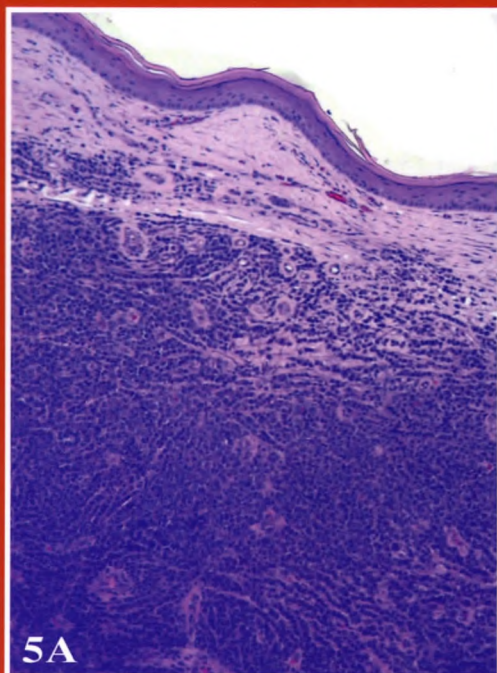


**Török László dr., Klucsik Zsolt dr., Kocsis Lajos dr., Bolgár Jenő dr.,
Bagdi Ernő dr., Krenács László dr.**

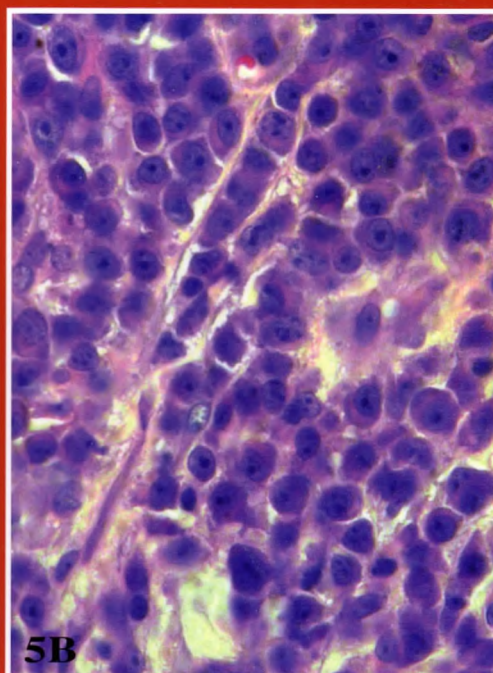
Primer és metasztatikus cutan plasmocytoma: két beteg bemutatása



4. ábra
Exophytikus, részben erodált,
lepedékes, vöröses szürke színű
tumor satellitákkal



5A



5B

5. ábra

Primer cután plasmocytoma plasmablastos jelleggel (A) Az epidermistől határzónával elkülönülő, az irha teljes vastagságára kiterjedő tumorosus infiltratum látható (H&E, eredeti nagyítás: 100x)
(B) A daganatsejtek excentrikusan elhelyezkedő sejtmagokkal, finoman diszpergált chromatin szerkezettel, centrális nucleolussal és bőséges bazofil cytoplasmával rendelkeznek (H&E, eredeti nagyítás: 1.000x)

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.	Várkonyi Viktória dr.

TARTALOM

86. évf. 2010. 2. szám

KAZUISZTIKA

<i>Török László dr., Klucsik Zsolt dr., Kocsis Lajos dr., Bolgár Jenő dr., Bagdi Enikő dr., Krenács László dr.:</i> Primer és metasztatikus cutan plasmocytoma: két beteg bemutatása	35
<i>Bajor Klára dr., Karagity Eliza dr., Szemes László dr., Horgász János dr., Erdélyi János dr.:</i> Brooke – Spiegler szindróma hat generációban	40
<i>Pónyai Katinka dr., Baló – Banga J. Mátyás dr., Pónyai Györgyi dr., Hársing Judit dr., Silló Pálma dr., Holló Péter dr., Berecz Margit dr., Marschalkó Márta dr., Temesvári Erzsébet dr.:</i> Morbus Hailey – Hailey, mint kontakt szenzibilizáció Köbner tünete	46

TERÁPIA

<i>Solymosi Ágnes dr., Csitos Ágnes dr., Tasnádi Géza dr., Kiss András dr., Harkányi Zoltán dr., Szalai Zsuzsanna dr.:</i> Nem-szelektív béta-blokkolók alkalmazása kapilláris haemangiómákban	51
<i>Holló Péter dr.:</i> Súlyos psoriasisos beteg tartós infliximab kezelése	57
<i>Wikonkál Norbert dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i> A köröm psoriasis kezelése infliximabbal	61
<i>Papp Malvina dr.:</i> In memoriam Dr. Jámbor Klára	65
Könyvismertetés	66
Kongresszusi naptár	68

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

BÓRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

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

CONTENTS

Vol. 86. N° 2. 2010.

CASE REPORTS

<i>László Török, Zsolt Klucsik, Lajos Kocsis, Jenő Bolgár, Enikő Bagdi, László Krenács:</i> Primary and secondary extramedullary cutaneous plasmacytoma: a report of two cases	35
<i>Klára Bajor, Eliza Karagity, László Szemes, János Horgász, János Erdélyi:</i> Brooke – Spiegler syndrome in six generations	40
<i>Katinka Pónyai, J. Mátyás Baló – Banga, Györgyi Pónyai, Judit Hársing, Pálma Silló,</i> <i>Péter Holló, Margit Berecz, Márta Marschalkó, Erzsébet Temesvári:</i> Hailey – Hailey as Köbner symptom of contact sensibilisation	46

THERAPY

<i>Ágnes Solymosi, Ágnes Csitos, Géza Tasnádi, András Kiss, Zoltány Harkányi, Zsuzsanna Szalai:</i> Treatment with non-selective beta blockers in infantile capillary haemangiomas	51
<i>Péter Holló:</i> Long term infliximab treatment of a patient with severe psoriasis	57
<i>Norbert Wikonkál, Sarolta Kárpáti:</i> Use of infliximab for the treatment of nail psoriasis	61
<i>Malvina Papp:</i> In Memoriam Klára Jámbor	65
Book reviews	66
Congress calendar	68

*Megyei Kórház Bőrgyógyászata (osztályvezető: Török László dr.)¹,
II. Belgyógyászati Osztálya (osztályvezető: Gúrzó Mihály dr.)²,
Onkoradiológiai Osztálya (osztályvezető: Pajkos Gábor dr.)³,
Patológiai osztálya (osztályvezető: Cserni Gábor dr.) Kecskemét⁴ és
Tumor Patológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium
(vezető: Krenács László dr.) Szeged⁵*

Primer és metasztatikus cutan plasmocytoma: két beteg bemutatása

Primary and secondary extramedullary cutaneous plasmacytoma: a report of two cases

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.¹, KLUCSIK ZSOLT DR.², KOCSIS LAJOS DR.⁴, BOLGÁR JENŐ DR.³,
BAGDI ENIKŐ DR.⁵, KRENÁCS LÁSZLÓ DR.⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

A bőr extramedullaris plasmocytomájának a következő formái ismertek: 1. A felszínhez közeli osteolytikus csontlézió direkt bőrre való ráterjedése. 2. Metasztatikus cutan plasmocytoma. 3. Primer cutan plasmocytoma. A metasztatikus plasmocytoma haematogen vagy lymphogen disszemináció útján keletkezik legtöbbször a terminális fázisban. A primer cutan plasmocytoma a bőrben lévő plasmasejtek monoklonális, neoplasztikus proliferációja, myelomás csontvelő vagy egyéb szervi részvétel nélkül. Ez a forma nagyon ritka, eddig csak 35 esetet közöltek. A kazuistikában egy primer és egy szekunder, metasztatikus cutan plasmocytoma kerül ismertetésre.

There are the following forms of extramedullary plasmacytoma of the skin: 1) the direct spread of underlying osteolytic bone lesion on the skin, 2) metastatic (secondary) cutaneous plasmacytoma and 3) primary cutaneous plasmacytoma. The metastatic cutaneous plasmacytoma develops by hematogen or lymphogen dissemination mostly in the terminal phase. The primary cutaneous plasmacytoma is the monoclonal, neoplastic proliferation of plasma cells in the skin without myelomatous bone marrow or other soft tissue involvement. This is a very rare form, 35 cases have been published so far. In this case report a primary and a secondary cutaneous plasmacytoma are presented.

Kulcsszavak:

Myeloma multiplex - metasztatikus cutan plasmocytoma - primer cutan plasmocytoma

Key words:

Multiple myeloma - metastatic cutaneous plasmacytoma - primary cutaneous

Esetismertetés

A myeloma multiplex a csontvelői plazmasejtek (terminálisan differenciált B lymphoid sejtek) monoklonális, immunoglobulint termelő malignus daganata. A kórkép diagnosztikus kritériumai a következők: 1. Csontvelő plasmacytosis (>10%). 2. Monoklonális immunoglobulinok megjelenése a szérumban és a vizeletben (monoklonális gammopátia), amelyek gyakran lytikus csontlesiókkal társulnak.

A malignus plazmasejtek rendszerint a csontvelőben proliferálnak, de a betegség előrehaladott, késői fázisában extramedullaris helyeken (vér, belső szervek, lymphatikus szervek, bőr, stb.) is megjelenhetnek. A primer cutan plasmocytoma rendkívül ritka, eddig csupán 35 esetet közöltek. A következőkben egy metasztatikus cutan plasmocytomát (MCP) és egy primer cutan plasmocytomás (PCP) esetet mutatunk be.

