

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati
Klinika (igazgató: Dr. Tóth Kálmán)
és Pathológiai Intézet (igazgató: Dr. Pajor László) közleménye²*

Tartósan fennálló pruritus, mint a Hodgkin-kórt megelőző paraneoplasziás tünet

Long-lasting pruritus as the paraneoplastic sign of Hodgkin's disease

ÜVEGES SZILVIA DR., NAGY ÁGNES DR., MÉHES GÁBOR DR.² és LOSONCZY HAJNA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A viszketés a bőrbetegségeket kísérő egyik leggyakoribb tünet és ugyanakkor kellemetlen velejárója lehet számos belszervi megbetegedésnek is. A kiváltó okoknak megfelelően a kezelési eljárások is sokfélék lehetnek. Az esettanulmány keretében a szerzők egy fiatal Hodgkin-kóros férfibeteget mutatnak be, akinél kezdetben a tartós viszketés volt a vezető és egyetlen panasz. Több sikertelen tüneti terápia után egy mellkas röntgen kép alapján merült fel a haematológiai betegség gyanúja és a kivizsgálás során Hodgkin-kór igazolódott. Az alapbetegség kezelése folyamán viszketése és a szekunder módon fellépő bőrtünetek elmúltak, illetve jelentős regressziót mutattak. A tanulmány felhívja a figyelmet arra, hogy a beteget kízó tünet, a pruritus, különösen ha nem kíséri informatív bőrtünet, mindig gondos kivizsgálást igényel.

Kulcsszavak:
**viszketés - pruritus - bőrbetegség -
Hodgkin-kór - kemoterápia**

SUMMARY

Pruritus is the most frequent sign and symptom of several diseases. Treatments may vary due to the underlying pathology. In this case report we present a young patient with Hodgkin's disease, whose first and only symptom was the itching. Following several unsuccessful dermatological therapies, a chest X-ray resulted in the detection a hematological disorder, Hodgkin-disease was the background. After adequate treatment of the basic disease, pruritus and its secondary symptoms disappeared or showed significant regression.

This case report points out the importance of a correct diagnosis prior treating the pruritus.

Key words:
**itching - pruritus - skin-disease -
Hodgkin-disease - chemotherapy**

A Hodgkin-kór (lymphogranulomatosis) a lymphoreticularis rendszer malignus tumora, melynek jellemző hisztológiai képe a granulomatózus szövetburjánzás, egyszemű ún. Hodgkin-sejtek, többmagvú Sternberg-Reed (SR) óriássejtek jelenléte, melyek mononuclearis Hodgkin-sejtekből keletkeznek (5, 7).

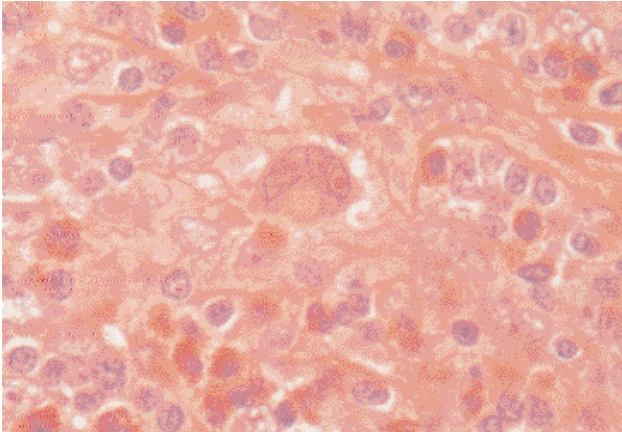
A klinikumban a beteg fájdalommentes (60-80% cervikális) nyirokcsomó megnagyobbodást panaszolhat. Emellett általános, úgynevezett B-tünetek, mint láz (Pel-Ebstein típusú), éjszakai izzadás, súlyvesztés, alkoholfogyasztás után fellépő nyirokcsomó fájdalom és a végstádiumban az infiltráció miatti szervspecifikus tünetek is dominálhatnak. Az esetek mintegy 25%-ában viszont a viszketés az első tünet (2, 16).

