

Kongenitális és perinatális vírusfertőzések és következményeik

Congenital and perinatal viral infections and their consequences

DALMÁDY SZANDRA KATA DR.^{1*}, RÓZSA TAMÁS DR.^{1,2*},
CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati
és Allergológiai Klinika, Szeged¹
Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház és Rendelőintézet, Szolnok²

ÖSSZEFOGLALÁS

Vírusfertőzésekkel igen gyakran találkozhatunk a bőrgyógyászati gyakorlatban. Sok esetben enyhe lefolyású, spon-tán gyógyhajlamos mutató, alapvetően jóindulatú megbete-gedésekről van szó, azonban bizonyos betegcsoportokban az infekció súlyos tüneteket, progresszív, akár atípusos klinikai képet mutathat. Speciális rizikócsoportot jelentenek a vá-randós édesanyák és magzatjaik, újszülöttjeik is. A terhes-ség alatt akvirált infekciók súlyos magzati szövődeményeket, fejlődési rendellenességeket eredményezhetnek, a születés kör-nyékén, vagy röviddel a születést követően kialakult fertőzések is több szervrendszer működését károsíthatják a vírusok disz-szeminációja révén.

A hatékony védőoltási programoknak, a primer prevenci-ós erőfeszítéseknek és az antivirális terápiáknak köszönhetően az elmúlt évtizedekben jelentősen megváltozott a vírusos fer-tőzések előfordulási gyakorisága és lefolyása, azonban szá-mos vírus ellen továbbra sem rendelkezünk megfelelő, spe-cifikus terápiával. Közleményünkben a bőrgyógyászati és ne-onatológiai aspektusból egyaránt fontos, kongenitális és pe-rinatális vírusfertőzéseket tekintjük át részletesen.

Kulcsszavak:

congenitalis vírusfertőzések – rubeola –
herpes simplex – varicella –
cytomegalovírus – humán parvovírus B19

SUMMARY

Viral infections are very common in dermatology practice. In most cases they are self-limiting and can resolve without any complications, but in some patients, the infections can cause severe symptoms, and show atypical clinical picture. Pregnant women and their fetuses or newborns are a spe-cial risk group, as viral infections acquired during pregnancy can cause severe foetal complications or malformations. Vi-ral infections acquired shortly after birth can also cause se-vere, disseminated, multi-organ diseases.

Due to effective vaccination programs, primary preven-tion and antiviral therapy, the incidence and course of vi-ral infections changed significantly in recent decades, but specific antiviral therapies are still missing in several dis-eases. In this paper the authors summarize the most relevant congenital and perinatal viral infections.

Keywords:

congenital viral infections – rubella –
herpes simplex – varicella – cytomegalovirus
– parvovirus B19

Rövidítések

CMV – Cytomegalovírus
CVS – congenitalis varicella szindróma
DNS – deoxiribonukleinsav
HHV-3 – humán herpes vírus 3
HPVB-19 – humán parvovírus B19

HSV-1 – Herpes vírus 1
HSV-2 – Herpes vírus 2
MMR – morbilli mumpsz rubeola elleni védőoltás
PCR – polimeráz lánc reakció
UH – ultrahang
WHO – World Health Organization

Levelező szerző: Dalmády Szandra Kata dr.
e-mail: dalmady.szandra@med.u-szeged.hu

*A megjelölt szerzők a kéziratot megosztott első szerzőként jegyzik

Vírusfertőzésekkel igen gyakran találkozhatunk a bőrgyógyászati gyakorlatban. Sok esetben enyhe lefolyású, spontán gyógyhajlamos mutató, alapvetően jóindulatú megbetegedésekről van szó, azonban bizonyos betegcsoportokban az infekció súlyos tüneteket, progresszív, akár atípusos klinikai képet mutathat. Speciális rizikócsoportot jelentenek a várandós édesanyák és magzatjaik, újszülöttjeik is. A magzat megfertőződhet prenatális (transzplacentáris), perinatalis (vérrel, hüvelyváladék révén) vagy postnatalis (szoptatás során, egyéb módon) úton. A terhesség alatt akvirált infekciók súlyos magzati szövödmé-

nyeket, fejlődési rendellenességeket eredményezhetnek, a születés környékén, vagy röviddel a születést követően kialakult fertőzések is több szervrendszer működését károsíthatják a vírusok disszeminációja révén (1. táblázat) (1, 2).

A hatékony védőoltási programoknak, primer preventív erősítéseknek és az antivirális terápiának köszönhetően az elmúlt évtizedekben jelentősen megváltozott a vírusos fertőzések előfordulási gyakorisága és lefolyása, azonban számos vírus ellen továbbra sem rendelkezünk megfelelő, specifikus terápiával.

| | A fertőződés ideje szerint | Leggyakoribb bőrtünetek | Szisztémás manifesztáció | Diagnosztika |
|------------------------|---|---|--|--|
| Cytomegalovírus | prenatalis, intranatalis és postnatalis | petechia, icterus, purpura, Bluberry muffin baby | hepatosplenomegalia, myocarditis, microcephalia, chorioretinitis, halláskárosodás | Vizelet, nyál tenyésztés, IgM és IgG antitest kimutatás, PCR |
| Parvovírus B19 | prenatalis és intranatalis | tranzien erythematous rash | hepatosplenomegalia, myocarditis, microphthalmia, chorioretinitis, keratitis | IgM és IgG antitest kimutatás, PCR |
| Rubeola | prenatalis (I. trimeszter) | Bluberry muffin baby, generalizált barnásvörös maculák és papulák, tranzien arci erythema | hepatosplenomegalia, nyitott ductus arteriosus, pulmonaris stenosis, myocarditis, hydrocephalus, chorioretinitis, cataracta, microphthalmia, halláskárosodás | IgM és IgG antitest kimutatás, PCR |
| Herpes simplex vírus | prenatalis és intranatalis | vesiculák, eróziók | hepatosplenomegalia, myocarditis, hydrocephalus, microcephalia, chorioretinitis, cataracta, halláskárosodás | DIF, szövettani mintavétel, liquor vizsgálat |
| Varicella zoster vírus | prenatalis és intranatalis | generalizált varicella, hegek, csoportos vesiculák | Foetalis varicella szindróma | IgM és IgG antitest kimutatás, PCR |

Forrásanyag alapján: A. D. Irvine, P. H. Hoeger and A. C. Yan. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology, 2 Volume Set. 3rd Edition ed. (2011)

1. táblázat

Összefoglaló közleményünkben a rubeola, a human parvovírus B19 (HPVB-19), a cytomegalovírus (CMV), a herpes simplex vírus (HSV) és a varicella-zoster vírus (VZV) által okozott, bőrgyógyászati és neonatológiai szempontból egyaránt lényeges magzati és újszülöttkori fertőzések megbetegedéseket tárgyaljuk részletesen.