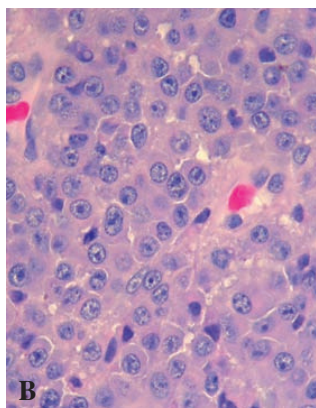
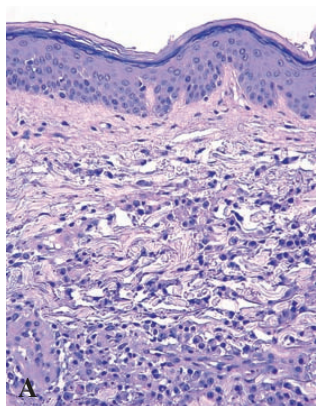
1. beteg: 66 éves férfibeteg, aki kifejezett gyengeséggel, étvágytalansággal és deréktáji fájdalmakkal került felvételre. Laboratóriumi értékei közül a kifejezett anaemia (RBC: 2,12T/L, Hgb: 63 g/L, HCT: 0,20 E) és az enyhe veseelégtelenség (kreatin 368 micromol/L, C: 21,1 mmol) emelhető ki. Részletes csontrentgen vizsgálattal (koponya, bordák, scapula, gerinc) a koponya boltozati csontokon számos, változó nagyságú, kerekded felritkulás volt látható. A Th. XII csigolya összeroppant (kompressziós törés). Sternum punctio történt, amely myeloma multiplexet igazolt. VAD (vincristin, adriablastin, dexamethason) séma szerint három kemoterápiás ciklusban részesült és anaemiájának korrigálása céljából transzfúziót kapott. A kezelés ellenére a beteg állapota nem javult.

A diagnózis felállítása után, a 10. hónapban, a lágyékhajlatban, az alhason és elszórta a végtagokon 0,5-3cm nagyságú lividvörös, tömött tapintatú cutan csomók jelentek meg (*1. ábra*). Egy cutan csomó eltávolításra került, amelynek szövettan a következő volt: Az epidermistől határzónával elkülönülten a bőr teljes vastagságára kiterjedő tumoros, plazmasejtes infiltráció látható. A plas-



1. ábra

Félgömb alakú, sima felszínű, livid vörös csomó a lágyékhajlatban



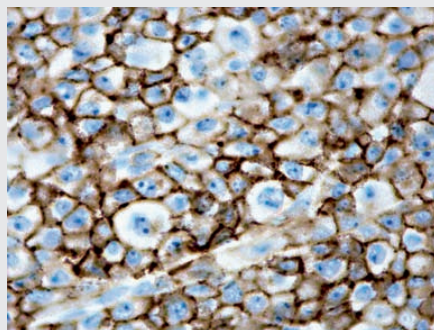
2. ábra

(A) Az epidermistől határzónával elkülönülő tumoros, plasmasejtes infiltráció látható (H&E, eredeti nagyítás: 200x). (B) A plasmasejtek túlnyomó többsége atípusos, a normálisnál nagyobb, és jelentős részük nagy maggal és prominens nucleolussal rendelkezik (H&E, eredeti nagyítás: 1.000x)

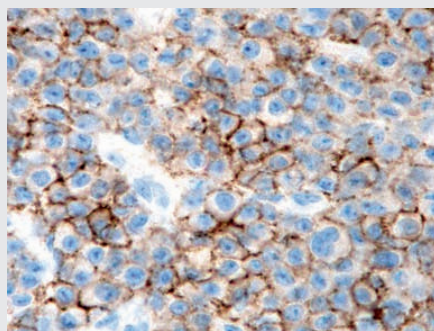
masejtek túlnyomó többsége atípusos, a normálisnál nagyobb, és jelentős részük nagy maggal és prominens nucleolussal rendelkezik. Előfordulnak mitotikus alakok is. Immunmorfológiai vizsgálattal az infiltrátum homogén CD38 és CD56 pozitivitást mutat, kappa Ig könnyűlánc monoclonalitással (2., 3. ábra). Vélemény: cutan plasmacytoma, amely az ismert myeloma multiplex extraossealis disseminációjának felel meg.

A beteg a cutan dissemináció megjelenése után 2 hónap múlva exitált.

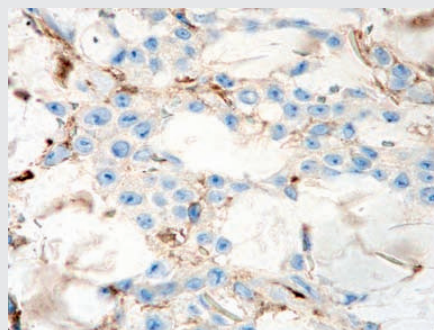
2. beteg: 79 éves nőbeteg, aki a jobb lábszárán lévő, korábbi vénás eredetű fekély hegében egy hónapja kialakuló növedékek miatt jelentkezett járó beteg rendelésünkön. Felvételkor a jelzett helyen exophytikus, részben erodált és lepedékes, vöröses-szürkés színű tömött tumor foglalt helyet néhány halvány vörös színű satellitával (4. ábra). Inciziós biopsia történt melynek szövettana: a bőrkimetszésnek megfelelően tumorosus, az epidermistől határzónával elkülönülő, az írha teljes vastagságára kiterjedő infiltrátum látható. Az infiltrátumot többnyire relatív nagysejtek alkotják, amelyek részben több magvú daganat-óriássejteket is képeznek. A daganat sejtek továbbá finoman diszpergált



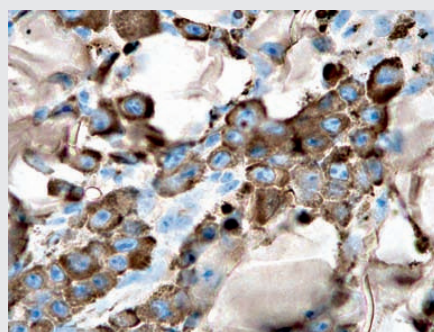
A



B



C



D

3. ábra

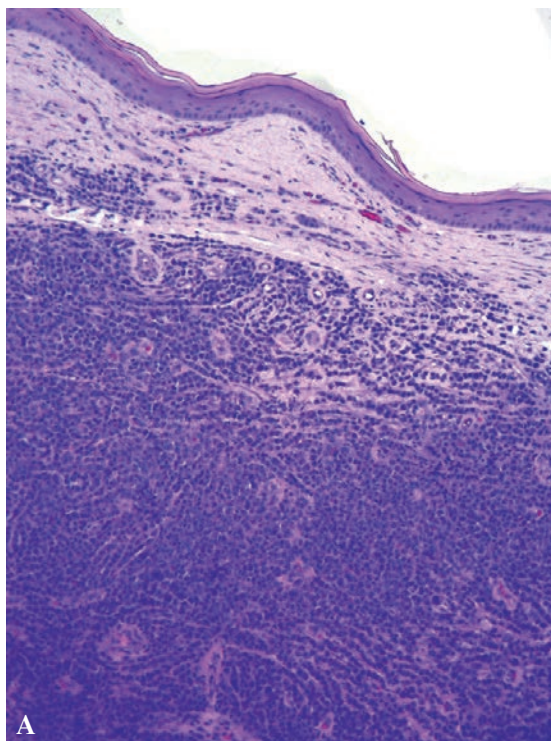
Immunmorfológia. Az atípusos plasmasejtes infiltrátum CD38 (A) és CD56 (B) pozitivitást mutat. A lambda könnyűlánc negativitás (C) és kappa könnyűlánc pozitívítás (D) monoklonalitást bizonyít (Ultravision LP jelölt polimer immunperoxidáz detektálás; eredeti nagyítás: A, B, C és D 1.000x)



4. ábra

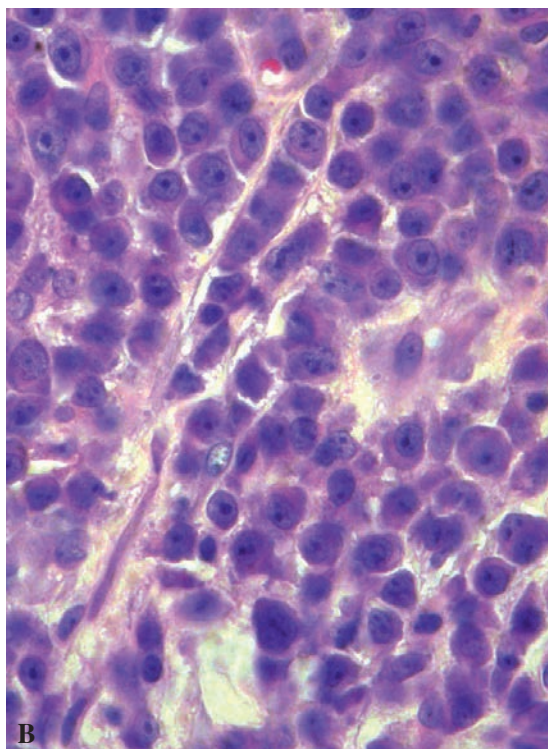
Exophytikus, részben erodált, lepedékes, vöröses szürke színű tumor satellitákkal

transzparens chromatin szerkezettel és centrális nucleolussal, valamint excentrikusan elhelyezkedő sejtmagokkal és bőséges bazofil cytoplasmával rendelkeznek. Immunmorfológiai vizsgálattal a tumor sejtek CD38 pozitív, MUM1 pozitív, kappa Ig könnyűlánc pozitív, CD20, CD30, CD5 negatív immunfenotípust mutatnak (5., 6. ábra). Vélemény: plasmablastos infiltratum a bőrben.