Esetismertetés

A 23 éves, II-es bőrtípusú férfi beteg anamnézisében komolyabb megbetegedés nem szerepel. 2003 januárjában észlelte, mindkét láb-

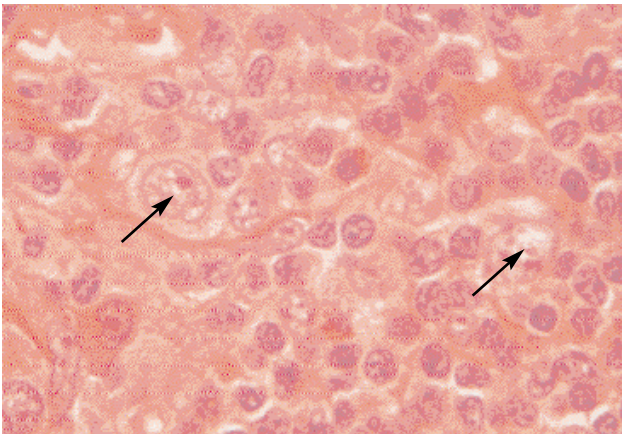
szár dorzális részének pruritusát. A folyamat néhány nap után progresszív és a viszketés szimmetrikusan a két lábán a combtőig kiterjedt. Ekkor felkereste bőrgyógyászát, aki atópiás dermatitist állapított meg. Allergiológiai vizsgálata negatív lett. Panaszát tünetileg, lokálisan alkalmazott hűsítő, viszketés csillapító készítményekkel kezelték. Egy hónap múlva mindkét, de főleg a jobb lábfejen, az öregujj tövében erythemás, hámló, viszkető és égő jelleggel kísért bőrfolyamat jelent meg. Erre lokális antimikotikus készítményt kapott. Nem sokkal később ugyanezen a területen verrucosus jellegű papulák jelentek meg kezdetben jobb oldalon, majd a bal lábfejen, és a talpon is, melyek az alkalmazott lokális és szisztémás antivirális és antimikotikus kezelés ellenére sem mutattak regressziót. Bőrviszketése tovább fokozódott, és testszerte jelentkeztek viszketéses panaszai, beleértve a fejbőr, nyak és a mellkas területét is. A kízó pruritus miatt állandóan vakaródzott, a bőr így kifejezetten excoriálódott, és szekunder bőrfertőzések jelentkeztek. Többször merült fel a scabies lehetősége, bár az erre jellemző helyek, mint a csuklóterület, az interdigitális részek érintetlenek voltak. A 4 egymás utáni antiszcabies kezelés sem enyhítette panaszait. Ekkor jelentkezett egy új figyelemreméltó tünet, a *kéz ujjainak zsibbadása*.

2003. októberében a PTE ÁOK Neurológiai Klinikára nyert felvételt, ahol a generalizált pruritus, mindkét oldali kézfej zsibbadás, hiperhidrózis miatt felmerült a paraneoplasziás szindróma lehetőség-



1. ábra

Hodgkin-kóros nyirokcsomó.
Középen a jellemző Sternberg-Reed óriássejt.
Haematoxylin-eosin festés (400x)



2. ábra

Hodgkin-kóros nyirokcsomó.
Kétoldalt prominens Hodgkin-sejt látható (↑).
Haematoxylin-eosin festés (400x)

ge. Neurológiai státuszában gócjelet nem találtak, liquor vizsgálata gyulladásszerű kórképet nem valószínűsített. Laboratóriumi paramétereik közül kismértékű leucocytosis, gyorsult vörösvérsejt süllyedés, lymphopenia, magas LDH szint emelhető ki, tumormarkerei normál tartományban voltak. A cervicalis MRI, hasi UH kórosat nem igazolt. A mellkas röntgen felvételen kiszélesedett középső mediastinum volt látható. Az emiatt elvégzett mellkas CT felvételen, a felső, elülső és középső mediastinumban ventrálisan, valamint a vena cava superior és a trachea között megnagyobbodott nyirokcsomókból álló konglomerátum volt felfedezhető.

