolt.

Atópiás és allergiás kontakt cheilitis

Míg az akut cheilitises folyamatoknál elsősorban infekciózus, vagy akut allergiás eredetre kell gondolnunk, az ajak bőrének krónikus gyulladását leggyakrabban irritatív vagy késői típusú kontakt szenzibilizációs folyamatok okozzák, igen gyakran atópiás prediszpozícióval. Tünetek szempontjából akut esetben az erythema és az oedema dominál, míg hosszan fennálló folyamatoknál az ajkak berepedezése, szárazsága, erythemája és hámlás jellemző. A diagnózis klinikai, allergiás eredetet epicutan tesztek segítségével igazolhatunk (18).

Az *atópiás dermatitis* ún. „minor” tünetei -diagnosztikus kritériumai- között tartjuk számon a krónikus cheilitist, mely atópiás gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt megfigyelhető. A cheilitises betegek 10-20%-ánál bizonyítható atópiás hajlam. A nők nagyobb arányban érintettek, mint a férfiak, melynek hátterében részben a nők által nagyobb arányban használt kozmetikumok irritatív, illetve allergizáló hatása áll, másrészt a nők hamarabb fordulnak orvoshoz enyhébb bőrtünetekkel is. Az atópiás cheilitist angulus infectiosus oris, bakteriális felülfertőződés is kísérheti. A folyamat alapvetően irritatív etiológiájú, minimális traumák is ronthatják, de kontakt szenzibilizációval is szövődhet. A tünetek kialakulásában az alapbetegsége jellemző bőrszárazság miatt kialakult rossz szokás, az ajkak állandó nyalogatása, nedvesítése is szerepet játszhat. Terápiájának alapja az ajak bőrének hidratálása, zsírozása és a kísérő szuperinfekciók kezelése (51, 61, 86).

Allergiás kontakt cheilitist felnőtteknél gyakrabban észlelhetünk, mint gyermekeknél. Hátterében leggyakrabban igazolt, releváns allergének az illatanyagok, a perubalsam és a nikkkel. Ezek elsősorban arc- és szájápolókkal (szájfények, rúzsok, arckrémek), szájhygiénés termékekkel (fogkrém, szájvíz) kapcsolhatók össze, de a kézen illetve körmon használt dekokozmetikumok (körömlakk, műkörömök) összetevői és ritkán élelmiszerek is provokálhatják a tüneteket.

A fogászati kezelése során használt anyagokkal kapcsolatban kialakuló cheilitis esetén gyakran tapasztalunk szájnyálkahártya tüneteket is. A nikkkel a leggyakrabban szenzibilizáló fogászati fém, fogszabályozó készülékek, fogpótlások, ötvözetek anyagaként válhat ki túlérzékenységi reakciót. Nikkel-allergia esetén társult palládium- és réz- szenzibilizációt is megfigyeltek. Jellegzetes panaszok esetén a fogászati anyagok közül az egyéb fémek, az akrilátok, egyes szájfertőtlenítőkben, lenyomatási anyagokban és cementekben megtalálható illatanyagok (eugenol) túlérzékenyítő hatására is gondolni kell.

Krónikusan fennálló cheilitis esetén mindenképpen javasolt a környezeti standard kontakt epicutan sor tesztelése. Megfelelő anamnesztikus adatok birtokában és szájnyálkahártya tünetek esetén a fogászati sor vizsgálata szükséges. Allergiás eredet esetén a terápia lényege a kimutatott allergén kerülése illetve a szájából történő eltávolítása (51, 61, 71).

Összefoglalás

A cheilitisek leggyakrabban fizikokémiai okok, allergének miatt alakulnak ki. Tünettanuk, lefolyásuk igen változatos, a klinikus számára sokszor nehezen felismerhető, megítélhető. A különféle klinikai formák gyógyulási és malignizációs hajlama eltérő.

Mivel a rosszindulatú ajakdaganatok döntő többségét a cheilitis valamelyik formája előzi meg (okozza), különösen fontos ezen kórképek ismerete, egymástól való elkülönítése.