Rubeola

A rubeola az embriopathiát okozó vírusfertőzések „klaszszikusa”. Agatha Christie 1962-ben megjelent „A kristálytükör meghasad” c. regényében tökéletes leírást ad a kongenitális vírusfertőzés következményeiről. Az izgalmas krimi várandós főhősnője terhessége alatt fertőződik meg a rózsahimlő kórokozójával és a kongenitális rubeola típusos tüneteivel hozza világra beteg gyermekét. A történetet egyes feltételezések szerint Gene Tierney amerikai filmszínésznő megtörtént esete ihlethette.

Az angol nyelvű szakirodalomban „cranberry”, illetve „blueberry muffin-baby-szindróma” néven ismert jelenséget először intrauterin rubeola fertőzés kapcsán írták le: a jellegzetes 2-20 mm-es nagyságú, a bőr felszínéből előemelkedő, erythaemás, később kifejezetten hemorrhagiás papulák és csomók az extramedulláris, intradermális haemopoiesis következményes tünetei; nem specifikus léziók a rubeola fertőzésben. Az újszülöttek közel 60 %-ában petechiák és purpurák, ritkán nem specifikus, generalizált maculopapulosus exanthema, reticularis erythaema, hyperpigmentáció, urticaria is megfigyelhető a bőrön (3).

A rubeola kórokozója a Rubivírusok közé tartozó, egyszálú RNS vírus. Az anya fertőzése elsősorban inhalatív úton történik. A connatalis fertőzés esélye az I. trimeszter során 80-100%, a második trimeszterben 10-20%, majd a harmadik trimesztertől ismét 60% fölé emelkedik (4). A fertőzés főleg cseppfertőzéssel terjed és leginkább a 3-5 éves korosztály a fogékony. A lappangási idő átlagosan 12-14 nap, a bőrtünetek megjelenését enyhe prodróma előzheti meg. A retroauricularis nyirokcsomók duzzanata jellegzetes, ezt követően először az arcon, majd a törzsön és a végtagokon alakul ki maculopapulosus exanthema.

A kongenitális rubeola-szindrómát először 1941-ben Norman Gregg ausztrál szemész írta le. (A terhességük során rubeola fertőzést elszenvedett édesanyák kisbabáinál szokatlan típusú kongenitális cataracta kialakulását észlelte.) Az első trimeszterben történt infekció vezethet a szindróma kialakulásához, mely glaucomával, cataractával, microphthalmiával, chorioretinitissel, szívfejlődési rendellenességekkel, szenzoneurális halláskárosodással, súlyos intrauterin retardációval, valamint központi idegrendszeri szövődeményekkel, microcephaliával, mentális retardációval járhat. A dermalis erythropoiesis bőrtünetei mellett hepatosplenomegalia, icterus, pneumonia, thrombocytopenia is megjelenhet (1).

A fertőzés prevalenciája a védőoltásnak (a vírus elleni vakcina 1969 óta áll rendelkezésre) köszönhetően világszerte drámaian csökkent, és napjainkban már kongenitális rubeola fertőzéssel nem is találkozunk. A WHO adatok alapján a rubeolát 2004-re sikerült az USA-ból, majd 2015-re a teljes amerikai kontinensről eradikálni (5, 6). Magyarországon már évek

óta nem jelentettek rózsahimlő fertőzést, azonban az európai kontinens egyes régióiban ritkán előfordulhat a megbetegedés. Hazánkban 1989 óta alkalmazzák a rubeola elleni vakcinát; a kombinált élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltás - az MMR - a kanyaró és a mumpsz elleni hatóanyaggal együtt 1991 óta kötelezően kerül beadásra (jelenleg M-M-RVAXPRO és a Priorix néven van forgalomban). Megjegyzendő, hogy azon 1978 előtt született nőknek, akiknek a védettsége nem bizonyítható, megfontolandó a terhesség tervezése előtt a védőoltás beadása.

Human parvovírus B19

A HPVB-19 a Parvoviridae családba tartozó egyszálú DNS vírus. A vírust Cossart és munkatársai 1975-ben azonosították (7), míg a vírus erythema infectiosum háttérében álló kóroki szerepét 1983-ban igazolták (8). A fertőzés alapvetően cseppfertőzéssel terjed, de transzmissziója vérrel és transzplacentáris úton is lehetséges. A fertőzés általában a 4-10 év közötti gyermeket érinti (óvodai közösségekben és családokon belül nagy infektivitást mutathat). A terhesség alatti HPVB-19 fertőzés incidenciája 1-2% körül mozog és tavaszi-korai nyári szezonaritást mutat (9). Az összes eset kb. 21%-ában az infekció aszimptomatikusan zajlik, ez az arány a felnőtt nem terhes női populációban 50%, míg a gravidák között a 70%-ot is elérheti (10, 11). A reprodukív korú nők több mint fele a terhessége idejére már átesik a fertőzésen. A terhesség alatti primer fertőzés lehetőségét háromszorosára növeli az óvodai vagy gyermekközösségekben betöltött munkakör, illetve ha a családban 4-10 év közötti, közösségbe járó gyermek él (1, 12).