A beteg ezt követően a felmerülő hematológia betegség gyanújával került a PTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika Haematológiai osztályára felvételre. Az ultrahang vezérléssel elvégzett supraclaviculáris nyirokcsomó biopszia klasszikus Hodgkin lymphomát véleményezett (1-2. ábra). A staging vizsgálat egyéb kóros elváltozást a fej, nyak, valamint a hasi régióban nem talált, az elvégzett crista biopsia csontvelői érintettségét nem igazolt, így betegsége a II. Klinikai stádiumnak felelt meg. A betegnél 2003. októberében ABVD (Bonadonna, A = adriamycin, B = bleomycin, V = vinblastin, D = dacarbazin) protokoll szerinti kemoterápiát kezdtünk el. 2004. áprilisáig 8 ciklus ABVD kezelésben részesült, és 2004. április és július között összesen 6 alkalommal mediastinum irradiatio történt nála. Az első ciklus ABVD kezelés után a viszketés teljesen megszűnt, és a nedvedző excoriált léziók pörkösödtek, leszáradtak, barnásan pig-



3. ábra

Frissen és régebben excoriált,
pörkkel fedett göbcsék mellett pigmentációval gyógyult
hegyes területek láthatók

mentálódva per secundam gyógyultak (3. ábra). A lábfejen levő verrucosus jellegű tünetes bőrléziók az alkalmazott antibakteriális, antivirális és antimikrobás, és az oki kezelésnek köszönhetően regressziót mutattak. A beteg panaszmentessé vált.

Megbeszélés

A Hodgkin-kór többnyire a 15-35 év közötti időszakban léphet fel, de többségében az 50 év alatti korosztályt érinti. A kórképet jellemzi az androtropia. A betegek 30-50%-ában figyelhetők meg bőrtünetek és ritkán a M. Hodgkin priméren a bőrön jelentkezik (fajlagos tünetek) és ilyenkor gyakran nem kerül felismerésre a folyamat. A lymphogranulomatosiszt kísérő bőrtünetek egyébként lehetnek nem fajlagosak (amikor toxikus-allergiás jellegű, prurigora vagy erythrodermára emlékeztető bőrléziók figyelhetők meg), amelyre a tartósan fennálló viszketés a jellemző (12, 15). A pruritus sok bőrbetegségnek és számos rendszerbetegségnek lehet fontos és kellemetlen, de ugyanakkor nem specifikus tünete. A bőrben zajló kóros folyamatok stimulálják a myelin hüvely nélküli C idegrostok szabad végződéseit és a viszketésként megélt érzés továbbfut a lassú vezetőségű neuronokon a gerincvelői idegekben a tractus paleospinothalamicushoz, azután a halamusba és a szenzoros agykéregbe (13, 14, 19). A C-rostok receptorai az epidermisben, és az irhában helyezkednek el (18), és e rostok végződéseit a különböző szöveti mediátorok hatására jönnek ingerületbe. Ilyen mediátorok lehetnek például a histamin, a szerotonin – mely gyengébb hatású az előbbinél –, de más szöveti mediátorokkal (pl: prostaglandinokkal) együtt hatva a viszketés okaként szerepelhetnek (1, 3, 4). Ilyen hatású faktorok továbbá a neurális mediátorok, a neuropeptidok, a tachikininok, valamint a limfociták által termelt limfokinek, mint a IL7, LT-B, MIP-1 béta, stb. (10). A Hodgkin-kórban kialakuló pruritus esetében felmerül a limfokineknek a kiváltó szerepe. A Hodgkin-kórban kialakuló pruritus esetében felmerül a limfokineknek a kiváltó szerepe. A Hodgkin-kór valószínűleg monoclonális B-sejtekből származó jellegzetes