IRODALOM

1. *Armenores P. és mtsai.*: Treatment of actinic cheilitis with the Er:YAG laser. *J Am Acad Dermatol* (2010) *63*, 642-646.
2. *Berking C. és mtsai.*: The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: a prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg*. (2007) *33*, 825-830.
3. *Blinder D., Yahatom R., Taicher S.*: Oral manifestations of sarcoidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (1997) *83*, 458-461.
4. *Bovenschen H. J.*: Novel Treatment for Cheilitis Glandularis: Letters to the Editor *Acta Derm Venereol* (2005) *89*, 99-100.
5. *Butt F. M. és mtsai.*: Cheilitis glandularis progressing to squamous cell carcinoma in an HIV-infected patient: case report. *East Afr Med J* (2007) *84*, 595-598.
6. *Callen J. P.*: Oral manifestations of collagen vascular disease. *Semin Cutan Med Surg* (1997) *16*, 323-327.
7. *Carrington P. R., Horn T. D.*: Cheilitis glandularis: a clinical marker for both malignancy and/or severe inflammatory disease of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* (2006) *54*, 336-337.
8. *Cataldo E., Doku H. C.*: Solar cheilitis. *J Dermatol Surg Oncol* (1981) *7*, 989-995.
9. *Cavalcante A. S. R., Anbinder A. L., Carvalho Y. R.*: Actinic cheilitis: Clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg* (2008) *66*, 498-503.
10. *Chiller K. G. és mtsai.*: Cancer of the skin. In: Kasper DL et al., eds. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; (2005) 497-503.
11. *Cockerell C. J.*: Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol* (2003) *149* (Suppl 66), 34-36.
12. *Dhanapal R. és mtsai.*: Maxillary double lip and cheilitis glandularis: An unusual occurrence. *J Oral Maxillofac Pathol* (2007) *11*, 35-37.
13. *Dufresne R. G. és mtsai.*: Dermabrasion for actinic cheilitis. *Dermatol Surg* (2008) *34*, 848-850.
14. *Erkek E. és mtsai.*: A case of cheilitis glandularis superimposed on oral lichen planus: successful palliative treatment with topical tacrolimus and pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol* (2007) *21*, 999-1000.
15. *Fecker L. F. és mtsai.*: The role of apoptosis in the therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. (NSAIDs). *Br J Dermatol* (2007) *156* (Suppl 3), 25-33.
16. *Ficarra G. és mtsai.*: Oral Crohn's disease and pyostomatitis vegetans. An unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1993) *75*, 220-224.
17. *Goette D. K.*: Topical chemotherapy with 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* (1981) *4*, 633-649.
18. *Harangi F., Schneider I., Sebők B.*: Atópiás dermatitis (2009) *Medicina Kiadó, Budapest*, ISBN: 9789632261577
19. *Hazey M. A., Van Norman A. J., Armistead D. L.*: Melkersson-Rosenthal Syndrome with migraine-like headaches treated with minocycline: a case report and review of the literature. *W V Med J* (2009) *105*, 15-17.
20. *Hillen U., Franckson T., Goos M.*: Cheilitis glandularis: a case report. *Acta Derm Venereol* (2004) *84*, 77-79.
21. *Huber M. A., Terezhalmay G. T.*: The patient with actinic cheilitis. *Gen Dent* (2006) *54*, 274-282.
22. *Ishida C. E., Ramos-e-Silva M.*: Cryosurgery in oral lesions. *Int J Dermatol* (1998) *37*, 283-285.
23. *Ishiguro E. és mtsai.*: Successful treatment of granulomatous cheilitis with roxithromycin. *J Dermatol* (2008) *35*, 598-600.
24. *Kano Y. és mtsai.*: Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* (1992) *27*, 629-630.
25. *Karjalainen T. K., Tomich C. E.*: A histopathologic study of oral mucosal lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1989) *67*, 547-554.
26. *Khandpur S., Malhotra A. K., Khanna N.*: Melkersson-Rosenthal syndrome with diffuse facial swelling and multiple cranial nerve palsies. *J Dermatol* (2006) *33*, 411-414.
27. *Khoury J. M., Bohane T. D., Day A. S.*: Is orofacial granulomatosis in children a feature of Crohn's disease? *Acta Paediatr* (2005) *94*, 501-514.
28. *Kruse-Losler B. és mtsai.*: Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Arch Dermatol* (2005) *141*, 1085-1091.
29. *Leao J. C. és mtsai.*: Cheilitis glandularis: An unusual presentation in a patient with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2003) *95*, 142-144.
30. *Lederman D. A.*: Suppurative stomatitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1994) *78*, 319-322.
31. *Leffel D. L.*: The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* (2000) *42*, 518-522.
32. *Lima G. S. mtsai.*: Diclofenac in hyaluronic acid gel: an alternative treatment for actinic cheilitis. *J Appl Oral Sci* (2010) *18*, 533-537.
33. *Lourenco S. V. és mtsai.*: Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol* (2007) *34*, 558-564.
34. *Lourenco S. V. és mtsai.*: Cheilitis glandularis in albinos: a report of two cases and review of histopathological findings after therapeutic vermilionectomy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2007) *21*, 1265-1267.
35. *Lund H. Z.*: How often does squamous carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol* (1965) *92*, 635-637.
36. *Main J. H.*: Actinic cheilitis and carcinoma of the lip. *J Can Dent Assoc* (1994) *60*, 113-116.
37. *Markopoulos A., Albanidou-Farmaki E., Kayavis I.*: Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis* (2004) *10*, 212-216.
38. *Marques E. R. és mtsai.*: Oral lesions in lupus erythematosus-cytokines profiles of inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol* (2010) *37*, 439-445.
39. *Matsumura Y., Ananthaswamy H. N.*: Toxic effects of ultraviolet irradiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* (2004) *195*, 298-308.
40. *McKenna K. E., Walsh M. Y., Burrows D.*: The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity. *Br J Dermatol* (1994) *131*, 921-922.
41. *Morales C. és mtsai.*: Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy* (1995) *25*, 260-264.
42. *Musa N. J. és mtsai.*: Multiple suppurative cystic lesions of the lips and buccal mucosa: a case of suppurative stomatitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2005) *99*, 175-179.
43. *Narbutt P., Dziki A.*: Melkersson-Rosenthal syndrome as an early manifestation of Crohn's disease. *Colorectal Dis* (2005) *7*, 420-421.
44. *Nico M. M. S., Rivitti E. A., Lourenco S. V.*: Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol* (2007) *34*, 309-314.
45. *Nico M. M. S. és mtsai.*: Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol* (2008) *18*, 376-381.
46. *Nico M. M. S., Nakano de Melo J., Lourenco S. V.*: Cheilitis glandularis: A clinicopathological study in 22 patients. *J Am Acad Dermatol* (2010) *62*, 233-238.