A HPVB-19 által okozott leggyakoribb manifesztáció gyermekek körében az erythema infectiosum. A fertőzést követően típusosan a perioralis régióban és az orcákon erythema jelentkezik, majd néhány nappal később retikuláris, csipkézett, vagy girált jellegű, craniocaudalis irányban terjedő exanthema figyelhető meg. Ritkábban kevésbé típusos tünetek, kismértékben infiltrált plakkok, vesiculák, viszketés, a buccalis nyálkahártyán és a szájpádon enanthema jelentkezhet. A bőrtüneteket lázzal, gyengeséggel, izom és ízületi fájdalommal, fejfájással járó prodróma előzheti meg (13, 14). Gyermekek esetén a fertőzést követően ritkán, az esetek 10-15%-ában jelentkezik arthritis, míg a felnőtt női populációban az exanthema mellett az ízületi panaszok gyakorisága a 60%-ot is elérheti (8, 15).

Súlyos szövődeményeket okozó fertőzésekre a hematológiai betegek, az immunszupprimáltak és a magzatok esetében lehet számítani. Immunszupprimált egyénekben leggyakrabban aplasticus anaemia, csontvelődepléción, esetleg myocarditis jelentkezhet. Az átvészelt infekciót követően egész életre szóló védettség alakul ki (16).

Az anyai fertőzést követő első három hétben (4. és 20. nap között) zajló viraemia alatt a vírus magzatra történő transzmissziójának esélye 20-35% (17). Az esetek jelentősebb hányadában az infekció tünetmentesen zajlik. Az abortusz esélye az első trimeszterben történt fertőzés esetén 13%, a II.-III. trimeszterben 0,5% (18). A HPVB-19 nagy affinitást mu-

tat az erythropoeticus őssejtekhez és az endothel sejtekhez, mivel a vírus rendelkezik sejt felszíni P vércsoport antigén receptorokkal; emellett apoptózis indukció és direkt toxikus hatás révén foetalis anaemiát és myocarditist idézhet elő (19). A súlyos anaemia, thrombocytopenia és szívelégtelenség akut következménye hydrops foetalis lehet (18). -

A HPV-19 szűrése nem tartozik a terhességvizsgálatok rutin szűrővizsgálatai közé. Az anya klinikai tünete, illetve az ultrahangos kép keltheti fel a fertőzés gyanúját. Amennyiben a várandós UH vizsgálata során hydrops-ra utaló eltérés látható (ascites, subcutan oedema, pleurális és pericardialis folyadék, placenta oedema), mindenképpen javasolt a HPV-19 fertőzés kizárása (20). A rizikócsoporthoz tartozó terhesek (pl.: bölcsődei és óvodai dolgozók) immunstátuszának meghatározása megfontolandó.

Terhes nő primer fertőzése esetén jelenleg nem áll rendelkezésre gyógyszeres kezelés. Amennyiben az édesanyánál aktív fertőzés igazolódik, haladéktalanul nőgyógyászati és neonatológiai szakvizsgálat szükséges, a várandósságot megfelelő ellátást biztosító centrumba kell irányítani és rendkívül fontos a terhesség folyamatos monitorizálása. A fertőzéstől számított 12. hétig 1-2 hetente szükséges a magzati ultrahang vizsgálat elvégzése, valamint a foetalis anaemia kontrollja. A foetalis anaemiát nagy biztonsággal jelzi az *arteria cerebri media* szisztolés csúcsnyomásának Doppler ultrahangos mérése. A foetalis diagnosztika része a magzatvíz vagy a magzati szérum PCR vizsgálata, a hydrops és az anaemia ellenőrzése. A foetalis IgM antitesttermelés csak a 22. gesztációs héttől indul meg, ezért az antitest meghatározás nem elegendő a diagnózis felállításához. A kezelés leghatékonyabb eszköze a foetalis transzfúzió, amely jelentősen lecsökkenti a súlyos magzati szövődmények kialakulásának esélyét, ez kiegészíthető intravénás immunglobulin adásával. Hydrops foetalis esetén a postnatalis ellátás alapvetően szupportív, a túlélés esélye csekély (1).

A HPV-19 elleni hatékony védőoltás jelenleg nem áll rendelkezésre, bár ilyen irányú kutatások évek óta folynak és a legújabb rekombinációs DNS technikával előállított vakcinák kapcsán szerzett tapasztalatok igen biztatóak. Ezek a védőoltások az üres vírus kapszid (VP1, VP2) antigének elleni immunglobulin termelésen alapulnak (9, 21, 22).

Cytomegalovírus (Human herpes vírus 5)

A duplaszálú DNS vírusok közé tartozó CMV a béta herpeszvírusok családjának tagja. A fertőzés közvetlen kontaktus, vér, vizelet, nasopharyngealis és genitális váladék (szexuális aktus) útján történik. Világszerte a felnőttek 45-100%-a élete során immunizálódik, míg ez az arány a fejlődő országokban 50-80%-ra tehető (23). A CMV a többi herpeszvírushoz hasonlóan rendelkezik azzal a tulajdonsággal, hogy képes a szervezetben megbújva, az immunrendszer elől elrejtőzve látens fertőzést kialakítani. A vírus nem szövet specifikus, mind az epithelialis sejteket, a fehérvérsejteket, a fibroblastokat, a simaizomsejteket, az endothelsejteket és a macrophagokat is képes megfertőzni: ennek megfelelően változatos klinikai tüneteket idézhet elő.