sejtjei a Sternberg-Reed sejtek, képesek lehetnek limfokinok termelésére. Ezek az eddig csak feltételezett anyagok a fent említettekkel együtt, az írha vérereiben felhalmozódva stimuláló ágensként hathatnak a C-rostok idegvégződéseinek lévő receptoraikra. A mai felfogás szerint a viszketés és a fájdalomérzés a lassú vezetőségű úgynevezett csupasz idegrostokon át közvetítődnek. A testfelszínről a C-rostok impulzusai a kevert jellegű peripheriás idegekben a más rosttípusok afferens rendszerével a spinális ganglionokon át a gerincvelő hátsó szarvába jutnak. Az itt lévő nociceptív neuronok egy interneuronális rendszerrel állnak kapcsolatban. A fájdalomközvetítő nociceptorok és mechanoreceptorok izgalma gyaníthatóan az interneuronok impulzusain át a viszketést közvetítő neuronok gátlásához vezet. A nociceptív spinális neuronok és interneuronok ezen át kapnak a közti agyból le szálló idegrostok révén gátló impulzusokat. A dörzsölés és vakarózás viszketéscsökkentő hatása ezzel magyarázható (9). Az újabb vizsgálatok amelltt szólnak, hogy histamin hatására a C-rostoknak egy subpopulációja közvetíti a viszketést.

A specifikusan histaminra érzékeny C-rostoknak csak egy kis csoportja képes a pruritus közvetítésére. Úgy tűnik, hogy a viszketés specifikus peripheriás pályán történik (14). Nem állja meg a helyét ma már az a feltevés, hogy a viszketés a fájdalomnak alávetett érzés lenne (17). A szervezet részéről a viszketés érzésére a motoros válasz a bőr mechanikus irritációja, a vakarózás. Nem teljesen tisztázott az a mechanizmus, hogy hogyan oltja ki a vakarózás a viszketés érzését, de feltehetően a vakarózás fájdalmat kel, így a gerincvelő felé haladó afferens impulzusok ritmusát megzavarja, azokat mintegy deszinkronizálja, és a spinothalamicus pályán vezetett viszketésérzést kioltja (19).

A viszketés kiváltásában egyébként számos kóros tényező szerepelhet (6, 8, 11):

- *A bőr fertőzése:*
bakteriális, virális, gombás stb.
- *Allergiás bőrbetegségek:*
urticaria
különböző dermatitisek
gyógyszerkiütés
atópiás dermatitis
- *Immunpatológiai kórképek:*
bullosus megbetegedések (pemphigoid, dermatitis herpetiformis Duhning stb.)
autoimmun betegségek (pl: SLE)
- *Psychogen bőrbetegségek:*
lichen simplex chronicus
pruritus ani, pruritus vulvae, otitis externa
acne excoriata
a cutan hipochondriák közül a vélt parazitózis
- *Egyéb bőrbetegségek:*
psoriasis
lichen ruber planus
lichen sclerosus et atrophicus
pityriasis rosea, stb.

A *bőrtünetek nélküli tartós viszketéssel panaszok* esetében a háttérben meghúzódó kóros folyamatokra kell gondolni. A leggyakoribbak lehetnek ezek közül:

- primer biliáris cirrhosis
- cholestaticus sárgaság
- diabetets mellitus
- pajzsmirigy betegségek
- vashiányos anaemia
- carcinoid szindróma
- metastaticus carcinoma
- lymphomák, különösen a Hodgkin-kór
- leukémia
- myeloma
- polycytaemia vera

Az esettanulmányunkban tárgyalt beteg kezdetben hosszabb időn át – localisált viszkető panaszai miatt – csak tüneti kezelésben részesült. A 8-10 hónappal később megjelenő generalizált pruritus mellett a kézujjak zsibbadása és hyperhidrosis egy háttéri, esetleges malignus folyamatra irányította a figyelmet. A kezdetben a lábak területén megjelenő verrucosus jellegű bőrtünetek, de a mellette mutatkozó teljes testfelszín érintő pruritus megfelel a Hodgkin-kór úgynevezett nem-specifikus, nem-fajlagos tüneteinek.

Alapvető követelmény, hogy a fiatal, középkorú (férfi) beteg esetében a fokozatosan terjedő idült jellegű és terápiásan nem befolyásolható pruritus esetén – különösen ha például neurológiai eltérések is társulnak ehhez – akkor a tünetek analízise alkalmával fel kell hogy merüljön például a Hodgkin-kór fennállásának lehetősége.