5. ábra

Primer cután plasmocytoma plasmablastos jelleggel. (A) Az epidermistől határzónával elkülönülő, az irha teljes vastagságára kiterjedő tumorosus infiltratum látható (H&E, eredeti nagyítás: 100x)



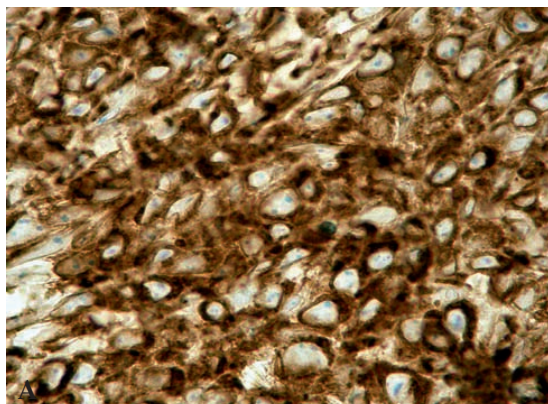
5. ábra

Primer cután plasmocytoma plasmablastos jelleggel.

(B) A daganatsejtek excentrikusan elhelyezkedő sejtmagokkal, finoman diszpergált chromatin szerkezettel, centrális nucleolussal és bőséges bazofil cytoplasmával rendelkeznek

(H&E, eredeti nagyítás: 1.000x)

Kivizsgálásakor csonttérzéseket (koponya, bordák) nem találtunk. A csont szcintigráfia metasztázist nem igazolt. A hasi UH normális viszonyokat írt le, a lágyéki régió UH vizsgálata reaktív jellegű nyirokcsomó megnagyobbodást észlelt, amelyet a tübiopszia is megerősített. A laboratóriumi vizsgálat: enyhén gyorsult vörösvérsejt süllyedést, normális összfehérje és fehérjefrakció viszonyokat mutatott. Az IgA szint kissé emelkedett (6,2 g/l), paraproteint a vérben kimutatni nem tudtunk. A két alkalommal elvégzett Jamshidi biopszával a



6. ábra

Immunmorfológia. A tumorsejtek CD38+ (A)

Megbeszélés

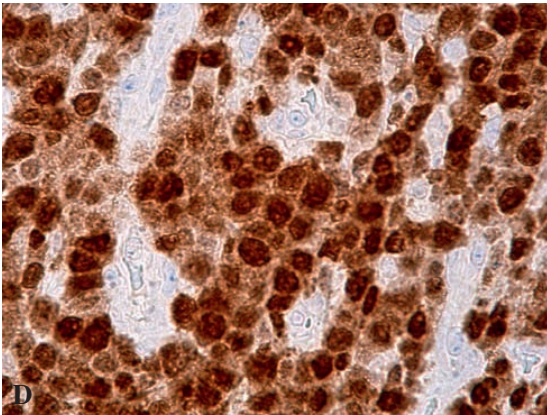
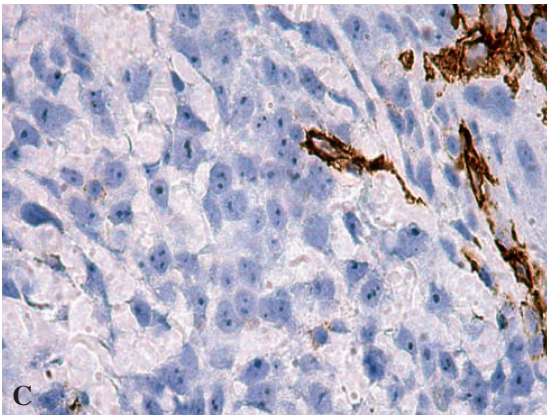
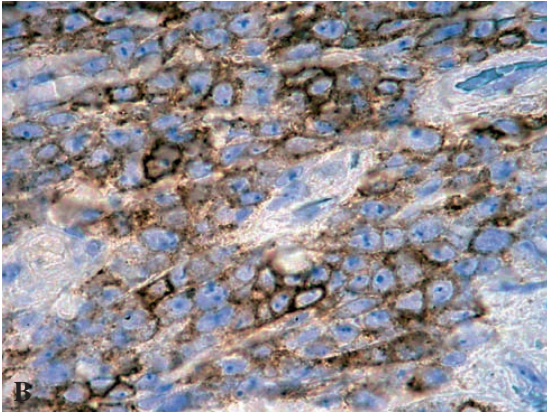
A myeloma multiplexhez társuló bőrlélségek lehetnek specifikusak és nem specifikusak. A specifikus tünetek a plasmasejtek bőrben való proliferációjára vezethetők vissza és a következő formákban jelenhetnek meg: 1. A felszínes csontok tumorszerű infiltrációjának direkt ráterjedése a bőrre. 2. Metasztatikus cutan tünetek. 3. Primer cutan plasmocytoma (3, 9).

A MCP a daganat lymphogen vagy haematogen terjedése során jön létre. Rendszerint sima felszínű, 1-5cm nagyságú, kupola alakú, livid vörös csomókban, plakkokban nyilvánul meg. Leggyakrabban a mellkason, hátton, hason látjuk, de előfordulhat az arcon, a hajás fejbőrön, a nyakon és a végtagokon is. Ritka lokalizációnak számít a szemhéj, a nyelv, a scrotum és a perianalis terület. Nem ritka, hogy a metastatikus léziók a korábbi trauma helyén alakulnak ki. A cutan metastázisok rossz prognosztikus jelnek tekinthetők, mivel a betegség agresszivitását és a rövid túlélést jelzik. Differenciál diagnosztikusan belső szervei daganatok cutan metastázisaira és B-sejtes cutan lymphómára kell elsősorban gondolni (2, 6, 1).

A PCP igen ritka betegség, az első leírása 1949-ből származik és eddig az irodalomban 35 esetet közöltek, esetünk a 36 (11, 12, 7, 8, 13). A plasmasejtek monoklonális proliferációjaként keletkezik a bőrben, anélkül, hogy myelomás csontvelő, illetve egyéb belső szervei érintettség lenne kimutatható. A diagnózist a jellegzetes szövettani kép, egy immunoglobulin-lánc expressziója és a myeloma multiplex ismételt kizárása alapján lehet felállítani. A PCP IgG, IgA és Bence-Jones proteint termelhet, de IgD termelés eddig nem fordult elő. Szövettanilag nem epidermotrop, diffúz, vagy noduláris, különböző érési stádiumban lévő, pleomorf plasmasejtes infiltrációt látunk (10). A daganat keletkezésének okát nem ismerjük. Eddigi megfigyelések szerint a daganat többször a locus minoris resistentiae területein jelentkezett (4). Transzplantált betegeken az Epstein-Barr vírussal társult formáját észlelték eddig öt esetben (14).

A PCP-t férfi predominancia jellemzi, a betegek átlagéletkora 60 év. Klinikailag cutan, subcutan vörösbarna vagy livides színű csomókat, plakkokat látunk, a kifehélyesedés, amelyet esetünk példáz, nagyon ritka. A léziók legtöbbször a törzsön, végtagokon és az arcon helyezkednek el. PCP prognózisa jobb mint a metastatikus formáé. A fő prognosztikus faktorokat a daganat mérete és a klinikai megnyilvánulása jelenti (szoliter versus multiplex léziók) (5). A betegek felében, jóllehet hosszabb látencia idő után, progresszióval kell számolni beleértve a szisztémás érintettség kialakulását is. Kezelésében az izolált léziók sebészi eltávolítása sugárterápiával vagy a nélkül, a nagyobb, ill. multiplex góciók sugárkezelése kemoterápiával vagy a nélkül jön szóba. Fontos a betegek követése.

A PCP differenciáldiagnosztikájában elsődlegesen a metastatikus, szekunder bőr plasmocytomára kell ügyelni, mivel a két forma szövettana azonos. Csontvelő, csont rtg (osteolytikus tünetek), a periferiás vér és a vizeletvizs-



6. ábra

Immunmorfológia

A tumorsejtek CD20- (B), MUM1+ (C), kappa+ (D) immunfenotípust mutatnak (Ultravision LP jelölt polimer immunperoxidáz detektálás; eredeti nagyítás: A, B, C és D 1.000x)

csontvelőben megtartott haemopoiesist észleltünk. Mindezek alapján a bőr tumort primer cután plasmocytomának véleményezzük.

Kezelés: A daganatra 6 MV foton terápiával 44 Gy dózissal besugárzás történt, amelynek hatására a tumor bőrfekély hátrahagyásával visszafejlődött. Másfél éves megfigyelési idő mellett sem lokális recidívát, sem disszeminációra utaló eltéréseket nem észleltünk.

gálat (paraproteinek) segítenek az elkülönítésben. Gondolni kell továbbá a cutan B-sejtes lymphomára (különösen cután marginális zóna B-sejtes lymphomára), a kifejezett plazmasejtes infiltrációval járó infekciós betegségekre (syphilis, borreliosis) ill. hám és a vasculáris eredetű daganatokra.

A myeloma multiplex nem specifikus bőrtüneteit a monoklonális immunglobulin (M-protein) depozíció, amyloidosis (AL), makroglobulinaemia cutis (IgM tárolásos papulák) az orr follicularis spiculumai és kryoglobulinaemia, továbbá a POEMS szindróma, és diffúz, normolipiaemias lapos xanthomák alkotják (10).