A magzat, az immunszupprimált betegek, a haematológiai betegségben szenvedő páciensek különösen veszélyeztetettek a súlyos szövődmények kialakulása szempontjából. A CMV a leggyakoribb congenitalis vírusinfekciónak tekinthető. Az újszülöttek 1%-a születik congenitalis CMV-fertőzéssel (24, 25). A magzat fertőződhet a terhesség és a szülés alatt (cervicovaginalis váladék útján), illetve a szoptatás során is. Primer fertőzés esetén az várandós anya a legtöbb esetben tünetmentes, de ritkán előfordulhatnak enyhe általános panaszok (hőemelkedés, láz, felső légúti infekcióra utaló tünetek, izomfájdalom, fejfájás). A transzmisszió esélye az első trimeszter során 36%, a második trimeszterben 40%, míg a harmadik trimeszterben 65%-ra tehető, a recidív fertőzés esetében csak 1% (26). Az anya primer CMV fertőzése esetén a magzati mortalitás 5%. Az első trimeszterben súlyos embryopathia, abortusz, intrauterin elhalás, halvaszületés jöhet létre. A manifeszt, tünetes congenitalis CMV fertőzés esélye 10-15%. A tünetek közé elsősorban sárgaság, hepatosplenomegalia, microcephalia, chorioretinitis, petechiák, szenzoreurális halláskárosodás, mentális és fejlődésbeli retardáció, súlyos végtagi deformitások, „blueberry muffin baby-szindróma”, thrombocytopenia és fogfejlődési zavar tartoznak (27). A congenitalis fertőzés 80-95%-ban aszimptomatikusan zajlik és az újszülött a születéskor tünetmentes. Későbbi idegrendszeri szövődmények ezen esetek 10-15%-ában alakulnak ki és általában az első két-három életév során jelentkeznek (28). Az intra- és postnatalis fertőzés a szülőcsatornán való áthaladás közben, illetve szoptatás útján történhet, és érett újszülöttek esetében aszimptomatikusan zajlik. Súlyos szepszissel, pneumonitissel, thrombocytopeniával és hepatitiszrel járó fertőzések főleg az alacsony születésű súlyú újszülöttek és a koraszülöttek körében fordulnak elő (29). A terhességvizsgálat során a CMV fertőzés szűrése nem tartozik a rutin ellenőrző és szűrővizsgálatok közé.

A 19. század második fele óta folynak próbálkozások a CMV elleni védőoltás kifejlesztésének céljából. Az élő, gyengített vírust tartalmazó vakcinák (AD169, Towne) hatása nem hozta meg a várt eredményt. A vírus számos felszíni glikoproteinnel rendelkezik. A vakcináció célja ezen fehérjék elleni neutralizáló antitestek indukciója lenne, de azok heterogenitása nagymértékben megnehezíti a hatékony védőoltás kifejlesztését.

Herpes simplex vírus (HSV-1, HSV-2)

A herpes simplex vírusok a Herpesviridae családba tartozó kettőszálú DNS-t tartalmazó vírusok. A HSV-1 és a HSV-2 a Herpesviridae családon belül az α -Herpesviridae alcsaládba tartozik, az alcsalád harmadik képviselőjével, a Varicella zoster, vagy human herpesvirus 3-mal együtt. A HSV-1 és 2 human patogén vírus, kizárólag az emberi szervezetet, sejteket képes megfertőzni, majd azokban replikálódni és továbbélni.

A HSV fertőzés az egyik legelterjedtebb vírusfertőzés hazánkban és világszerte egyaránt. A felnőtt lakosság mintegy 80%-a hordozza a HSV-1-t, míg a HSV-2 fertőzés jelenléte körülbelül 20%-ra tehető. A felnőtt lakosságban, a víru-

sok által kiváltott kórképek jól ismertek, könnyen diagnosztizálhatóak. A HSV-1 vírus elsősorban az arc, ajak és ajak környéki területeket, míg a HSV-2, mint az egyik leggyakoribb szexuális úton terjedő betegség, a genitáliákat fertőzi (30). A szexuális szokások változásával párhuzamosan az elmúlt évtizedekben a felnőtt lakosság körében a genitális herpesz fertőzés előfordulási gyakorisága növekedett, emellett egyre gyakrabban láthatjuk a genitális tünetek háttérében a HSV-1 fertőzést is. A primer HSV-1 fertőzés gyermekkorban, míg a HSV-2 elsősorban a reprodukív életkorban jelentkezik leggyakrabban. A fertőzés szempontjából rizikótényezőt jelent a korán megkezdett szexuális élet, a gyakori partnercsere, illetve a bakteriális vaginosis jelenléte (30, 31).

Terhes nők esetében a primer fertőzés igen súlyos formában is jelentkezhet disszeminált bőrtünetekkel, hepatitisszel, encephalitisszel, thrombocytopaeniával, leukopaeniával, illetve coagulopathiával.

Klasszikus esetben a fertőzés primer és recurrens szakaszokra osztható. Primer fertőzés esetén a vírusok nyál, genitális secretum, váladék vagy közvetlen, szoros bőr-bőr kontaktus révén jutnak át a bőrre, nyálkahártya felszínre. A fertőzés helyén replikálódnak, majd az idegek mentén az adott dermatomához tartozó ganglionokba vándorolnak, ahol újabb replikációt követően látens, nyugalmi állapotba kerülnek. Reaktiválódás esetén (recurrens szakasz) a vírusok az érzőidegek mentén a bőrbe vándorolnak és jellegzetes klinikai tüneteket okoznak. A primer fertőzés tünetei igen széles skálán mozoghatnak (tünetmentes fertőzéstől az igen súlyos szisztémás tünetekkel is járó fertőzésig), míg a recurrens fertőzés enyhébb tünetekkel és lefolyással jelentkezik.

Annak ellenére, hogy a jelenlegi adatok szerint a felnőtt lakosság körében növekszik a HSV fertőzés gyakorisága, a terhesség alatt, vagy újszülött korban szerzett fertőzések száma alacsony. Irodalmi adatok szerint a HSV fertőzés előfordulása 1: 3500 terhességre tehető. A kongenitális és neonatalis fertőzések kb. 70-75%-át a HSV-2 felelős (32, 33). 2010 és 2015 között összesen 14257 neonatalis HSV fertőzést jelentettek világszerte, amelyből 9911 esetben HSV-2, míg 4346 esetben HSV-1 vírust izoláltak (34).

A magzat és az újszülött HSV fertőzése kialakulhat intrauterin, peri-, illetve postnatalisan. A fertőzés kimenetelét számos tényező befolyásolja, mint például a gesztációs kor, vagy az anya immunstátusza. A kongenitális fertőzések ritkábban fordulnak elő és az esetek többségében transzplacentáris transzmisszió útján jönnek létre (35). Az *in utero* fertőzések mintegy 5 %-a ascendáló fertőzés következménye, így nemcsak a primer, hanem a recurrens fertőzés is vezethet kongenitális infekcióhoz (36).