Esetünkben a nem-specifikus paraneoplasticus tünet (idült viszketés) és a mellette később megjelenő kézujj zsibbadás, valamint a hyperhidrosis vezetett a fiatal beteg neurológiai klinikai kivizsgálásához, a Hodgkin-kór diagnózis felállításához, és az eredményes gyógykezeléshez.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretnénk köszönetünket kifejezni *Dr. Schneider Imre* ny. egyetemi tanárnak (PTE ÁOK Bőrgyógyászati Klinika) a cikk kritikai észrevételeiért, áttekintéséért és kiegészítéseitért.

IRODALOM

1. *Fantini F. et al.*: Neurogenic Inflammation and the Skin. Eur. J. Dermatol. (1995) 5, 349-357.
2. *Gobbi P., G., Attardo-Parrinello, G., Lattanzio G. és mtsai*: Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. Cancer. (1983) 10, 1934-6.
3. *Greaves W. M., Wall D., P.*: Pathophysiology of itching. Lancet. (1996) 348, 938-940.
4. *Hagermark O.*: Peripheral and central mediators of itch. Skin Pharmacology (1992) 5910, 1-8.
5. *Hoffbrand P.*: A klinikai haematologia alapjai. 275-283. old. Springer Kiadó, Budapest 1997.
6. *Hulsebosch H. J.*: Pruritic skin conditions in HIV infection. J. Eur. Acad. Dermatol. (1995) 5, 65.
7. *Illés Á., Molnár Zs., Udvardy M.*: A Hodgkin-kór kivizsgálási, kezelési és gondozási protokollja. Magyar Onkológia (2001) 54, 53-55.

8. *Koo J., Y., M.*: Psychotropic agents in dermatology. *Dermatologic Clin.* (1993) *11*, 215-224.
9. *Maxwell D. J., Kerr R. et al.*: Synaptic connections of dorsal horn group II spinal interneurons: synapsis formed with the interneurons and their axon collaterals. *J. Comp. Neurol.* (1997) *380*, 51-55.
10. *Payan D., G., McGill, J., P., Goetz E., J.*: Neuroimmunology. *Adv. Immunol.* (1989) *30*, 299-323.
11. *Podány, B.*: Pruritus. *Háziorvos Továbbképző Szemle* (1996) *1*, 371-383.
12. *Rácz I., Török I., Horváth A.*: Gyakorlati Bőrgyógyászat. *Medicina* (1990) *25.* és *72.* old.
13. *Savin A., J.*: How should we define itching? *J. Am. Acad. Dermatol.* (1998) *39*, 268-269.
14. *Schmelz M., Schmidt R. et al.*: Specific C-receptors for itch in human skin. *J. Neurosci.* (1997) *17*, 8003-8005.
15. *Schneider I.*: Hodgkin-kór. 268. old. In.: Dobozy A., Horváth A., Hunyadi J. et al.: *Bőrgyógyászat. Eklektikon Kiadó, Budapest* 1998.
16. *Stadie V. Marsch W. C.*: Itching attacks with generalized hyperhidrosis as initial symptoms of Hodgkin's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2003) *5*, 559-61.
17. *Steen K. H., Kaiser H. W. et al.*: Die neuronale Vermittlung des Pruritus. *Z. Hautkr.* (1995) *70*, 43-47.
18. *Steinhoff M. et al.*: Proteinase-Activated Receptor-2 Mediates Itch: A Novel Pathway for Pruritus in Human Skin. *J. Neurosci.* (2003) *23*, 6176-6180.
19. *Yosipovitch G., Greaves W., M., Schmelz, M.*: Itch. *Lancet.* (2003) *361*, 690-694.

Érkezett: 2005. IV. 19.
Közlésre elfogadva: 2005. V. 2.

Hazai Hírek

DR. HUNYADI JÁNOS, a Debreceni Egyetem OEC Bőr- és Nemikórtani Klinika tanszékvezető egyetemi tanára az egészségügyi minisztertől 2005. június 30-án **„Batthyány-Strattmann László”** díjban részesült.

DR. SOÓS GYÖNGYVÉR, a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Gyógyszerészeti Intézet intézetvezető gyógyszerésze és a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika tudományos tanácsadója a Magyar Gyógyszerész Kamara Országos Elnökségétől a **„Pro homine nobile pharmaciae”** elismerést kapta.