Kazuistikánkban ritka, a plasmacytomához társuló specifikus bőrtüneteket mutattunk be primer cutan és szekunder, metasztatikus formákban. A metasztatikus esetünk az irodalmi adatokat példázta, mind a klinikai tüneteket, mind pedig a rossz prognózist illetően. Primer cutan plasmacytomás betegünk klinikai tünetei eltértek az eddig közölt formáktól, mivel azok erodált, részben kifehélyesedő, exophitikus daganat képében nyilvánultak meg. A cutan plasmacytoma diagnózisát mindkét formában szövettani, illetve immunhisztokémiai vizsgálattal állítottuk fel. Fontos a primer és a szekunder alakok elkülönítése és a PCP esetek hosszantartó követése.

IRODALOM

1. Almeida Pereira, M., T. Baudrier, A. Costa és mtsai: Cutaneous metastatic plasmacytomas with tropism for a previously injured limb, *Dermatology Online Journal* (2008) 14.
2. Alvarez-Twose I., S. Vano-Galvan, J. Manuel Calvo-Villas és mtsai: Metastatic cutaneous plasmacytoma presenting as a perianal giant mass. *Dermatology Online Journal* (2008) 14.
3. Bayer-Garner B. I., B.R.Smoller: The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* (2003) 48, 497-507.
4. Corazza, M., A. Lombardi, R. Strumia és mtsai: Primary cutaneous plasmacytoma on chronic lymphoedema. *Eur J Dermatol.* (2002) 12, 191-193.
5. Fitzhugh, V. A., D. Siegel, P. K. Bhattacharyya: Multiple primary cutaneous plasmacytomas. *J Clin Pathol* (2008) 61, 782-783.
6. Kato N., Kimura K., Yasukawa K. és mtsai: Metastatic cutaneous plasmacytoma: a case report associated with IgA lambda multiple myeloma and a review of the literature of metastatic cutaneous plasmacytomas associated with multiple myeloma and primary cutaneous plasmacytomas. *J Dermatol.* (1999) 26, 587-594.
7. Kazakov D. V., I. E. Belousova, B. Müller és mtsai: Primary cutaneous plasmacytoma: a clinicopathological study of two cases with a long-term follow-up and review of the literature, *J Cutan Pathol* (2002) 29, 244-248.
8. Muscardin, L. M, A. Pulsoni, L. Cerroni: Primary cutaneous plasmacytoma: report of a case with review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* (2000) 43, 962-965.
9. Requena, L., H. Kutzner, G. Palmedo és mtsai: Cutaneous involvement in multiple myeloma. *Arch Dermatol.* (2003) 139, 475-486.
10. Rongioletti, F., J. W. Patterson, A. Reborá: The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies. *J Cutan Pathol* (2008) 35, 705-721.
11. Sellami D. R., S. Sassi, K. Mrad és mtsai: Primary cutaneous plasmacytoma. *Ann Pathol.* (2007) 27, 130-132.
12. Stout, A. P., J. B. Frerichs: Plasmacytoma of the inframammary region. *J Missouri Med Assoc* (1949) 46, 275.
13. Tüting, T. K. Bork: Primary plasmacytoma of the skin. *J Am Acad Dermatol.* (1996) 34, 386-390.
14. Willoughby, V., A. Werlang-Peruwena, A. Kelly és mtsai: Primary cutaneous plasmacytoma (posttransplant lymphoproliferative disorder, plasmacytoma-like) in a heart transplant patient. *Am J Dermatopathol.* (2007) 29, 229.

Érkezett: 2009. V. 18.

Közlésre elfogadva: 2009. VII. 17.

**Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza Bőrgyógyászati
(osztályvezető főorvos: Bajor Klára dr.)¹,
Sebészeti (osztályvezető főorvos: Vajda Kornél dr.)²,
Pathológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Bogner Barna dr.)³**

Brooke – Spiegler szindróma hat generációban

Brooke – Spiegler syndrome in six generations

**BAJOR KLÁRA DR.¹, KARAGITY ELIZA DR.¹, SZEMES LÁSZLÓ DR.²,
HORGÁSZ JÁNOS DR.³, ERDÉLYI JÁNOS DR.^{1*†}**

ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

A szakirodalom Brooke - Spiegler szindrómaként (szinonímák: turbán tumor, familiáris cylindromatosis) egy eccrin verejtékmirigyből kiinduló, autosomális, szabálytalan domináns öröklődésmentet mutató függeléktumort ír le.

A kerek, multiplex, lassan növekvő, folyamatosan szaporodó, fájdalomtalan daganatok fiatal felnőttek hajás fejbőrén jelentkeznek irreverzibilis alopeciát okozva. A betegek egy részénél a fenti tünetekhez az arcon, orron lévő trichoepitheliomák társulnak.

A betegség hátterében egy a 16q12-q13 kromoszóma elhelyezkedő tumorsuppresszor gén (CYLD) inaktiválódását feltételezik.

A szerzők egy kiterjedt bukovinai - székely család 6 generációjának 21 beteg tagját kutatták fel. Az első fényképek 1961-ben készültek. Ismertetik néhány beteg kórlefolását, beszámolnak a világirodalomban is ritkaságnak számító malignus transzformációról, mely a beteg halálához vezetett.

Bemutadják a tumorok mai korszerű plasztikai sebészeti megoldását.

Kulcsszavak:

**Brooke-Spiegler szindróma domináns öröklés
- hat generáció - 21 beteg - CYLD-gén
mutáció**

Literature describes Brooke - Spiegler syndrome (synonyms: turban tumor, hereditary cylindromatosis) as an adnexal tumor deriving from eccrine sweat glands, showing autosomal, irregular dominant inheritance. These round shaped, multiple, slowly growing, continuously proliferating, and analgesic tumors occur on hairy skull of young adults, causing irreversible alopecia. In some patients trichoepitheliomas develop on the face and nose. It is assumed that the inactivity of a tumor suppressor gene (CYLD) on the 16q12-q13 chromosome causes the illness. The authors have studied 21 affected members of a family from Bukovina Transylvania. The first pictures were taken in 1961. The authors describe the course of the disease in some cases, and also report a malignant transformation, which is known to be rare even in worldwide scientific literature, and which in this case lead to the death of the patient. They also present the modern plastic surgical methods of treating these tumors.

Key words:

**Brooke-Spiegler syndrome dominant
inheritance - six generations - 21 affected
members - CYLD-gen mutation**

A familiáris cylindromatosis másnéven turbán tumor Eduárd Spiegler osztrák dermatológus írta le először 1899-ben (1). A szakirodalom azóta az eccrin verejtékmirigyekből kiinduló, autosomális szabálytalan domináns öröklésmentet mutató függeléktumort Spiegler tumornak hívja. A kerek, multiplex, lassan növekvő, folyamatosan szaporodó, fájdalomtalan daganatok fiatal felnőttek hajás fejbőrén jelentkeznek irreverzibilis alopeciát okozva. A hajás fejbőr tumorai mellett az arcon, az orron trichoepitheliomák jelennek meg a betegek egy részénél.

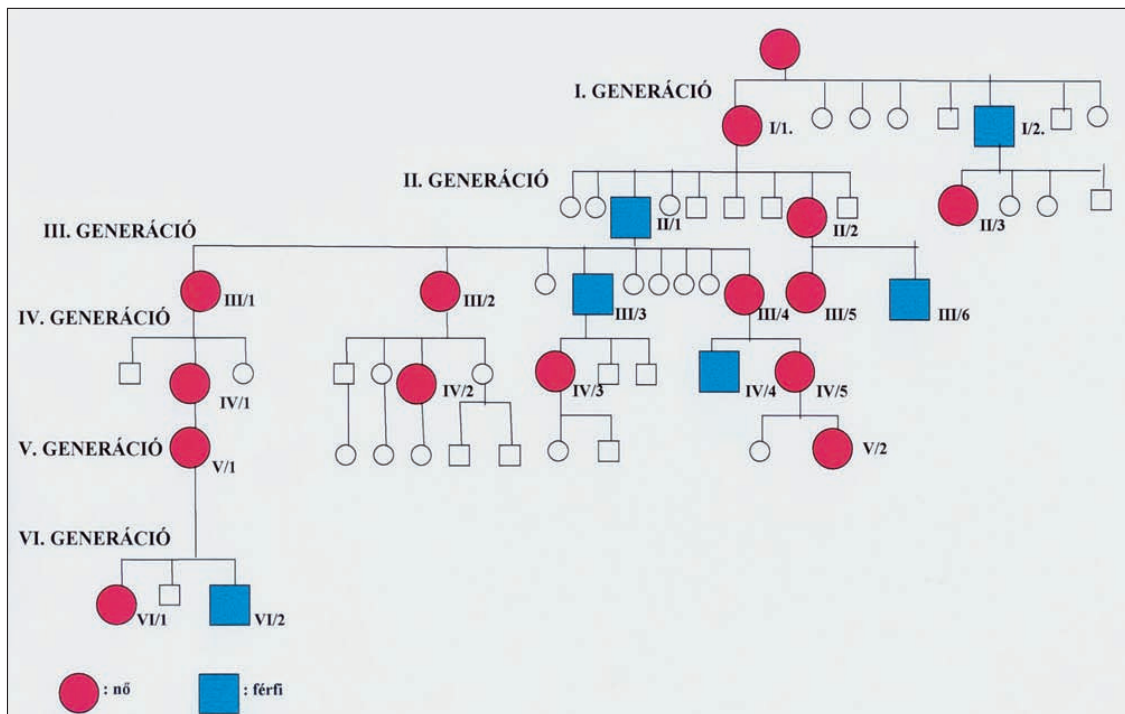
A betegség hátterében egy a 16q12-q13 kromoszóma elhelyezkedő tumorsuppresszor gén (CYLD) inaktiválódását feltételezik (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

A nők 2x gyakrabban betegszenek meg a férfiaknál.