Teratogén vírusok révén, a kongenitális fertőzés következményeként kialakulhatnak fejlődési rendellenességek, bekövetkezhethet spontán abortusz, halva születés, illetve intrauterin növekedéskésései elmaradás egyaránt. A kongenitális fertőzést túlélt újszülöttek esetében, a szülést követő 48 órában vesiculák és erosiók jelentkezhetnek a fertőzés következtében. Komplikációként előfordul vakság, chorioretinitis, microphthalmia, cataracta, microcephalia, neurológiai tünetek, görcsrohamok és az idegrendszeri károsodás következtében tanulási nehézségek és retardáció maradhat vissza (30, 31).

Perinatális esetben a tünetmentes vagy tünetes anyák, per vias naturales szülés esetén adják át a vírust az újszülöttnak (2). 85%-ban szülés alatt történik a fertőzés a cervicalis és vaginalis léziókból. Amennyiben az anya a harmadik trimeszterben esik át a primer herpesz fertőzésen, az újszülött fertőződésének esélye jóval magasabb. Recurrens fertőzés esetén az esetleges átfertőzés esélye 3% körüli, mivel az anya által termelt antitestek védelmet biztosítanak (37).

A postnatalisan szerzett fertőzések az esetek mintegy 10%-át teszik ki. Az újszülött ebben az esetben családtagokkal, vagy kórházi dolgozókkal való érintkezés során fertőződik (32). A vírusfertőzés mind a neonatalis, mind a postnatalis fertőzés esetében mintegy 50%-ban vezethet perinatális halálhoz.

Neonatalis HSV fertőzés esetén a bőrtünetek akár már a szülést követő 24 órában jelentkezhetnek, de leggyakrabban az első héten, vagy az első tíz napban manifesztálódnak (37). Koponyavégű fekvés esetén a herpeszes vesiculák a törzs bőre mellett az arcon, a fejtetőn, a szájban, a szemeken, míg farfekvés esetén a talpakon, a genitális nyálkahártyán és az anális régióban jelentkeznek. A fertőzött újszülöttek mintegy 70%-ánál figyelhetünk meg bőrtüneteket, amelyek segítik a diagnózis felállítását, azonban a disszeminált és központi idegrendszeri érintettséggel járó formák esetében ritkábban, mintegy 20%-ban állnak csak fenn. Típusos esetben 1-2 mm-es átmérőjű, erythemas papulák, serosus bennéű vesiculák láthatóak, amelyek 2-3 nap elteltével bevérizethetnek, denuálódnak, pörkösödnek. Szuperinfekció esetén impetiginizáció és pustulaképződés is megfigyelhető. Amennyiben az anya a szülés körüli időszakban antivirális terápiában részesült, a terápia miatt az újszülött bőrtünetei enyhébb, vagy atípusos formában jelentkezhetnek, ez pedig az anamnézis ismerete nélkül megnehezítheti a diagnózis felállítását (38).

A bőrre, szemre és szájnyálkahártyára lokalizálódó forma mellett megkülönböztetünk még disszeminált herpes simplex fertőzést és herpesz encephalitist is. A bőrre lokalizált forma, bár enyhébb lefolyású, de progrediálhat, mind disszeminált, mind központi idegrendszert érintő formákba. A disszeminált HSV fertőzés ritkábban fordul elő, az esetek mintegy 25%-ában. Egyes tanulmányok szerint gyakrabban fordul elő éretlen újszülöttekben és koraszülöttekben (39). Gyors progresszió jellemzi; általános tünetként láz, légzési nehézség, apnoe, cyanosis, lethargia, étvágytalanság jelentkezhet. A tünetek átlagosan 21 nappal a szülést követően manifesztálódnak. Bőrtünetek sokszor nincsenek, vagy nem jellegzetesek. Súlyos májkárosodás, szepszis esetén petechiák, purpurák, sepsztikus bőrtünetek lépnek fel. A leggyakrabban érintett szervek a máj, a tüdő és a mellékvese, de nem ritka a pancreas és a csontvelő károsodása sem. Az esetek 60-75%-ában a disszeminált forma a központi idegrendszert is érint (33). Előrehaladott esetben szepszis, sepsztikus shock, thrombocytopaenia, illetve disszeminált intravasculáris coagulopathia és sokszervi elégtelenség jelentkezik.

A herpesz encephalitis a disszeminált kórfomához hasonlóan gyors lefolyású, a bőrtünetek általában hiányoznak. A neurológiai tünetek zömmel a szülést követő 11-17 napban jelentkeznek. Általános tünetként gyakran előfordul láz, gyengeség, étvágytalanság, fokális, generalizált görcsroham,

tremor, illetve egyéb neurológiai tünet. A tudatállapot gyorsan romlik (2). A kórkép előrehaladtával haemorrhagias, necrotizáló encephalitis alakul ki, cysta-, üregképződéssel és secunder calcifikációval. A diagnózis felállítása igen nehéz, el kell különíteni más fertőző (kongenitális vagy neonatalis CMV fertőzés), illetve nem fertőző betegségektől (hyalinmembrán betegség, intraventricularis vérzés, hypoxiás encephalopathia). Túlélés esetén epilepszia, mentális retardáció, retinopathia, sükettség, microcephalia, microphthalmia, cysticus encephalopathia maradhat vissza. Mind a disszeminált, mind a központi idegrendszeret érintő forma sajnos az adekvát antivirális terápia ellenére is rossz prognózisú.

A 2017 nyarán megjelent európai terápiás javaslatnak megfelelően a terhesség alatt jelentkező herpes simplex fertőzés kezelését több szempont alapján kell megközelítenünk (40). Az első vagy második trimeszterben szerzett primer HSV fertőzést a tünetek súlyosságától függően per os vagy parenteralis acyclovir terápiával kezeljük. A későbbiekben a terhesség szorosabb követése szükséges. A harmadik trimeszterben akvirált primer fertőzés esetén a gravida nem szülhet per vias naturales, sectiot kell javasolnunk, mivel a vaginalis szülés esetén a magzat fertőződésének rizikója magas. Vaginalis szülés csak abban az esetben engedélyezhető, ha a primer fertőzés a szülés ideje előtt legalább hat héttel korábban zajlott. Akár csak az első, vagy második trimeszterben, az ebben az időszakban szerzett primer fertőzést is kezelni kell, a tünetek súlyosságától függően per os vagy intravenás acyclovirral. Amennyiben primer fertőzés zajlik, a szülés megindult és császármetszés végzésére már nincsen lehetőség, az anyának intrapartum parenteralis, illetve a szülést követően az újszülöttnél is antivirális kezelést kell adnunk.