47. *Orenstein A. és mtsai.*: A new modality in the treatment of actinic cheilitis using the Er:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther* (2007) *9*, 23-25.
48. *Parmar R. C., Muranjan M. N.*: A newly recognized syndrome with double upper and lower lip, hypertelorism, eyelid ptosis, blepharophimosis, and third finger clinodactyly. *Am J Med Genet A* (2004) *124*, 200-201.
49. *Picascia D. D., Robinson J. K.*: Actinic cheilitis: A review of the etiology, differential diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* (1987) *17*, 255-263.
50. *Puente J. J., Acevedo A.*: Queilitis glandularis. *Rev Med Latinoam* (1927) *12*, 671-679.
51. *Pugliarello S. és mtsai.*: Phenotypes of atopic dermatitis JDDG (2011) *9*, 12-20.
52. *Rada D. C., Koranda F. C., Katz F. S.*: Cheilitis glandularis - a disorder of ductal ectasia. *J Dermatol Surg Oncol* (1985) *11*, 372-375.
53. *Reiter S. és mtsai.*: Cheilitis glandularis: clinico-histopathological diagnostic criteria. *Oral Dis* (2011) *17*, 335-339.
54. *Robinson J. K.*: Actinic cheilitis. A prospective study comparing four treatment methods. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1989) *115*, 848-852.
55. *Rossi R., Mor M., Lott T.*: Actinic keratosis. *Int J Dermatol* (2007) *46*, 895-904.
56. *Roscoe E. W. T. és mtsai.*: Actinic cheilitis: aesthetic and functional comparative evaluation of vermilionectomy using the classic and W-plasty techniques. *An Bras Dermatol* (2011) *86*, 65-73.
57. *Rothfield N., Sontheimer R. D., Bernstein M.*: Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol* (2006) *24*, 348-362.
58. *Saito T. és mtsai.*: Melkersson-Rosenthal syndrome: distal facial nerve branch palsies, masseter myopathy and corticosteroid treatment. *Fukushima J Med Sci* (1994) *40*, 39-44.
59. *Savage N. W., McKay C., Faulkner.*: Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J* (2010) *55*, Suppl.1., 78-84.
60. *Scheinberg R. S.*: Carbon Dioxide Laser Treatment of Actinic Cheilitis *West J Med* (1992) *156*, 192-193.
61. *Schena D., Fantuzzi F., Girolomoni G.*: Contact allergy in chronic eczematous lip dermatitis *Eur J Dermatol* (2008) *18*, 688-692.
62. *Scheunemann H., Greither A., Hornstein O.*: Krankheiten der Mundschleimhaut un der Lippen. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1966.
63. *Schwartz R. A. és mtsai.*: Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *Eur Acad Dermatol Venerol* (2008) *22*, 606-615.
64. *Schweich L.*: Cheilitis glandularis simplex (Puente and Acevedo). *Arch Dermatol* (1964) *89*, 301-302.
65. *Scully C. és mtsai.*: Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut* (1982) *23*, 198-201.
66. *Serpico R. és mtsai.*: Report of a case of discoid lupus erythematosus localised to the oral cavity: immunofluorescence findings. *Int J Immunopathol Pharmacol* (2007) *20*, 651-653.
67. *Sharma P. és mtsai.*: Oral discoid lupus erythematosus: histopathologic diagnosis at the light microscopic level. *Int J Oral-Med Sci* (2009) *8*, 107-111.
68. *Sobjanek M. és mtsai.*: Successful treatment of Melkersson-Rosenthal syndrome with dapsone and triamcinolone injections. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2008) *22*, 1028-1029; author reply 1027-1028.
69. *Stanley R. J., Roenigk R. J.*: Actinic cheilitis: Treatment with the carbon dioxide laser. *Mayo Clin Proc* (1988) *63*, 230-235.
70. *Stoopler E. T. és mtsai.*: Cheilitis glandularis: an unusual histopathologic presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2003) *95*, 312-317.
71. *Temesvári E.*: Fogászati kontakt allergének. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2004) *80*, 53-61.
72. *Tilakarathne W. M., Freysdottir J., Fortune F.*: Orofacial granulomatosis: review on aetiology and pathogenesis. *J Oral Pathol Med* (2008) *37*, 191-195.
73. *Tonkovic-Capin V. és mtsai.*: Cutaneous Crohn's disease mimicking Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2006) *20*, 449-452.
74. *Torma H., Berne B., Vahlquist A.*: UV irradiation and topical vitamin A modulate retinol esterification in hairless mouse epidermis. *Acta Derm Venerol* (1988) *68*, 291-299.
75. *von Volkmann R.*: Einige Fälle von Cheilitis Glandularis Apostematosa (Myxadenitis Labialis). *Virchows Arch Pathol Anat* (1870) *50*, 142-144.
76. *Weedon D.*: Weedon's skin pathology. 3rd ed. Churchill Livingstone Edinburgh, (2010) 314-342.
77. *Weir T. W., Johnson W. C.*: Cheilitis glandularis. *Arch Dermatol* (1971) *103*, 433-437.
78. *Williams A. J., Wray D., Ferguson A.*: The clinical entity of orofacial Crohn's disease. *Q J Med* (1991) *79*, 451-458.
79. *Williams P. M., Greenberg M. S.*: Management of cheilitis granulomatosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1991) *72*, 436-439.
80. *Winchester L. és mtsai.*: Cheilitis glandularis: a case affecting the upper lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1986) *62*, 654-656.
81. *Wood N. H. és mtsai.*: Actinic cheilitis: A case report and a review of the literature. *Eur J Dent* (2011) *5*, 101-106.
82. *Wong G. A., Shear N. H.*: Melkersson-Rosenthal syndrome associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates. *Contact Dermatitis* (2003) *49*, 266-267.
83. *Yacobi R., Brown D. A.*: Cheilitis glandularis: a pediatric case report. *J Am Dent Assoc* (1989) *118*, 317-318.
84. *Yuka H., Yoshikazu M., Toshiyuki Y.*: Successful treatment of plasma cell cheilitis with topical tacrolimus: Report of two cases. *Dermatol Online J* (2011) *17*, 6.
85. *Zelickson B. D., Roenigk R. K.*: Actinic cheilitis. Treatment with the carbon dioxide Laser. *Cancer* (1990) *65*, 1307-1311.
86. *Zug K. A., Kornik R., Belsito D. V.*: Patch testig North American lip dermatitis patients: data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001 to 2004. *Dermatitis* (2008) *19*, 202-208.

Tinea incognito, mint differenciáldiagnosztikai probléma a bőrgyógyászatban

Tinea incognito: a differential diagnostic problem of dermatology

MÁTHÉ MIKLÓS DR., PÓNYAI KATINKA DR., OSTORHÁZI ESZTER DR.,
HARMOS FERENC DR., ERŐS NÓRA DR., HÁRSING JUDIT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem Budapest Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Tinea incognitonak nevezzük a bőr dermatophyton gombák okozta megbetegedését, amikor a klinikai képet téves kezdeti diagnózis, vagy korábbi kórelőzmény miatt alkalmazott kortikoszteroid-tartalmú gyógyszerek jelentősen módosítják, tovább nehezítve a korrekt diagnózis felállítását. A tinea incognito főként ekzema, pyoderma klinikai képét utánozva jelentkezik, de számos más bőrbetegséggel is összekeverhető, mint pl. psoriasis, discoid lupus erythematoses, rosacea, seborrhoeás dermatitis stb.

A tinea incognito korrekt diagnosztikája csak laboratóriumi módszerekkel lehetséges. A kórkép felhívja a figyelmet a mikológiai vizsgálat nélkül, kizárólag klinikai kép alapján felállított diagnózisok veszélyeire erythemás, hámló, vagy pustulosus tünetek esetén.

Kulcsszavak:
**tinea incognito - szteroid -
mikológiai vizsgálat**

SUMMARY

Tinea incognito is a cutaneous dermatophytic infection in which topical or systemic corticosteroids or rarely other immunosuppressants were administered due to dermatological misdiagnosis or in pre-existing other pathologies. This medication modified the clinical symptoms, transforming the typical ringworm and presenting further diagnostic difficulties. Tinea incognito often mimicks other skin diseases, mainly psoriasis, discoid lupus erythematoses, rosacea or seborrheic dermatitis.

The diagnosis of tinea incognito should be always confirmed by laboratory studies. Mycological examination is always suggested in erythematous, desquamating or pustular skin symptoms.

Key words:
**tinea incognito - steroid -
mycological examination**

A tinea incognito mint betegség a modern bőrgyógyászati kezelések eredményeivel párhuzamosan jelent meg, főként a kortikoszteroidok nem rendeltetésszerű használatából adódóan.

Először 1968-ban írta le *Ive and Marks* (1), mint szteroid-tartalmú externa kiterjedt alkalmazásának következtében szétterjedő dermatomycosis, amelyet kezelés lokális mellékhatásai is színezhetnek (bőratrófia, teleangiectasia) (1, 2).

Ismert tény, hogy az induló mikózist a betegek nem egyszer önkezeléssel – ez gyakran szteroid tartalmú externát jelent – próbálják megoldani, különösen ha valamilyen korábbi bőrgyógyászati betegségben ez hatásosnak bizonyult, vagy a páciensnek amúgy is állandó, kezelt dermatológiai alapbetegsége van. Egy 207 esetet feldolgozó közlés szerint a tinea incognitoban szenvedő betegek egyharmada

psoriasisban is szenved, vagy atópiás kórelőzménnyel bír (2) Sajnos számos esetben a kezelőorvos (házi orvos, dermatológus stb.) állít fel téves iránydiagnózist – kizárólag a tünettan alapján, mikológiai vizsgálat nélkül.