A betegség jóindulatú, azonban több szerző beszámol a tumorok malignizálódásáról, cylindrocarcinoma, microcysticus adnexális cc., spiradenocarcinoma kialakulásáról (11, 12, 13, 14, 15).

Egyes szerzők beszámoltak arról is, hogy turbán tumorban szenvedő betegeiknél nyálmirigy cylindroma, parotis adenoma, basalioma társult a bőrtünetekhez (16, 17, 18). Társult tumorokat saját beteganyagunkon is több alkalommal észleltünk.

* Dr. Erdélyi János 1951–1977-ig vezette a Bőrgyógyászati osztályt, 2007-ben halt meg.



1. ábra

Brooke - Spiegler szindrómás család hat generációja



2. ábra

1961-ben készült fénykép a család III/2 -es betegéről

A szerzők egy kiterjedt bukovinai székely család hat generációjának 21 tagját kutatták fel.

A bukovinai székelyek hosszú vándorlás után 1945-ben érkeztek Magyarországra és elsősorban Tolna és Baranya megyében telepedtek le.

Az első fényképeket 1961-ben dr. Erdélyi János főorvos úr készítette, majd évtizedeken át kutatta és fényképezte a család többi tagját.

Az első családfát is ő készítette, melyet az általunk ismert és kezelt betegek elmondása alapján átalakítottunk, kiegészítettünk.

A hat generációt átfogó családfát az 1. ábrán mutatjuk be.

A típusos klinikai kép a 2. ábrán látható, mely fénykép 1961-ben készült. A tumorok a háton és a végtagokon is megjelenhetnek (3. ábra). Az elmúlt években 3 beteget észleltünk kórházunkban, ezen betegek rövid kórtörténetét és klinikai képét szeretnénk ismertetni.

Esetismertetés

1. beteg:

Családfán V/1-es.

A 65 éves nőbeteg család orvosát küldte osztályunkra a homlok jobb oldalán lévő tumor miatt. A beteg arcán lévő trichoepitheliomák 14 éves korában, a hajas fejbőrén lévő cylindromák 35 éves korában kezdődtek. Kezdetben néhányat sebész eltávolított, majd a gyors progresszió miatt a műtéteket a beteg eredménytelennek találta, ezért többet nem fordult orvoshoz.

A beteg nagyanyjának (III/1-as beteg a családfán) Spiegler tumora, édesanyjának (IV/1-es beteg a családfán) az arcán trichoepitheliomája volt.



3. ábra

Tumorer az alsó végtagon (a családfán a I/1-es beteg)



4. ábra

Az esetismertetés 1. betege (családfán a V/1-es beteg) a homlokán lévő basalioma

A jobb halántéktájon lévő tumor egy éve kezdődött (4. ábra).
A homlokán lévő tumort plasztikai sebész eltávolította, a szövettani eredmény carcinoma basocellulare lett.
A hajás fejbőrön és a homlokon számtalan 1-4cm átmérőjű, lividvörös, fénylő felszínű, közepesen puha tapintatú tumor volt látható összefolyóan elhelyezkedve (5. ábra).



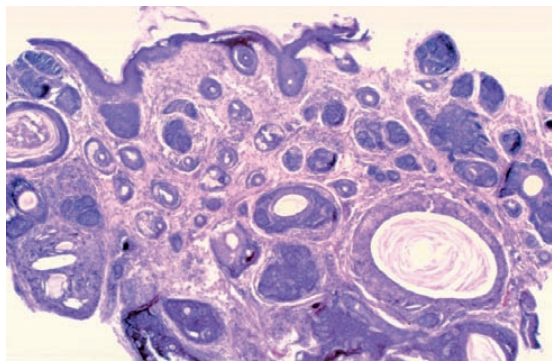
5. ábra

Az esetismertetés 1. betege (családfán a V/1-es beteg) a homlokán lévő Spiegler tumorok

2. beteg:

A családfán VI/1-as beteg.
47 éves nőbeteg, a fenti beteg lánya (V/1-es beteg a családfán). 14 éves kora körül alakultak ki az arcán az orra mellett mindkét oldalon és a homlokán lévő trichoepitheliomák, melyeket cryotherápiával és elektrokauterrel eltávolítottak. A trichoepithelioma jellegzetes szövettani képe a 6. ábrán látható.

18-20 éves korában kezdődtek a homlokán és a hajás fejbőrön lévő tumorok, melyek fokozatosan növekedtek és szaporodtak (7. ábra).



6. ábra

Trichoepithelioma típusos szövettani képe (150x nagyítás, HE festés)



7. ábra

Az esetismertetés 2. betegének (a családfán VI/1-es beteg) klinikai tünetei

A beteget a kiterjedt tumorok miatt néhány éve elküldték a munkahelyéről, évek óta ki sem lép az utcára, annyira szégyelli a betegségét.

Hypertóniája miatt gyógyszeres kezelésben részesült, valamint több éve pszichiáter kezelte eredménytelenül.

A felajánlott műtétbe nem egyezett bele, említésekor zokogni kezdett, majd kijelentette, hogy inkább öngyilkos lesz.

3. beteg:

A családfán IV/2-es.
Az 57 éves nőbeteg elmondása szerint gyerekkora óta folyamatosan növekedtek a hajás fejbőrön, a homlokán és a hátán lévő típusos tumorok. Betegsége miatt lakóhelyén beilleszkedési gondjai voltak, nem kapott munkát, betegségét szégyellte, esztétikailag nagyon zavarta (8. ábra).

A tumorok a beteg hátán is jelentkeztek (9. ábra).



8. ábra

Az esetismertetés 3. betegének (a családfán IV/2-es beteg) klinikai képe



10. ábra

Cylindrocarcinomában elhunyt beteg klinikai képe (a családfán II/1-es beteg)

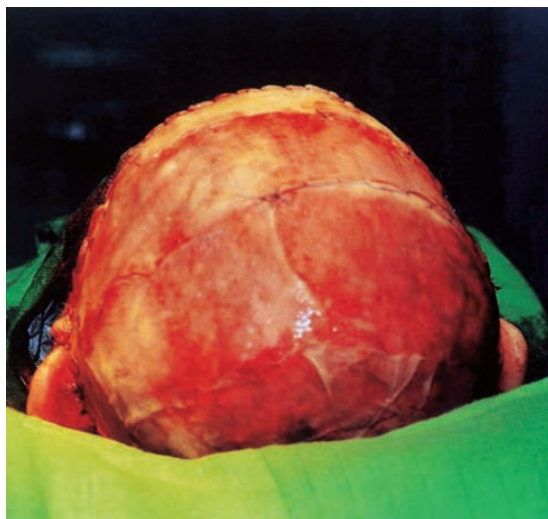


9. ábra

Az esetismertetés 3. betegének (a családfán IV/2-es beteg) hátán lévő tumorok

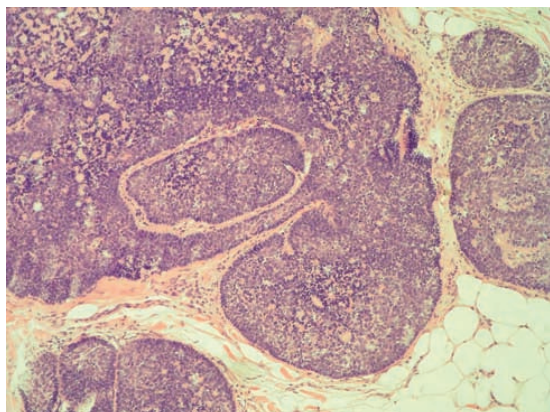
Bármilyen műtétbe belegyezett, kozmetikailag elfogadható eredményt szeretett volna. A teljes műtéti megoldás azért is volt fontos, mert a beteg nagyapja volt a már említett cylindrocarcinomában elhunyt férfi (10. ábra) (II/1-es beteg a családfán).

Kórházunk plasztikai sebésze a beteg egész hajas fejbőrét eltávolította (11. ábra), majd a területet a combról vett félvastag bőrrel fedte. A szövettani eredmény Spiegler tumor lett (12. ábra).



11. ábra

Az esetismertetés 3. betegének (a családfán IV/2-es beteg) műtéti képe, a hajas fejbőr teljes eltávolítása után



12. ábra

A Brooke - Spiegler szindróma jellegzetes szövettani képe. A dermisben basalioid sejtekből álló szigeteket, lobulusokat lehet látni, melyeket pas pozitívan festődő basalmembrán határol. (100x nagyítás, HE festés)



13. ábra

Az esetismertetés 3. betegének (a családfán IV/2-es beteg) gyógyult hajás bőre



14. ábra

Az esetismertetés 3. betegének (a családfán IV/2-es beteg) parókás képe

Malignitásra utaló jel a mintában nem volt. A kozmetikai eredmény a 13. ábrán látható.

A beteg parókával él, az eredménnyel rendkívül elégedett (14. ábra).

Megbeszélés

A Brooke-Spiegler-szindróma ritka, öröklődő, rendkívül torzító, az életminőséget erősen befolyásoló betegség (19, 20).

Erdélyi főorvos úr évtizedekig tartó kutatásai eredményeként hat generáció betegeit ismerjük, a családfán számmal jelölt betegek mindegyikéről klinikai fotóink vannak.

A főorvos úr által eredetileg összeállított családfán a mostaninál több beteg szerepel, az új módosított családfára csak az általunk ismert családtagokat és betegeket vitük fel.

A tumor nagyon komoly lelki terhet jelent a betegeknek. A korai felismerés és kezelés nem oldja meg a problémát, mert hiába távolítjuk el a kezdeti tumorokat, újabban jelentkeznek, melyek benövik, elfoglalják a már megoperált területeket is.