Recurrens fertőzés esetén a magzat, vagy újszülött fertőződésének esélye alacsonyabb, mivel az anyai antitestek védelmet biztosítanak. A terhesség első két trimeszterében jelentkező recurrens fertőzés esetében az antivirális terápia létjogosultsága nem teljesen tisztázott. Az európai ajánlás alapján sem az epizódikus, sem a folyamatos antivirális kezelés nem ajánlott, bár a súlyos vagy komplikált esetekben szükségessé válhat az acyclovir terápia.

A kései terhességben jelentkező recurrens fertőzés esetén, ha az nem az intrapartum időszakban jelentkezik, illetve a szülést megelőzően nem látható herpeses lézió, az anya szülhet természetes úton. Ha a lézők a szülést megelőző hetekben jelentkeznek, napi 3x400mg acyclovir indítása javasolt.

Az újszülött herpes vírus fertőzésének gyanúja esetén, függetlenül attól, hogy vannak-e tünetek, az újszülöttet parenteralis, antivirális terápiában kell részesíteni (30, 35). A szakirodalmi ajánlások alapján az acyclovir terápiát 2-3 x 20 mg/kg/nap dózisban kell alkalmazni. Bőr-szem-száj forma esetén a kezelést 14 napig, míg disszeminált formánál, vagy herpes encephalitis esetén 21 napig kell alkalmazni.

Varicella-zoster fertőzés

A VZV, vagy más néven human herpesvírus 3 (HHV-3), akárcsak a HSV, a Herpesviridae családba, valamint az α -Herpesviridae alcsaládba tartozó, kettősszájú DNS-t tar-

talmazó vírus. Hasonlóan a herpes vírusokhoz az emberi szervezet az egyetlen vírusingazda. Az igen virulens vírus által kiváltott primer fertőzés a bárányhimlő. A primer fertőzésen a védőoltás bevezetése előtt a gyermekek csaknem 100%-a átesett kisiskolás korra. A vírus cseppfertőzés útján, vagy közvetlen kontaktussal terjed. Kora télen és tavasszal fordul elő leggyakrabban a fertőzés (2). Az inkubációs idő átlagosan 15 nap, míg a típusos bőrtünetek megjelenése előtt prodromaként hőemelkedés, láz, influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek. A nyálkahártyán, vagy a felső légutakon bejutva a vírus a regionális nyirokcsomókba jut és ott replikálódik. Az első viraemia a fertőzést követő 2-4 nappal következik be, ezt követően a fertőzött T-lymphocyták szállítják a vírust a májba, a lépbe és az érző ganglionokba. Az újabb replikációt újabb viraemia követi, ennek során alakulnak ki a bőrtünetek is. A bőrtünetek jelentkezése előtt két nappal egészen a laesiók pörkösödéséig a beteg fertőzőképes. A primer infekció lezajlását követően élethosszig tartó immunitás alakul ki a vírussal szemben, de a vírus a gerincvelői dorsalis ganglionokba visszahúzódva latensen tovább él (41). A vírus reaktiváció következménye az övsömör, vagy herpes zoster, melyet leggyakrabban felnőtteken, illetve idős betegeken láthatunk.

Mivel a reprodukzív korban lévő nők jelentős része már átesett a primer varicella fertőzésen, így a terhesség alatt jelentkező bárányhimlő incidenciája alacsony, mindössze 0,7:1000 arányban fordul elő (30). Mindezek ellenére azokra az anyákra, akik terhességük alatt esnek át a primer fertőzésen, a vírus kifejezetten veszélyes, és súlyos, akár mind az anya, mind a magzat életét is veszélyeztető kórképeket okozhat.

A gravidáknál zajló primer fertőzés változatos lefolyást mutat. A komplikációmentesen zajló esetekben a gyermekkorban zajló betegségnek megfelelően alakul a kórtörténet. A ritkábban jelentkező prodromalis szakaszt követően az arcon, törzsön majd a végtagokon alakulnak ki erythemas maculák, papulák, majd savós bennékű vesiculák. Mivel a bőrtünetek hullámozóan, több szakaszban jelentkeznek, egy időben az éppen kialakuló vesiculák, papulák mellett már erosiókat, illetve pörkökkel fedett laesiókat is megfigyelhetünk. A bőrtünetek mellett enathemákat, erosiókat láthatunk a szájnálkahártyán és a gingiván is (32). A betegek viszketésre, égő érzésre panaszkodnak. A bőrtünetek esetében előfordulhat bakteriális szuperinfekció is, valamint a teljes gyógyulást követően hegek maradhatnak vissza. A terhesség alatt kialakult primer fertőzés egyik legsúlyosabb, gyakori szövődménye a varicella pneumonia, amely az esetek 5-20%-ában alakul ki és akár 40%-ban letális kimenetelű lehet (42). A tüdőgyulladás mellett a vírusingázás kapcsán kialakulhat hepatitis, encephalitis, jelentkezhet glomerulonephritis, arthritis, thrombocytopaenia is (33, 43). Az övsömör előfordulása terhességben, az átlag populációhoz képest gyakoribb. Leggyakrabban az utolsó trimeszterben jelentkezik, de az esetek döntő többségében gyakorlatilag szövődménymentesen lezajlik.