A fertőzés oka zömmel antropofil kórokozó (főként *Trichophyton (T.) rubrum*) ez esetben kiinduló forrás lehet a beteg lábán levő interdigitális,- vagy onychomycosis; vagy zoofil (*Trichophyton (T.) mentagrophytes var. mentagrophytes*, *Microsporum (M.) canis*, stb.), ritkán geofil fertőzés (*Microsporum (M.) gypseum*) (2- 5). A zoophil fertőzések általában hevesen zajlanak és jelentős pustulaképződés figyelhető meg, ezért akár pyoderma-val keverhetőek (2).

A nem gyógyuló folyamat gyakran *circulus vitiosus*-t indít be: a súlyosbodó tünetek a szteroid még kiterjedtebb használatához vezethetnek, amely a lokális immunszupp-



1.ábra

A tinea faciei jelentős differenciáldiagnosztikai probléma, különösen korábbi helytelen kezelés esetén

resszió miatt testszerte fölgyorsítja a gombák terjedését a szarurétegben. A viszkető tünetek exkoriációjával a beteg maga viszi szét a körme alatt meggyűlő kaparékkal a fertőzést. A súlyosbodó tünetekre gyakran még potensebb kezelés a válasz (1, 2).

Ha nem történik meg a diagnózis revíziója, következő lépcsőfokként *per os* kortikoszteroid adása is bekövetkezhet. Az így általánossá váló immunkompromittált állapotban a szétterjedő, megtévesztő megjelenésű mikózis akár kórházi fekvőbeteg osztályra történő felvételhez vezethet.

Másrésze, a krónikus bőrbetegségben szenvedők, akik vagy helyi kezelésként vagy szisztémásan kortikoszteroid terápiában részesülnek, esendőbbek a fertőzések – így a gombás infekciók – iránt. A tinea incognito 40%-ában a beteg szisztémás szteroid kezelésben részesül valamilyen bőr-, vagy belgyógyászati okból, az esetek egyharmadában pedig psoriasis vagy ismert atópiás dermatitis áll fent (2). A kialakult, az immunszuppresszív kezelés által is módosított kevert klinikai kép megtévesztő lehet, mert a szuperinfekció gyakran fokozza, triggereli az alapbetegség tüneteit is.

Klinikai megjelenése és a felállított téves diagnózisok igen változatosak: egy kiterjedt olasz vizsgálat (2) szerint az esetek 40%-ban ekzemaként, 17%-ban pyodermaként

kezelték. Elgondolkodtató, hogy a bőrfolyamat a cikk adatai szerint 8% -ban rosaceát utánzó megjelenési formában jelentkezett, illetve 3,5%-ban seborrhoeás dermatitiszzerű képet adhat.

Ez utóbbi tény – az ekzema – szerű tineákkal együtt-felhívja a figyelmet a tinea faciei-re, mint differenciáldiagnosztikában fontos betegségre (1. ábra). Irodalmi adat szerint tinea faciei esetén a betegek 35%-át téves kórismével félrekezelik (2, 6, 7).

A fel nem ismert gombás fertőzés az esetek mintegy 6,5%-ában psoriasist utánzott, 7%-ban pedig discoid lupus erythematosus-nak diagnosztizáltak a beteget. De előfordult morphea és lichen ruber planus, illetve ritkán purpura szerű, vasculitist utánzó forma miatti téves diagnózis is (2).

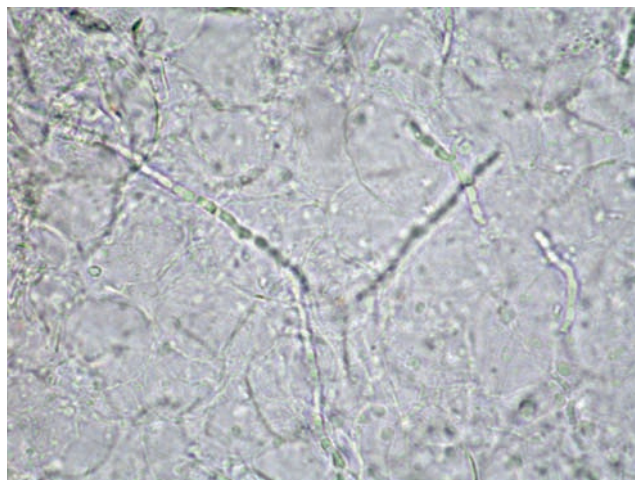
Az egyre komplikáltabbá váló klinikai képpel és a beteg kálváriájával ellentétben maga a mikológiai diagnózis általában igen egyszerű – feltéve, hogy a tinea lehetősége már felmerült. Sem kimutatásában, sem kezelésében nem különbözik a kiterjedt tinea corporisban megszokott protokolltól.

Mindez felhívja figyelmet arra, hogy a korrekt mikológiai diagnosztika (KOH, és tenyésztés) elengedhetetlen számos bőrgyógyászati kórkép differenciáldiagnosztikájában.

Mikológiai laboratóriumi diagnosztika

A tinea incognito laboratóriumi diagnosztikája nem tér el a testfelszínen jelentkező, más, dermatophytonok okozta fertőzésétől. A vizsgálat alapvetően bőrkaparék vétele, majd annak feldolgozása KOH tesztre és tenyésztésre kétféle Sabouraud-agar táptalajon, melyekből az egyik penészgátlót (aktidion) tartalmaz, így kifejezetten a dermatophyton fajok kimutatását szolgálja.

Fontos kiemelni, hogy a bőrkaparékból végzett káliumhidroxidos gyors preparátum (KOH-teszt) az ilyen esetek többségében pozitív, tehát akár fél órán belül véget vethet minden diagnosztikus kétségnek! (2. ábra). Kérdéses



2.ábra

Gombafonalak a bőrkaparékban (KOH) teszt, 400X nagyítás



3. ábra.

A fiatal nőbetegen test-szerte pustulosus elváltozások léptek fel, a tenyésztés *T. mentagrophytes* fertőzést igazolt

esetben érdemes lehet 2-3 napig a beteg minden külső kezelését felfüggeszteni, a teszt elvégzéséig.

Tehát ha a betegen levő krém, vagy a közben mégis elkezdett antimikotikus terápia miatt az első mikroszkópos vizsgálat eredménye negatív, azt érdemes megismételni kezelésmentes állapotban. A jóval szenzitívebb tenyésztés pedig csaknem biztos választ ad, mert a fertőzött bőrterületen gyakran szinte „hemzsegek” a kórokozók.

Amennyiben a kaparék vétele eredménytelen, vagy a tünetek nem hámlanak, meg lehet kísérelni, hogy az érintett bőrterületet steril, fiziológiás sóoldatba mártott nedves vattapálcával erőteljesen áttörölve nyerjünk mintát, és azt oltjuk le megfelelő táptalajokra.

Ha a KOH teszt igazolja a gombafonalak jelenlétét, a kezelés azonnal elkezdhető, fajszintű specifikálás nélkül is.

A kórokozók a tinea incognito esetén sem térnek el a tinea corporisban megszokott fajoktól: világszerte leggyakoribbak a *T. rubrum*, utána pedig a *T. mentagrophytes* különböző variánsai (3. ábra). Így saját eseteink tanulsága megegyezik a nemzetközi tapasztalatokkal (2-4).