Az érintett számára nemcsak a betegség jelent súlyos terhet, hanem az a tudat is, hogy utódain is bármikor megjelenhetnek a bőrtünetek. A VI/1-es beteg férjezett volta ellenére a félelem miatt nem vállalt gyereket, férje a betegség súlyosbodásakor elhagyta.

Az orvos is rendkívül nehéz helyzetben van, mert a betegek egy része nem vállalja a nehéz műtéti beavatkozást illetve a későbbi kopaszságot. Ezek a betegek a torzító bőrtünetekkel együtt, sokszor lakásaikba bezárva, a külvilágtól elszigetelten élnek, székelynek az utcára kilépni.

A fenti okok miatt a betegek nagy része ellenőrző vizsgálatra sem jelentkezik, utánkövetésük, elérésük egyszerűen lehetetlenné válik.

A cylindroma kezelésében elsősorban a sebészi megoldást javasolják, de kezdeti stádiumban cryoterápia, Erbium Yag lézeres kezelés, dermabrázió, széndioxid lézer és radiotherápia is szóba jön.

Elméleti lehetőség a szalicil és a prosztaglandin kezelés is. A kutatások szerint a CYLD a TNF- α gátlásán keresztül megemeli az NF κ - β -át, mely a bőr függelékek növekedéséért felelős. In vitro, ha aspirin derivátummal vagy prostaglandin A-1-el gátoljuk a nekrosis faktor κ - β -át, ezzel a tumorok növekedését lehet gátolni.

Az aspirin derivátumok hatnak az apoptózisra is (19, 20).

Fázis I. vizsgálatban helyi aspirin derivátummal próbálják a tumorok növekedését meggátolni, eredményt még nem közöltek.

Kiterjedt tumor sebészi kezelésénél a járható út az általunk is választott heroikus tumor eltávolítás, melyet csak jól képzett plasztikai sebész tud elvégezni.

A jövő talán a génebézészet lehetne, bár a hozzá fűzött remények nagyobbak, mint az eddig általunk ismert klinikai eredmények.

Rendkívül fontos, hogy amíg nem találunk hatásos megelőzést illetve megfelelő kezelést, a Brooke-Spiegler

szindrómás betegek folyamatos, évtizedekig tartó ellenőrzése, lelki segítése, támogatása elsősorban a bőrgyógyász feladata marad.

IRODALOM

1. *Spiegler E.*: Ueber Endotheliome der Haut. Arch. Derm. Syph. (1899) 50, 163-176.
2. *Biggs P. J., Wooster R., Ford D. és mtsai.*: Familial cylindromatosis (turban tumor syndrome) gene localized to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumor suppressor gene. Nat.Genet. (1995) 11, 441-443.
3. *Bignell G. R., Warren W., Seal S. és mtsai.*: Identification of the familial cylindromatosis tumor-suppressor gene. Nat. Genet. (2000) 25, 160-165.
4. *Gutierrez P. P., Eggermann T. és mtsai.*: Phenotype diversity in familial cylindromatosis: A frameshift mutation in the tumor suppressor gene CYLD underlies different tumors of skin appendages. J. Invest Dermatol (2002) 119, 527-531.
5. *Harada H., Hashimoto K., M. S.*: The gene for multiple familial trichoepithelioma maps to chromosome 9p21. J.Invest Dermatol (1996) 107, 41-43.
6. *Goufang Hu, Meltem Önder, Melissa Gil és mtsai.*: A novel missense mutation in CYLD in a family with Brooke-Spiegler syndrome. J. Invest Dermat (2003) 121, 732-734.
7. *Bowen, S., Gill, M., Lee, D. A., Fisher, G., Geronemus, R. G., Vasquez, M. E., Celebi, J. T.*: Mutations in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma: lack of genotype-phenotype correlation. J. Invest Derm (2005) 124, 919-920.
8. *Hu, G., Onder, M., Gill, M., Aksakal, B., Oztas, M., Gurer, M. A., Celebi, J. T.*: A novel missense mutation in CYLD in a family with Brooke-Spiegler syndrome. J.Invest Derm (2003) 121, 732-734.
9. *Lee, D. A., Grossman, M. E., Schneiderman, P., Celebi, J. T.*: Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. J.Med. Genet. (2005) 42, 811-819.
10. *Young, A. L., Kellermayer, R., Szigeti R., Teszas, A., Azmi, S., Celebi, J. T.*: CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. Clin.Genet. (2006) 70, 246-249.
11. *Brooke H. G.*: Epithelioma adenoides cysticum.: Br. J. Dermatol (1982) 4, 269-287.
12. *Durani B. K., Kurzen H., Jaeckel A. és mtsai.*: Malignant transformation of multiple dermal cylindromas: Br. J. Dermatol (2001) 145, 653-656.
13. *Merrick, Y., Albeck, H., Nielsen, N. H., Hansen, H.S.*: Familial clustering of salivary gland carcinoma in Greenland. Cancer (1986) 57, 2097-2102.
14. *Puig, L., Nadal, C., Fernandez-Figureas, M. T., Alerge, M., de Moragas, J. M.*: Brooke-Spiegler syndrome variant: segregation of tumor types with mixed differentiation in two generations. Am. J. Dermatopath (1998) 20, 56-60.
15. *Weyers, W., Nilles, M., Eckert, F., Schill, W. B.*: Spiradenomas in Brooke-Spiegler syndrome. Am. J. Dermatopath (1993) 15, 156-161.
16. *Gerretsen A. L., vander Putte S. C., Deenstra W. és mtsai.*: Cutaneous cylindroma with malignant transformation: Cancer (1993) 72, 1618-1623.
17. *Antonescu C. R., Terzakis J. A.*: Multiple malignant cylindromas of skin in association with basal cell adenocarcinoma with adenoid cystic features of minor salivary gland: J. Cutan Pathol (1997) 24, 449-453.
18. *Requena L., Kiryu H., Ackermann A. B.*: Neoplasm with apocrine differentiation. 1998, Philadelphia, Lippincott-Raven.
19. *Kim C., Kovich O., Dosik J.*: Brooke-Spiegler syndrome. Dermatology Online Journal. (2007) 13, 1:10.
20. *Doherty S. D., Barrett T. L., Joseph A. K.*: Brooke-Spiegler syndrome: Report of a case of multiple cylindromas and trichoepitheliomas. Dermatology Online Journal (2008) Volume 14, Number 7:8.

Érkezett: 2009. IV. 6.

Közlésre elfogadva: 2010. III. 12.

*Semmelweis Egyetem Budapest, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)*,
Állami Egészségügyi Központ, Bőrgyógyászati Osztály
(osztályvezető: Vajda Adrienne dr.)**,
Magyar Psoriasis Alapítvány
(elnök: Mikes György)****

Morbus Hailey-Hailey, mint kontakt szenzibilizáció Köbner tünete

Hailey-Hailey as Köbner symptom of contact sensibilisation

PÓNYAI KATINKA DR.*, BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR.***, PÓNYAI GYÖRGYI DR.*,
HÁRSING JUDIT DR.*, SILLÓ PÁLMA DR.*, HOLLÓ PÉTER DR.*,
BERECZ MARGIT DR.***, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.*, TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.*

ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

A Hailey-Hailey betegség (familiaris benignus pemphigus) ritka, változó expresszivitású betegség, amelynek hátterében az ATP2C1 gén haploinsufficienciája áll. A folyamat a traumának kitett területeken jelentkezik, de köbnerizáló kontakt szenzibilizáció útján is. A betegség hosszú távú tünetmentesítése nem megoldott.

A szerzők három beteg esetét mutatják be, ahol az egyik leggyakoribb kontaktallergén, a nikkelt mellett HgCl₂ és perubalzsam érzékenység, ill. cutan infekciók is szerepelnek a kiváltó tényezők között. Tartós tünetmentességet mindhárom betegnél szigorú nikkelt diétával tudunk elérni.

A táplálkozás során elfogyasztott nikkelt egyrészt az izzadással és vizelettel eliminálódik, másrészt maga az izzadás korróziós hatása szabad nikkelt ionok felszabadulásához vezet, további percutan szenzibilizációhoz vezet. Betegeink tartós tünetmentessége alapján a nikkelt diéta – igazolt szenzibilizációnál – hasznos kiegészítő terápiának bizonyult, mely a számos mellékhatással járó lokális vagy parenterális kezeléseket kiválthatja.

Morbus Hailey-Hailey (chronic benign familial pemphigus) is a rare genodermatosis with different expressivity, caused by the haploinsufficiency of ATP2C1. It develops typically at sites of trauma but can be köbnerised by contact sensibility also. Therapies of the condition are only ablative and have many side effects with high recurrence rates.

We present the case of three patient with Hailey-Hailey disease where the provoking factors were contact sensibilisation (with agents as: nickel, HgCl₂ and balsam of Peru) along with cutaneous infections. Nickel and balsam free diet resulted complete recovery and no relapses for a long term period.

Based on our patient's long term symptom free period we can assume that in case of proved nickel and balsam of Peru sensibilisation, diet is a useful adjuvant treatment for Hailey-Hailey disease, replacing traditional local or parenteral treatment with numerous side effects.

Kulcsszavak:

Hailey-Hailey - anogenital dermatitis - kontakt szenzibilizáció

Key words:

Hailey-Hailey - anogenital dermatitis - contact sensibilisation

A familiaris benignus krónikus pemphigust (Morbus Hailey-Hailey – MHH) elsőnek 1939-ben a *Hailey testvérek* (William Howard és Hugh Edward) írták le.