A HHV-3 vírus teratogén vírusingént az intrauterin fertőzés esetén fejlődési rendellenességeket okozhat. A transzplacentárisan történő fertőzések többsége aszimptomatikus,

míg az esetek egy részében congenitalis varicella szindróma (CVS), illetve újszülöttkori bárányhimlő alakulhat ki (41). A terhesség alatt létrejövő magzati varicella fertőzésért elsősorban a primeren kialakult vírusfertőzés tehető felelőssé, bár a szakirodalom szerint a varicella szindróma kialakulásában a vírus *in utero* reaktivációja játszik elsősorban szerepet, nem pedig a primer infekció (30, 41). A terhesség alatt jelentkező herpes zoster esetén a magzati fertőződés esélye minimális, mivel nem alakul ki viraemia, illetve az anyai antitestek megakadályozzák a vírus placentán történő átjutását.

A CVS kialakulásának esélye nagyobb, ha a HHV-3 fertőzés a terhesség 20-28. hetében következik be (44). A bőr esetében hypopigmentatio és hegek jelentkezhetnek. Csont- és izomrendszeri eltérések (végtag és izom hypoplasia, malformatio), idegrendszeri (encephalitis, microcephalia, hypoplasia, mentális retardatio, epilepszia, cervicalis, lumbosacralis gerincvelői sérülések, motoros és sensoros defektusok), szemészeti (chorioretinitis, cataracta, microphthalmia, anisocoria, nervus opticus atrophia) manifesztációk, az anorectalis és az urogenitális traktus fejlődési rendellenességei egyaránt kialakulhatnak. A CVS mellett az intrauterin fertőzés vetélést, vagy halva születést is eredményezhet.

A neonatalis varicella fertőzés közvetlen a szülést követő időszakban, vagy a terhesség késői szakaszában alakul ki. Ha az anya a primer fertőzést a szülés előtt 5 napon belül, vagy a szülést követően 2 napon belül kapja el, az újszülött fertőződésének esélye 10-20% (30, 42). A varicella fertőzés tünetei átlagosan 5-10 nappal később jelentkeznek az újszülöttön. Az infekció változatos lefolyást mutat; a nem komplikált bőrtünetektől a súlyos, szisztémás varicella fertőzésig. Gyakran kialakul *Staphylococcus* szuperinfekció is (32). A mortalitási ráta 30%-ra tehető. Egyes esetekben a neonatalis fertőzés tünetmentesen zajlik és a későbbiekben herpes zoster formájában jelentkezik.

A postnatalis fertőzést az újszülött a szülést követő napokban, hetekben az anyától, esetleg hozzátartozóktól, vagy kórházi dolgozóktól akvirálja cseppfertőzés útján. A tünetek általában a szülést követő 10-28 napban jelentkeznek és enyhe lefolyásúak.

Mivel a primer varicella fertőzés jelentős veszéllyel jár, nemcsak az anya, de a magzat esetében is az egyik legfontosabb feladatunk a fertőzés megelőzése. A primer prevenció, a fiatal nők tájékoztatása elengedhetetlen. A varicella elleni védőoltás élő attenuált vírust tartalmaz, terhesség alatt beadása kontraindikált postexpozíciós terápiaként is, ezért fontos még a terhesség előtt tájékozódni a leendő anya immunstátuszáról. A teljes védettség kialakulásához két védőoltásra van szükség, beadásuk között legalább 6 hétnek kell eltelnie. A páciens a második oltás beadása után három hónapig nem eshet teherbe. Magyarországon a védőoltás 1998 óta elérhető (nem kötelező jelleggel). Jelenleg Magyarországon két készítmény van forgalomban, amelyeket a szakmai ajánlások alapján 9 hónapos kortól adhatunk be.

Amennyiben a gravida fertőzött egyénnel érintkezik, tisztázni kell immunstátuszát. Ha korábban nem kapott védőoltást, és szeronegatív, posztexpozíciós profilaxisban kell részesíteni varicella zoster ellenes immunglobulinnal, ha ez nem el-

érhető, intravénás immunglobulinnal. Az immunglobulin kezelést az expozíciótól számított 96 órán belül kell megadni (41). Posztexpozíciós profilaxis nem szükséges a védőoltást kapott nők esetében.

Másodvonalon, illetve amennyiben az immunglobulin terápia nem elérhető acyclovirt, vagy valacyclovirt kell adni késői terhességben.

Ha a primer vírusfertőzés a terhesség 20. hete után következik be és a tünetek 24 óránál nem régebben állnak fenn, per os acyclovir terápia indítható. Szisztémás tünetek és szövődőmenyes lefolyás (láz, perzisztáló exanthemák, haemorrhagiás tünetek, pneumonia) esetén parenteralis kezelést kell alkalmazni naponta 8 óránként 10-15mg/kg dózisban, 7-10 napig (43, 45).

Az újszülöttek kezelése függ a tünetektől, az expozíció idejétől és a gesztációs kortól. Posztexpozíciós profilaxisként varicella ellenes immunglobulin terápia javasolt, amennyiben az édesanyának tünetei voltak a szülés ideje körül. Természetesen az anyai aktív tünetek alatt az újszülöttet izolálni kell, bár az anyatejes táplálást továbbra is szorgalmazni szükséges a külföldi ajánlások szerint. Súlyos fertőzés esetén acyclovir kezelést kell indítani a tünetek jelentkezését követően, 72 órán belül.

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Boilyai János kutatási ösztöndíjában részesül (2015-2018).

A közlemény az „Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra építve” című EFOP-3.6.1-16-2016-00008 azonosítóval rendelkező pályázaton belül a „Multidiszciplináris egészségügyi, egészségnevelési és egészségfejlesztési összefogás az egészséges gyermekvállalásért és az egészséges gyermekek megszületéséért a Dél-Alföldi régióban” alprojekt támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Neu N., Duchon J., Zachariah P.: TORCH infections. Clin Perinatol (2015) 42(1), 77-103.
2. Irvine A. D., Hoeger P. H., Yan A. C.: Harper's textbook of pediatric dermatology, (2011) 2 volume set.
3. Henry L. Barnett, with the collaboration of Arnold H. Einhorn: Pediatrics (1968) 14th ed. Barnett H.L. New York, Appleton-Century-Crofts,
4. Banatvala J. E., Brown D. W.: Rubella. Lancet (2004) 363(9415), 1127-37.
5. Cossart Y. E., Field A. M., Cant B. és mtsai.: Parvovirus-like particles in human sera. Lancet (1975) 1(7898) 72-3.
6. Anderson M. J., Jones S. E., Fisher-Hoch S. P. és mtsai.: Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? Lancet (1983) 1(8338), 1378.
7. Heegaard E. D., Brown K. E.: Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev (2002) 15(3), 485-505.
8. Rodis J. F.: Parvovirus infection. Clin Obstet Gynecol (1999) 42(1) 107,20; quiz 174-5.
9. Lamont R. F., Sobel J. D., Vaisbuch E. és mtsai.: Parvovirus B19 infection in human pregnancy. BJOG (2011) 118(2), 175-86.
10. Young N. S., Brown K. E.: Parvovirus B19. N Engl J Med (2004) 350(6), 586-97.
11. Katta R.: Parvovirus B19: A review. Dermatol Clin (2002) 20(2), 333-42.