Ritkán előfordulhat, hogy két különböző pathogén egyszerre van jelen egy betegen, mint egy általunk diagnosztizált esetben is (4. ábra). Esetenként más fajok is okozhatnak tinea incognito-t: *Trichophyton tonsurans*, *M. canis*, *M. gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, stb. (2, 6-9).

Esetismertetések

A továbbiakban néhány, a típusostól eltérő klinikai képpel járó saját esetünk bemutatásával hívnánk fel a figyelmet erre a gyakori problémára.

1. eset:

Az egyedül élő 76 éves falusi asszony tünetei mintegy kilenc hónappal korábban indultak, a karokon, combokon és a törzsen megjelenő viszkető, erythemás papulák formájában. Lokális kezelés mellett tünetei progressziót mutattak. A területileg illetékes intézményben góckutatás történt, illetve erőteljesebb lokális szteroid-kezelés, mely után átmeneti javulás mutatkozott. Osztályos felvételére testszerte megjelenő, terápiarezisztens viszkető plakkok és pustulák miatt került sor (4. ábra).

A klinikai kép alapján felmerült psoriasis pustulosa, acut generalizált exanthematózus pustulosis (AGEP) és tinea incognito.

A tinea mellett szólt, hogy a lokális szteroid-kezelés mellett a folyamat progrediált, továbbá az is, hogy a lábkörmök onychomycosisa és a tinea pedis fölmerült fertőző forrásként.

A KOH teszt eredménye a kezelt betegből ugyan negatív volt, azonban a tenyésztés során a testszerte vett hámkaparékból *T. rubrum* tenyésztett ki.

Sajátos módon a lábkörmök kaparékból egy másik faj, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* tenyésztett ki, ezt az eredményt az ismételt vizsgálat is megerősítette.

Lokális antimikotikum adása, valamint az onychomycosis miatt alkalmazott *per os* terbinafin (250 mg/die) kezelés mellett a beteg egy hónap múlva már tünetmentesen jelent meg a kontrollvizsgálaton.



4. ábra

Viszkető, hámló plakkok test-szerte.

Az eset érdekessége, hogy a beteg tenyésztési eredménye szerint egyszerre hordozta a *T. rubrum* és *T. mentagrophytes* gombákat

Az adott betegen egyszerre két különböző patogén gombafaj okozott tüneteket, melyeket minden jel szerint különböző időben és forrásból kapott (az onychomycosis a beteg elmondása szerint már évek óta fennállt), azonban a fertőzések pontos módja a mikológiai anamnézis gondos felvétele ellenére sem derült ki.

2. eset:

Az 58 éves férfibeteget asthma bronchiale acut exacerbációja miatt kezelték egy pulmonológiai intézményben, bennfekvése alatt az asthma kezelésére alkalmazott teofillin, ipratropium és fenoterol bromid, szalmeterol és flutikazon-propionát, valamint spironolacton kombinált kezelést kapott, továbbá erős izomfájdalmaira új szerként került bevezetésre az izomrelaxáns tizanidine, valamint a nem – szteroid gyulladáscsökkentő dexibuprofen, a szisztémás szteroid kezelés mellett. Emissziója után 3 nappal újra hospitalizálni kellett pleuropneumonia miatt egy másik kórházban. A tüdőgyulladásra előbb hat napig cephalosporin antibiotikumot (cefuroxim) kapott, majd bőrtünetek jelentkezése miatt légúti fluorokinolonra (levofloxacin) váltottak. Generalizált papulosus bőrlaesióit a helyi kórházi dermatológus konzulens toxicodermának véleményezte. Az elvégzett lymphocita transzformációs teszt valóban pozitív eredményt adott cefuroxim és tizanidine esetén.

Azonban e gyógyszerek elhagyása, dimetindene és per os szteroid (methylprednisolone 2x4 mg, majd 1x32 mg) beállítása ellenére – átmeneti csillapodás után – toxicodermának tűnő bőrtünetei fokozódtak, majd testszerte terápiaerezisztens, kiterjedt plakkokká folytak össze. Klinikánk fekvőbeteg osztályára került további kivizsgálás és kezelés céljából. Felvételekor a bal karon, a törzs bal oldalán, valamint a hason, a combok mediális és proximális részén, a mons pubison, valamint a farpofák közt és a lábfejeiken erythemás, helyenként anuláris jellegű, pustulákkal tarkított viszkető plakkok helyezkedtek el (5. ábra).



5. ábra

Tinea corporis korábban szteroiddal kezelt betegen.
A kórokozó *T. rubrum* volt



6. ábra

T. rubrum okozta tinea, kután T-sejtes lymphomában szenvedő betegen



7. ábra

Mycosis fungoides és Tinea társulása

A megbeszélésen a látott klinikai kép és az előzmények alapján fölmerült tinea incognito lehetősége, amelyet már a KOH teszt is igazolt: hyphák szárai voltak láthatóak a kaparékban. A társuló onychomycosis miatt a beteg a lokális terápia mellett *per os* terbinafin kezelésben is részesült, melyre a bőrtünetek gyorsan javultak.

A tenyésztés eredménye *T. rubrum* lett, kiinduló forrásként a beteg szintén fertőzött lábkörmei szerepelhettek.

3. eset:

Kezelt, krónikus alapbetegség mellett kialakult tinea incognito. Kután T-sejtes lymphomában szenvedő betegünk esetén keresztül szeretnénk bemutatni e kérdéskört.

A 78 éves nőbeteg tünete osztályos felvétele előtt 4 évvel indultak: test-szerte, különösen a törzs bőrén 2-3 cm átmérőjű, különböző fokban beszűrt viszkető plakkok jelentek meg – az elvégzett hisztológia és immunhisztokémia mycosis fungoides diagnózisát állította fel. A malignus alapbetegség miatt számos kezelésben részesült. 2007-ben az onkológiai terápia után néhány héten belül ismételen bőrtünetei jelentkeztek. A laesiók kínzóan viszkettek, girált plakkok jelentek meg a gluteális tájon és a törzsön (6., 7. ábra). A klinikai morfológia, és a módosult tünettann alapján föltételeztük kután dermatophyton-fertőzés jelenlétét az ismert lymphoma mellett. Valóban, a bőrkaparékból elvégzett vizsgálat során *T. rubrum* tenyésztett ki.

Esetünk ismertetésével is szeretnénk felhívni a figyelmet az immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek szokatlan formában jelentkező gombás bőrfertőzéseire, mint gyakori differenciáldiagnosztikai problémára.

Megbeszélés

A tinea incognita a cutan mycosisok nem megfelelő kezelése során, minden esetben korábbi bőr-, vagy belgyógyászati terápia eredményeként alakul ki, a klinikum számára elsősorban nem terápia, hanem differenciáldiagnosztikai kihívást jelentve.