A betegség hátterében az ATP2C1 gén haploinsufficienciája áll. Az ún. MHH régió a 3q21-24 kromoszóma területen helyezkedik el, mutációja a Golgi asszociált kalcium-magnézium pumpa, a Ca²⁺/Mg²⁺ ATP-áz (hSPCA1) diszfunkcióját okozza. A következményes intracelluláris kalcium szint csökkenés, posttranszlációs modifikációkat okoz a Golgiban a membrán asszociált és az epidermalis sejt adhézióban szerepet játszó proteinekben, így pl. a

desmosomális komponensekben. Mindez a keratinocyta terminális differenciációjához, abnormális adhéziós proteinek produkciójához, csökkent sejt-sejt adhézióhoz és acantholysishez vezet. A pumpa gyakorlatilag az összes szövetben megtalálható, de megfelelő kompenzáló mechanizmus nélkül egyedül a keratinocytában van jelen (7, 9, 13, 15).

Az irodalom szerint a kor, recidíva arány, súlyosság vagy progresszió tekintetében nincs összefüggés a genetikai háttér, az egyes mutációk típusa és a klinikum között. Mindez azt sugallja, hogy a genetikai modifikációk vala-

mint a környezeti faktorok nagy szerepet játszanak a betegség kialakulásában (15).

Külső tényezők, pl. UV fény, közvetlenül csökkentik az hSPCA1 expressziót: IL-1, 6, 8, TNF alfa közvetítésével az ATP2CA1 mRNS downregulációjával. A gén haploinsufficienciája miatt ennek köszönhető, hogy egyes külső hatások, pl. dörzsölés, izzadás, vagy fény hatására jelentkeznek először a tünetek, viszonylag későn, a 3. 4. évtizedben (9, 15).

Első tünetként a predilekciós területeken (nyak, axilla, inguina, perineum) viszketés kíséretében laza falú bullák, vagy vesiculák alakulnak ki a reakciómentes bőrön. A gyors erodálódás miatt macerált, vagy pörkkel fedett erosiok alakulnak ki. A vasokos pörkképződés impetigo klinikai képére emlékeztethet. A léziók nedvedzenek, odorosusak, fájdalmas fissurákkal tarkítottak. Esetenként aktív gyulladással udvarral körülvett, száraz, varral fedett circiner, bizarr alakú plakkok dominálják a klinikai képet (7, 8, 9).

A betegség expressziója változó, az enyhe ekzemától, a kiterjedt, törzsre lokalizálódó, hypertrophiás, odorosus plakkokkal és fájdalmas fissurákkal tarkított forma is megjelenhet. Az expresszivitás és a genetikai háttér között összefüggést eddig nem igazoltak (7, 9).

A léziók jellemzően mindig ugyanazon a helyen jelentkeznek. Az intertriginosus területek (axilla, nyak, perianalis régió vagy lágyék) sokkal gyakrabban érintettek, ritkábban a fejbőr, a könyök, a térdhajlat vagy a törzs is. Nőkben az elváltozások gyulladásszerű hajlamosabbak, de a gyógyulás mindkét nemnél heggel, gyakran hiperpigmentációval történik. A minimális klinikai formákat gyakran kíséri, de csupán egyetlen tünetként is jelen lehet az ún. longitudinális paronychia, a körmök hosszanti irányú fehér csíkozottsága (7, 11).

A betegségre főként a bőr érintettsége jellemző, de extracutan manifestációt (Burge, 1992) is közöltek, a nyálkahártya érintettség azonban nagyon ritka (conjunctiva, oralis-, oesophagealis mucosa, vulva). Egy esetben beszámoltak disszeminált léziókhöz társultan kialakuló akut májelégtelenségről is (9, 13, 15, 17).

A szövettani képre intraepidermalis acantholysis jellemző: a suprabasalis keratinocyták adhéziója megszűnik, de a stium basale intakt. Az érintetlen stratum basale keratinocytái „omladozó téglafalként” („dilapidated brick wall”) határolják az intraepidermalis rést a dermisben. Jellemző az enyhe dyskeratosis, ill. a superficialis dermisben a perivascularis kereksejtes infiltráció (7). Elektronmikroszkóppal jól láthatóak a desmosomáktól visszahúzó perinuclearis keratin filamentum aggregatumok (9).

A terápiában főként a tüneti kezelés dominál. Elsősorban a másodlagos bakteriális felülfertőződés megoldása szükséges. Antibiotikum választásnál javasolt a staphylo- gen törzsek elleni kezelés. Terápiarezisztens esetekben lokális, intralézionális vagy szükség esetén per os kortikoszteroid, cyclosporin, dapsone, methotrexat, thalidomid, alefacept vagy retinoid terápia választandó. Az akut fellángolás kezelése után jó fenntartó terápiának bizonyult a lokális tacrolimus, ill. alternatív terápiaként az intralézionális

botulinum toxin A. Photodynamias terápia mellett nem észleltek megfelelő javulást, és a folyamat fájdalomossága miatt a compliance sem megfelelő. Sebészeti beavatkozás-ként dermabrasio, CO₂- vagy Erbium:YAG lézeres kezelés, skingrafting alkalmazásáról közöltek kedvező tapasztalatokat (7, 10, 12, 14).

A betegség kezelése, hosszú távú tünetmentesítése jelenleg nem megoldott: hónapokig, vagy akár évekig tartó remisszió után hirtelen, rohamokban jelentkező exacerbatio alakul ki (15). A Köbner jelenség miatt, nem specifikus inger hatására (cutan infectio, trauma, UV expozíció, izzadás, dörzsölés) specifikus bőrlézió, MHH alakul ki (2, 7, 8, 18, 19). A fentiek mellett – ugyancsak Köbner hatására – a kontakt szenzibilizáció szintén kiválthatja a tüneteket, amely MHH-ban a csökkent barrier funkcióknak köszönhetően a kezelés során alkalmazott lokális szerekre is kialakul, terápia rezisztenciához, vagy progresszióhoz vezet (1, 2, 7, 8, 9, 18, 19).

A kontakt szenzibilizáció ismert köbnerező szerepe ellenére – amely egyéb autoimmun hólyagos bőrbetegségeknel is ismert (formaldehid, methylchlor isothiazolinone, fahéj aldehyd, fahéj alkohol expozíció kiváltotta bullosus pemphigoid; 1-3 dichlorpropene, benzoin tinctura, pesticide, chromium sulphat expozíció kiváltotta pemphigus vulgaris) – az epicutan tesztelést MHH esetén kevés klinikai esetben közölték (1, 8, 16, 18, 19).

Az epicutan tesztelést a szakirodalom csak súlyos klinikai indikáció esetén javasolja, tekintettel a teszt során potenciálisan kialakuló súlyos akut exacerbatióra: a pozitív reakciókban típusos MHH tünet alakul ki, mind klinikailag mind szövettanilag mutatva a betegség jellemzőit. A kórkép allergológiai tesztelése során a teszt sor felragasztása kiváltotta irritáció nem specifikus Köbnerként is fel-lephet. Ennek megfelelően a lelet relevanciájának megítélése csak megfelelő szakmai gyakorlattal lehetséges, az irritatív reakciók kizárása, ill. egyéb relevancia megítélése szempontjából (1, 2, 8, 16).

Kontaktérzékenység igazolása esetén a kiváltó anyag eliminációja szükséges. Amennyiben csak és kizárólag percutan expozíció történik a kérdéses anyaggal, a következetes elimináció megoldható, és tartós tünetmentességhez vezet. Azonban egyes allergének – így a nikkellel és a perubalszammal – nemcsak bőrön keresztül, hanem orálisan is felvételre kerülnek, és eliminációjukhoz alimentáris megszorításokra is szükség van.

Az alább bemutatott három betegünknel a kontakt szenzibilizáció következtében kialakuló, és szigorú eliminációra szűnő tünetekre kívánjuk felhívni a figyelmet.

Esetismertetés

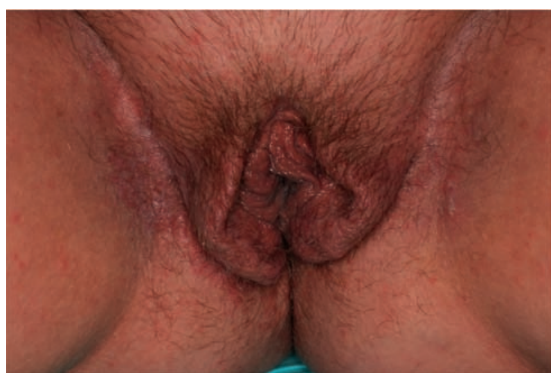
1. beteg:

A 38 éves nőbeteg 2008 augusztusában jelentkezett klinikánk STD ambulanciáján, irritatív dermatitis beküldő diagnózissal. Elmondása szerint a mons pubison és a törzsön kb. 6 éve recidiváló viszkető bőrtünetei, amelyre eddig csak lokális antiszeptikus, ill. kortikoszteroid kezelést kapott, átmeneti eredménnyel. Családi anamnézise negatív. Ambulanciánkon való megjelenését indokolta, hogy a legutóbbi recidivára kapott lokális kortikoszteroid terápia mellett a mons pubison lévő bőrtünetek fájdalomossá váltak, progre-