14. *Evans L. M., Grossman M. E., Gregory N.*: Koplik spots and a purpuric eruption associated with parvovirus B19 infection. *J Am Acad Dermatol* (1992) 27(3), 466-7.
15. *Cartter M. L., Farley T. A., Rosengren S. és mtsai.*: Occupational risk factors for infection with parvovirus B19 among pregnant women. *J Infect Dis* (1991) 163(2), 282-5.
16. *Markenson G. R., Yancey M. K.*: Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol* (1998) 22(4), 309-17.
17. *Harger J. H., Adler S. P., Koch W. C. és mtsai.*: Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: Risks and symptoms. *Obstet Gynecol* (1998) 91(3), 413-20.
18. *Enders M., Weidner A., Zoellner I. és mtsai.*: Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: Prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* (2004) 24(7), 513-8.
19. *Brown K. E., Anderson S. M., Young N. S.*: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* (1993) 262(5130), 114-7.
20. *Levy R., Weissman A., Blomberg G. és mtsai.*: Infection by parvovirus B 19 during pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv* (1997) 52(4), 254-9.
21. *Bostic J. R., Brown K. E., Young N. S. és mtsai.*: Quantitative analysis of neutralizing immune responses to human parvovirus B19 using a novel reverse transcriptase-polymerase chain reaction-based assay. *J Infect Dis* (1999) 179(3), 619-26.
22. *Ballou W. R., Reed J. L., Noble W. és mtsai.*: Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. *J Infect Dis* (2003) 187(4), 675-8.
23. *Cannon M. J., Schmid D. S., Hyde T. B.*: Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* (2010) 20(4), 202-13.
24. *Ornoy A., Diav-Citrin O.*: Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* (2006) 21(4), 399-409.
25. *Kenneson A., Cannon M. J.*: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* (2007) 17(4), 253-76.
26. *Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier A. G. és mtsai.*: A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome. *Prenat Diagn* (2013) 33(8), 751-8.
27. *Dollard S. C., Grosse S. D., Ross D. S.*: New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* (2007) 17(5), 355-63.
28. Cytomegalovirus. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Britt W. (2011) 7th ed, Philadelphia, Elsevier Saunders.706.
29. *Lombardi G., Garofoli F., Manzoni P. és mtsai.*: Breast milk-acquired cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2012) 25, 357-62.
30. *Michelle Silasi, Ingrid Cardenas, Ja-Young Kwon és mtsai.*: Viral infections during pregnancy, *AJRI*, (2015) 73, 199-213.
31. *Elena Anzivino, Daniela Fioriti, Monica Mischietelli és mtsai.*: Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention, *Viol. J.* (2009) (6;40), 1-11.
32. *Bernard A. Cohen*: *Pediatric Dermatology* 4th edition, 2013.
33. *Carol J. Baker*: *Red book Atlas of pediatric infectious diseases* 2nd edition, 2013.
34. *Katharine J. Looker, Amalia S. Magaret, Margaret T. May és mtsai.*: First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection, *Lancet Glob. Health* (2017) (5), 300-309.
35. *M. Pichler, A. Staffler, N. Bonometti és mtsai.*: Premature newborns with fatal intrauterine herpes simplex virus-1 infection: first report of twins and review of literature, *JEADV* (2015) 29, 1216-1220.
36. *Gianluca Straface, Alessia Selmin, Vincenzo Zanardo és mtsai.*: Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy, *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012, 1-6.
37. *Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz és mtsai.*: Neonatal herpes simplex infection, *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 7th edition (2008), 940
38. *Rupena Purewal, Lisa Costello, Srikanth Garlapati és mtsai.*: Congenital Herpes Simplex Virus in the Newborn: A diagnostic dilemma, *J Pediatric Infect Dis Soc* (2016) 5;3, 21-23.
39. *David Kotzbauer, Gary Frank, Wei Dong és mtsai.*: Disseminated Herpes Simplex virus infection in Neonates, *Hosp. Pediatr.* (2013) 4;3, 167-171.
40. *Rajul Patel, Oliver J. Kennedy, Emily Clarke és mtsai.*: 2017 European guidelines for the management of genital herpes, *Int. J. STD.AIDS*, (0), 2017, 1-14.
41. *Ki Hoon Ahn, Yun-Jung Park, Soon-Cheol Homg és mtsai.*: Congenital varicella syndrome: A systematic review, *J Obstet Gynaecol.* (2016) 36, 563-566.
42. *G. Benoit, C. Etchemendigaray, H. T. Nguyen-Xuan és mtsai.*: Management of varicella-zoster virus primary infection during pregnancy: A national survey of practice, *J Clin virol.*, (2015) 72, 4-10.
43. *Robert R. Müllegger, Nina S. Häring, Martin Glatz*: Skin infections in pregnancy, *Clin. Dermatol.*, (2016) 34, 368-377.
44. *Rajesh Gupta, Preety Gupta, Shivani Gupta*: Syndromes Associated with Herpes Zoster, *European J. Biotechnol. Biosci.*, Vol. 3 Issue5, 37-39.
45. *Candice K. Smith, Ann M. Arvin*: Varicella in the fetus and newborn, *Semin. Fetal. Neonatal Med.* (2009) 14, 209-2017.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között sem vállal felelősséget.