Fontos, hogy ne mulasszuk el a kezdeteknél a mikológiai ellenőrzést, és ugyanilyen fontos, hogy az ismert bőrbetegségben szenvedő, rendszeres szteroidkezelésben részesülő betegek új bőrtüneteit ne tulajdonítsuk automatikusan az alapbetegség következményének – különösen ne, ha azok makacsul terápiaerezisztensnek mutatkoznak, vagy nem illeszkednek a várt körlefolyás dinamikájába.

A megfelelő laboratóriumi módszerekkel e betegség nagy bizonyossággal kimutatható. Ez felhívja figyelmet arra, hogy helytelen gyakorlat kizárólag a tünettan alapján felállítani iránydiagnózisunkat, ha a bőr gombás fertőzéseit nem tudjuk biztosan kizárni (8. ábra) ugyanis a mikológiai vizsgálat ilyen esetben nem megkerülhető.

IRODALOM

1. *Ive F. A., Marks R.:* tinea incognito. *British med J* (1968) *3*, 149-52.
2. *Romano C., Maritati E., Gianni C.:* Tinea incognito in Italy: a 15-year survey. *Mycoses.* (2006) *49*, 383-7.
3. *Romano C., Asta F., Massai L.:* Tinea incognito due to *Microsporum gypseum* in three children. *Pediatr Dermatol.* (2000) *17*, 41-4.



8. ábra

Alkcema –val kezelt Tinea manuum

4. *Serarslan G.:* Pustular psoriasis-like tinea incognito due to *Trichophyton rubrum*. *Mycoses.* (2007) *50*, 523-4.
5. *Nenoff P., Mügge C., Herrmann J.:* Tinea faciei incognito due to *Trichophyton rubrum* as a result of autoinoculation from onychomycosis. *Mycoses.* (2007) *50*, Suppl 2, 20-5.
6. *Romano C., Ghilardi A., Massai L.:* Eighty-four consecutive cases of tinea faciei in Siena, a retrospective study (1989-2003) *Mycoses.* (2005) *48*, 343-6.
7. *Krajewska-Kulak E., Niczyporuk W., Lukaszuk C., et al.:* Difficulties in diagnosing and treating tinea in adults at the Department of Dermatology in Bialystok (Poland). *Dermatol Nurs.* (2003) *15*, 527-30.
8. *Pustisek N., Skerlev M., Basta-Juzbasia A., et al.:* Tinea incognito caused by *trichophyton mentagrophytes* – a case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* (2001) *9*, 283-6.
9. *Serarslan G.:* Pustular psoriasis-like tinea incognito due to *Trichophyton rubrum*. *Mycoses.* (2007) *50*, 523-4.

Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány köszöni mindazok segítségét, akik 2010. évi személyi jövedelemadójuk 1 %-át felajánlották számára.

Az Alapítvány a befolyt összeget az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordítja.

Alapítványunk célja:

- ⇒ az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, a betegség diagnosztizálása
- ⇒ a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- ⇒ lehetőségei szerint elősegíti a genetikai feladatokkal is foglalkozó laboratóriumi háttér kiépítését, bővítését, fenntartását és laboratóriumi képzések
- ⇒ szakmai utak, szakmai tanfolyamok, az alapítvány dologi beruházásainak finanszírozása.
- ⇒ Orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel – az érintettek és családtagjaik bevonásával – segíti a betegség súlyos szövődményeinek megelőzése.
- ⇒ Ellátja a betegek érdekeinek képviselését és bevonásukkal illetve családtagjaik bevonásával segíti és támogatja a betegségben szenvedőket.

Az Alapítvány kuratóriuma 2011.

„Nem az a fontos, hogy meddig élünk,
Hogy meddig lobog vérünk,
Hogy csókot meddig kérünk és adunk,
Hanem az, hogy volt egy napunk,
Amiért érdemes volt élni.”

(Ady Endre)

In Memoriam Dr. Szabad Gábor (1973 – 2012)



Mély megrendüléssel és kimondhatatlan fájdalommal állunk a megváltoztathatatlan és felfoghatatlan tény előtt: *Dr. Szabad Gábor*, a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika adjunktusa nincs többé. Gábor, aki közismerten nagy természetjáró

volt és a földrajztudomány amatőr rajongója, örömmel és nagy lelkesedéssel indult az etiópiai vulkánexpedícióra mint a csoport orvosa. Ugyan tudatában volt annak, hogy a térség, ahová mennek, nem a legbiztonságosabb terület, arra azonban semmi esetre sem számított/számít-

hatott, hogy emberrablás, túszejtés is előfordulhat az út során. És éppen ő, az orvos „az orvosi ellátás teljes hiánya” miatt társai szeme láttára vérzett el. A tragédia szörnyű.

Dr. Szabad Gábor 1973. február 4-én Szegeden született, 1998-ban szerzett orvosi diplomát a Szegedi Orvostudományi Egyetemen. Tanulmányai befejezése után a Bőrgyógyászati Klinikára került, ahol 2003-ban bőrgyógyászatból szakvizsgázott, 2011-ben pedig PhD fokozatot szerzett.

A sebkezelési osztály és ambulancia vezetőjeként országos hírnévre tett szert. Az ország minden részéről érkeztek hozzá azok a betegek, akiknek végtagjairól máshol már lemondtak, de a Gábor által vezetett sebkezelő csapat számos esetben ilyenkor is tudott segíteni. Fantasztikus szervezőmunkájáért is szerette őt mindenki, kiterjedt ismertségét, kapcsolatrendszerét mindig a betegek és a klinika érdekében hasznosította. Lankadatlan kitartással keverte az új megoldásokat betegeinek gyógyításában.

Szakmai munkájának elismeréseként a közelmúltban a Magyar Sebkezelési Társaság vezetőségi tagjának választotta.

Fő tudományos kutatási területe is a sebgyógyulás volt. Számos új sebkezelési eljárás magyarországi bevezetése fűződik nevéhez. Az általa vezetett konzorcium a közel-

múltban kapott OGYI engedélyt fázis II. klinikai vizsgálatra a Maggot-terápia gyógyszerként történő törzskönyvezéséhez. Az általa kidolgozott autológ keratinocita, melanocita és fibroblaszt sejt-tenyésztési módszer 2011-ben szabadalmi oltalmat kapott.

Kiemelt szerepet tulajdonított az oktatásnak. A sebkezelési asszisztensek mellett betegeit, azok hozzátartozóit, adott esetben szomszédjait folyamatosan képezte a sebkezelés lényegéről, annak érdekében, hogy a beteg is megértse, mit miért végzünk, és ennek óriási szerepe volt eredményességében. Az általa létrehozott interdiszciplináris weboldal (www.sebkezeles.hu) is alapvetően oktatási célokat szolgál. A szakorvosok számára rendszeresen szervezett sebkezeléssel kapcsolatos továbbképzések kedvelt előadója volt. Orvostanhallgatók által elismert oktatóként több alkalommal nyerte el az évfolyam kiváló oktatója címet.

Minden szempontból nagy úrt hagyott maga után.

Szabad Gábor adjunktust gyászoljuk mi, közvetlen kollégái, munkatársai, akik nagyon szerettük őt. Tiszteltük, mint kitűnő szervezőt, nagyra tartott orvost, igaz barátot, megbízható sportembert. Gyászolja a szakma egésze, mint sokra hivatott, tehetséges orvost.

Szabad Gábor 38 éves volt.

Prof. Dr. Kemény Lajos

KÖNYVISMERTETÉS

Cseplák György:

GYAKORLATI BŐRGYÓGYÁSZAT

Medicina Kiadó Zrt Budapest 2011

ISBN 978 963 226 3267

A szerző több mint ötven éves dermatológiai tapasztalatairól számol be.

A kötet 317 oldal terjedelmű. Általános és részletes részre oszlik összesen 42 fejezetben. Az általános rész – 10 fejezet – az anatómiát, a bőr feladatait, bőrbetegek vizsgálatát, elemi jelenségeket stb. témákat részletezi. A részletes rész a bőrfertőzőes megbetegedéseit, erythematosquamosus kórképeket, allergiás betegségeket, seborrhoeás kórképeket, anyajegyeket, a bőr rosszindulatú daganatait stb. tárgyalja.

Minden kórképet a gyakorló orvos szemszögéből, egyéni látásmóddal ismertet a szerző. A kötetben találunk a kézikönyvekben szokatlan fejezeteket is

pl. „az esővízről”, „bátorságpróbák” címmel. A könyv egyik legjobban kidolgozott, igen informatív, részletes része a köröm betegségeivel foglalkozik. A terápiás fejezetben a szerző a gyógyító munkát nehezítő számos paramedicinális, tudományosan nem alátámasztott „gyógymódról” is beszámol. Emellett saját recepturát közöl, amely a leggyakoribb bőrgyógyászati betegségek el látására alkalmazható.

A kötet nagy értéke a több száz kiváló minőségű színes fotó, amely élvezetessé teszi annak akár lapozgatását is.

Az irodalomjegyzékben közölt 146 publikáció döntően hazai szerzők közleménye.

A kötetet nyilván haszonnal forgatják háziorvosok, egyéb szakterületen dolgozó kollégák és természetesen a gyakorló bőrgyógyászok fiatalabb-idősebb korszátálya.

Ablonczy Éva dr.

J. A. Walker-Smith, E. Lebenthal, D. Branski.:

PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Perspective and Consequences

KARGER 2009

ISBN: 978-3-8055-9134-8

A krónikus gyulladásoos bélbetegségek (inflammatory bowel disease – IBD) heterogén csoportjába a Chron-betegséget, colitis ulcerosát és inderminált colitist soroljuk. E gyulladásoos kórképek háttérében különböző genetikai, környezeti, mikrobiológiai és immunológiai faktorok állnak.

Annak ellenére, hogy pontos etiológiájuk nem ismert, egyre több adat szól amellett, hogy a kommenzális mikroflóra normál alkotóira rosszul, fokozottan reagáló nyálkahártya immunválasz állhat a kórképek kialakulásának háttérében.

A gyulladásoos bélbetegségek incidenciájának csúcsa 15–25 év között van. A 8 év alatt kialakuló, korai IBD fenotípusa különbözik a felnőttkori IBD-től, egyedülállóan társulhat többek között neutrofil-, illetve fagocytá defectusokhoz, immundeficienciákhoz (Wiskott-

Aldrich sy.), Hermansky-Pudlack syndromához.

A nemzetközi szerzők által írt könyv a legújabb ismereteket összefoglalva átfogó képet ad a gyermekkori gyulladásoos bélbetegségek patogeneziséről, epidemiológiájáról, genetikai háttéréről, a diagnosztikus és terápiai lehetőségekről.

A könyv ezen rendkívül szűk, speciális szakterületet 13 jól tagolt fejezetben fogja össze.

A fejezetek elején kedvcsináló összefoglalót olvashatunk, majd a sok referenciát felvontató kifejtő szakasz minden részletre kiterjedően, a legújabb ismereteket kihangsúlyozva, sok informatív, megértést segítő kép, táblázat segítségével tárgyalja az adott témát.

Újdonság tekintetében – bőrgyógyász szemmel – a farmakogenetikát, valamint az utóbbi 5 évben kifejlesztett konfokális lézer endomikroszkópos technikát tárgyaló részek emelhetők ki.

Sajnos a bőrmánifesztációkra, mint erythaema nodosum, pyoderma gangrenosum illetve psoriasis, a könyv nem tér ki.

Annak ellenére, hogy a könyv célja a gyermekkori IBD tárgyalása, ehhez szigorúan nem ragaszkodik, számos fejezet általánosságban, korcsoportokat el nem különítve tárgyalja a kórképeket. Tekintettel arra, hogy szigorú határt nem lehet, talán nem is szabad húzni életkori előfordulás alapján, ez nincs negatív hatással a mű használhatóságára.

Igaz a könyv főleg gasztroenterológusoknak illetve gyermekorvosoknak íródott, ajánlható gyermekbőrgyógyászok számára is.

Silló Pálma dr.

Gottfried Schatz:

A MATTER OF WONDER

WHAT BIOLOGY REVEALS ABOUT US, OUR WORLD, AND OUR DREAMS

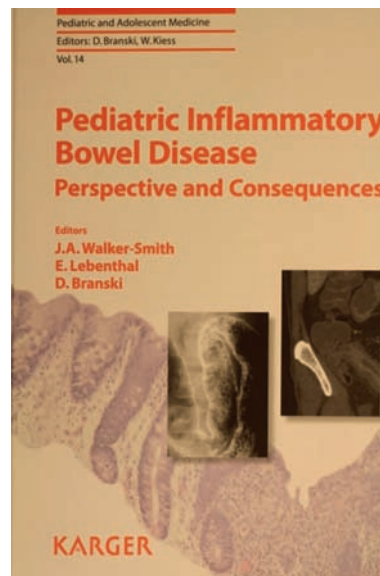
Karger 2011

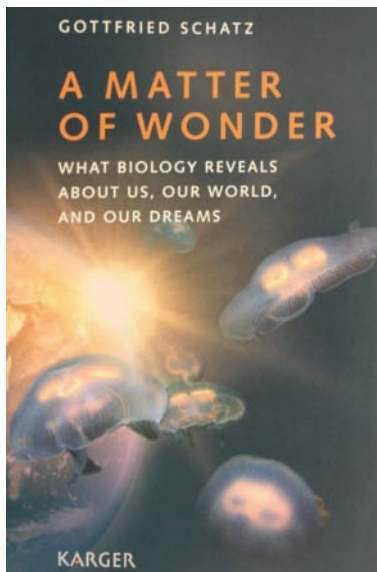
ISBN 978-3-8055-9744-9

A 170 oldalas kemény kötésű könyv először 2008-ban jelent meg német nyelven, melyet 2011-ben Andrew Shileds fordított angol nyelvre. A szerző 1936-ban született Grazban. Vezető szerepe volt a mitochondriális biogenesis értelmezésében és a mitochondriális DNS felfedezésében.

Honnan származunk? Az általunk öröklött gének meghatározzák sorsunkat is? Mindannyian ugyanazt a kék színt látjuk, ha az égre tekintünk? A könyvben a híres biokémikus rendhagyó módon tiszta, de gyakran meglepő választ ad az univerzum kérdéseire és egy csodálatos felfedező útra viszi az olvasót a tudományágak határain keresztül.

A 20 fejezet minden egyes része önállóan is olvasható, magával ragadó, izgalmas olvasmány. Két fő aspektusa van, mely egyesíti és átjárja a könyv egyes fejezeit. Egyrészt a szerző tudományos kutatás iránt érzett megkérdőjelezhetetlen szeretete, másrészt a korlátottság érzésével történő szembesülés, melyet minden tudós átél, amikor a világegyetem és az emberi szervezet csodálatos komplexitását próbálja megérteni.





Az egyes fejezetekben különféle problémakörökkel foglalkozik: hogyan lettek a baktériumok szervezeteink részei, a fájdalomérzés védelmi funkciója, hogyan érzékeljük a föld rotációját, az öregedés, miért érzékelünk különbözőképpen, mágnesség érzékelése, a vas és a kobalt szerepe.

Szenvedéllyel, lelkesedéssel veszi igénybe a filozófia, kulturális történelem és művészet adta lehetőségeket, az élet rejtélyeiről történő elmélkedésében. Az élet megértésének a kulcsa a kémiai folyamatainak megismerésén alapszik. A szerző bebizonyítja, hogy ez nem egy unalmas erőfeszítés, sem minden szépségtől mentes út.

Az eredmény egy csodálatos költői esszé gyűjteménye, melynek műzsája a természettudomány.

A könyv nemcsak a tudományos munkát folytatónak jelent vonzerőt, de minden kíváncsi kutató elmének, képzettségi és szakmai orientáltságtól függetlenül.

Harmos Ferenc dr.

Cseplák György dr.:
ÁRULKODÓ UJJNYOMOK
Simmelweis Kiadó
ISBN 963 9214 66 3

Üdítő olvasni Dr. Cseplák György nyugalmazott salgótarjáni bőrgyógyász főorvos személyes hangú művét saját régészeti „kalandairól”. Ahogyan egy váratlan élmény, (egy általa talált rézkori cserépen levő ujjlenyomat) hatására eljutott a gyermekkori ábrándozásoktól addig, hogy bőrgyógyászként nemzetközileg is értékes régészeti tanulmányokat tehetett le az asztalra, és ebben dermatológiai tudása is segítette. Mindezt választékos, irodalmilag igényes nyelven megírva.

A régészet történetén sokat lendítettek már „lelkes amatőrök”: Thuküidész déloszi ásatásaitól kezdve Schliemann-ig, aki megtalálta Trója romjait, de igen tehetséges műkedvelő régész volt Thomas Jefferson amerikai elnök, vagy a barokk kori Peruban élt Companón püspök, aki az inkákat megelőző civilizációk első szakértőjének tartható.

Ami közös volt bennük: elkötelezett szenvedély az előtünk élt emberek életének megértésére. Ugyanez a tűz fűti Dr. Cseplák

Györgyöt. Hivatásos régészekkel együtt vizsgálta az edényeken látható ujjlenyomatokat rézkori, majd újkőkori edényeken, és így számos, külföldi lapokban is publikált eredmény született: antropológiai tanulmányok az akkor élt emberek átlagos testméreteiről, továbbá az ujjlenyomatok és körömbevágások nyomán rekonstruálhatóvá vált az edénykészítés pontos folyamata.

Sőt, orvosi tudását bevetve néhány „régészeti legendát” is cáfolhatóvá tett: bebizonyította a több ezer éves pécskői bárnyfiguráról: gyerekek készítették, vélhetően játékos gyakorlásként, – így aligha volt „kultikus vallási tárgy”, aminek a szakemberek tekintették.

De a tudományos eredményeken túl – és azokból fakadóan – az olvasó számára kibontakozik egy sokkal varázslatosabb: az ősi Kárpát-medence, az őskőkor végétől a rézkor végéig... Több száz nemzedékkel előtünk élt emberek kerülnek közel hozzánk, ahogy látjuk mindennapi életük küszködését, munkájukat: ahogy állataikat tartják, földjeiket aratják, agyagedényeiket készítik. Az újkőkori pecsétnyomokról szóló résznél eszünkbe juthat, hogy bizony, még a mai kor orvosa sem képzelhető el pecsét nélkül, és évezredek át a legfontosabb igazoló jel a pecsétnyomó volt – nem véletlenül kéri a bibliai „Énekek énekében” – a menyasszony: „tegyél engem pecsétté, tegyél a karodra, legyek pecsét örökké”...

Megtudhatjuk, hogy milyen kiterjedt kereskedelem folyt már az újkőkorból távoli tájakkal, az itt élt emberek hogyan cserélték áruikat mediterrán kagylókra vagy korabeli „luxuscikkekre”. (Szintén meglepő információ lehet sokaknak: a mai Tokaj vidékének termékei már 8000 éve is az egyik legismertebb „márkák” voltak még távoli európai tájakon is – persze nem az évezredek múlva megjelenő borkultúra, hanem a stratégiai fontos obszidiánkő miatt...) Kirajzolódik a régi Karancs-vidék fölött komoran örökdő rézkori település, amelyik az ellenség betörésétől tart egy politikailag bizonytalan korban... és a több ezer éves időutazásban egy orvoskolléga vezet minket, aki elbűvölő lelkesedéssel, igen szép nyelvezettel segíti lép-teinket.

A könyv bátran ajánlható a Hazánk területének őstörténelme, vagy régészeti leletei iránt érdeklődőknek, vagy akár az orvosi-antropológiai megközelítés, mint segédtudomány iránt fogékony régész-, és történéshallgatók számára is.

Máthé Miklós dr.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermo-venerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismeretinek bővítése és orvostudományi nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinkai deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérlettel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím, Például: Szerző Neve¹
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország¹;
levelezoszerzo.neve@email.hu
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttamozza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával íródjanak és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettős sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzódnak alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Az apróbetűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettős sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű. A dolgo-

zatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat *bevezetése* exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *köszönetnyilvánítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül jelzéssel.

Az *irodalomjegyzék* külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus-<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötet-szám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) Apr; 85(2), 679-715.
2. Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A *táblázatokat, ábrákat* külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és külön borítékban kérjük mellékelni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegképek közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirat mellékelni. A felismerhetőség elkerülése érdekében a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerülendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírás Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratot elektronikus úton (DVD, CD) is juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat visszaküldése és a nyomdai kivánalmakat kielégítő újragépelés, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.