1. ábra

A labium maiusokon és a femorogenitalis hajlatban erythemás alapon ülő vesiculák



2. ábra

fehères, macerált szélű, fájdalmas erosiók

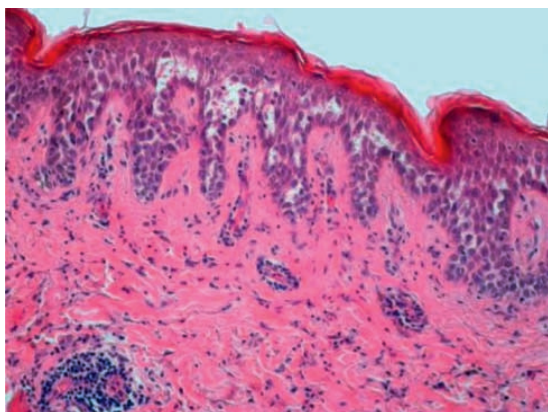


3. ábra

Az epicutan teszt a felhelyezés utáni 72h-ban

diáltak, a labium majusokon erythemás alapon apró vesiculák jelentek meg, a lágyéki nyirokcsomók fájdalmas megnagyobbodásával kísérve (1. ábra). A látott klinikai kép alapján a beteget herpes simplex anogenitalis diagnózissal kezelésbe vettük, napi 5 alkalommal 400mg acyclovir terápiában részesült. A vesiculák területéről a kezelés megkezdése előtt vett HSV PCR pozitív eredményt adott. A folyamat regrediált, és az érintett területeken maradványtünetként fehéres, macerált plakkok jelentek meg (2. ábra). A klinikai kép felvetette Morbus Hailey-Hailey (MHH) diagnózisát. Az elvégzett szövettani vizsgálat során a hámban megfigyelhető acantholysis, a

hámsejtek „omladozó téglafalhoz” hasonló illeszkedése, ill. a dermisben jellemző perivascularis kereksejtes beszűrődés, egyértelműen alátámasztotta a klinikai diagnózist. IF hisztológia körjelző C3, IgM, IgG, IgA fluoreszcenciát nem jelzett. Epicutan tesztelés során 48- és 72 órában nikkel, higany (II) amidochloratum, 72 órában higanyklorid, 24-, 48- és 72 órában amalgam szenzibilizáció igazolódott. A pozitív reakció helyén a szenzibilizációnak megfelelően típusos bőrtünet alakult ki, amelyből az elvégzett szövettani vizsgálat szintén igazolta az MHH diagnózisát. (3., 4. ábra). A beteg amalgám töméseit szájsebészeti beavatkozás során eltávolították, e mellett nikkel diétát vezetünk be. Lokálisan antimycotikus és intermittens lokális kortikoszteroid kezelésben részesült. A nikkel diéta mellett betegünk 6 hónapja tünetmentes.



4. ábra

A pozitív reakció helyéről vett bióptátum szövettani képe



5. ábra

Axillaris régióban nedvedző erodált plakk

2. beteg:

A 46 éves nőbeteg 2008 októberében jelentkezett klinikánk ambulanciáján közel fél éve, az intermammaris ill. axillaris régióban fennálló nedvedző, terápia rezisztens plakkok miatt. A klinikai kép alapján MHH merült fel, a diagnózist mind a szövettani kép, mind az IF hisztológia alátámasztotta (5. ábra). Epicutan tesztelés során korai perubalzsam, ill. 48- és 72 órában késői nikkel szenzibilizáció igazolódott. A pozitív nikkel reakció helyén típusos bőrtünet jelent meg, amelyből a szövettani vizsgálatot végeztünk, a látott acantholysis, epidermalis résképződés és az „omladozó téglafalszerű” hámsejtilleszkedés megerősítette az MHH diagnózisát. A bőrtünetek szárazon tartása, ill. a nikkel és perubalzsam elimináció és diéta mellett a beteg per os lymecyclin terápiában részesült 2 hónapig. A beteg 6 hónapja tünetmentes.

3. beteg:

A 60 éves férfibeteg 31 éves korában észlelte először bőrtüneteit. A családban, az egyenes ági rokonoknál ismert volt a MHH kialakulása. A beteg tünetei a lokális kortikoszteroid és antibiotikus kezelés mellett éveikig csak minimális fellángolásokkal jelentkeztek. 30 év helyi kezelés után észlelte először, hogy egyes kortikoszteroid készítmények használata után bőrtünetei fellángolnak, ill. bizonyos kozmetikai készítmények szintén progressziót váltanak ki. Az MH Központi Honvédkórház Ambulanciáján megjelenésekor az intertriginosus területeken és a lábszáron erythemás alapon ülő apró vesiculákat észlelték. Szöveti vizsgálat – acanthosis, hasadékképződés a stratum spinosumban ill. „omladozó téglafal” jelleg – alátámasztotta a MHH diagnózisát. Epicutan tesztelés során paraben mix, colophonium késői szenzibilizáció igazolódott: a pozitív tesztelési helyeken, ill. a ragasztószalagnak megfelelően bullosus reakció jelentkezett. A betegnél következetesen alkalmazott paraben elimináció – amely a lokális készítményekre is kiterjedt – tünetmentességet eredményezett.

Megbeszélés

A nikkelt az egyik leggyakoribb kontaktallergén: kontakt szenzibilizációja bőrbetegség tesztelésekor 14-21%-ig terjedhet. Több allergiás reakciót okoz, mint az összes többi fém együttvéve. Elsősorban a vulkáni kőzetekben található meg, ill. a talajban és ennek megfelelően a természetes vizekben. A legtöbb nikkelt a növények tartalmazzák, és az ezt fogyasztó állatok húsa, azonban a növények nikkelt tartalma ötször magasabb. A talaj és következményesen a növények nikkelt tartalmát tekintve léteznek földrajzi, ill. évszakhoz köthető különbségek. Tavasszal és ősszel például a talaj nikkelt szintje emelkedik (20, 21).

A nikkelt szenzibilizáció kialakulhat percutan (ebben fontos faktornak számít az egy egységnyi epidermiszre jutó nikkelt mennyisége, az érintkező felület nagysága, és az izzadság korróziós hatása), ill. nutritív módon. A gyakoribb hétköznapi nikkelforrást az elfogyasztott ételek jelentik. Naponta átlagosan 300-600 µg nikkelt veszünk fel táplálékkal, ennek 1-10% szívódik fel, majd a szérumban albuminhoz kötődik. Különbözőbb halmozást csak a pajzsmirigy és a mellékvese mutat. Kiválasztása főként vesén keresztül és az epével történik, ill. – ami a MHH szempontjából a leglényegesebb – izzadsággal (20, 21, 23).

A szakirodalom a nikkelt diétát már javasolja perivulvaris dermatitis és pruritus vulvae terápiájában, amennyiben a betegekben kontakt szenzibilizáció igazolható (3, 4, 5, 6). Ismert kéz-, ill. hajlatis ekzémák, perivulvaris dermatitis p. o. nikkelt-sulphat provokáció utáni fellobbanása, korábbi epicutan nikkelt teszt helyi inflammatioja, Baboon szindróma, vasculitis, erythema multiforme, vagy akár urticaria megjelenése. Ezekben a kórképekben a nikkelt megvonás klinikai tünetekre gyakorolt regressziós hatása diéta vagy/és p.o. disulfiram – kelátképző – adása után mutatkozik meg (4, 5, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Napi bevételre számítva 25-35 µg nikkelt a maximálisan megengedett. A nikkelt diéta első és legfontosabb lépéseként mellőzni kell a rozsdamentes acél konyhai felszerelést, főként savas vegyhatású ételek főzésekor. A reggeli első csapvíz sem főzésre, sem fogyasztásra nem alkalmas az éjszaka során felhalmozódó nikkelt tartalom miatt. Magas nikkelt tartalmuk miatt kerülendőek a fémcsomagolású élelmiszerek (konzerv, margarin, tejpor, sütőpor, zse-

latin), zöldségfélék (spenót, leveleszöldség, saláta, paradicsom, gomba, hagyma, spárga, bab, borsó, lencse, földimogyoró, szójabab, csicseriborsó), a kakaóbab, csokoládé, kávé és a tea. A malomipari termékek közül a korpa, teljes kiőrlésű búza, gabona, rozs, zab nikkelt tartalma magas, illetve kerülni kell az aszalt gyümölcsöket, a medvecukrot, és a multivitamin kiegészítőket is. Mérsékelttel fogyasztható az alkoholtartalmú italok közül: sör, vörös bor, napraforgómag, mogyoró, marcipán, dió, paradicsom, hagyma, répa. Korlátlan mennyiségben fogyasztható a húsrú, főként a baromfi, és a tojás, hal (kivéve: tonhal, hering, kagyló), tej, ill. tejtermékek, rizs, finomított búza, kukorica, krumpli, káposzta, uborka, banán, alma, citrusfélék (maximum 3-4x hetente), ill. gyenge tea és kávé (3, 4, 6, 20, 21).

A perubalzsam a *Myroxylon pereirae* fa természetes gyanta balsama, amelyet az elmúlt évekig antiszeptikus és hámosító hatása miatt széles körben alkalmaztak sebek kezeléséhez, annak ellenére, hogy szenzibilizáló hatását hámosított területen már az 1960-as évektől leírták. Manapság Európában a negyedik leggyakoribb kontakt allergénnek számít, a késői típusú túlérzékenység kiváltása mellett kontakt urticariát okozhat, allergiás és irritatív alapon is. Növényi eredetű anyag, összetevői kb. 60%-ban ismertek, önállóan is képesek kontakt szenzibilizáció kiváltására. Legfontosabb összetevői: benzoésav, benzilalkohol, benzilcinnamat, benzilbenzoát, benzilferulát, fahéjsav, fahéjalkohol, koniferil-alkohol, koniferilbenzoát, metilcinnamat, cisz/transz-neuridol és vanilin (27, 28).

A szenzibilizáció kialakulhat kontakt expozícióval vagy per os, amelyet a perubalzsam széles körben történő felhasználása is elősegít. Egyrészt kozmetikai készítmények illat- és konzerválószerkeint találkozhattunk vele, de számos élelmiszer is tartalmazza (27, 28, 29).

Perubalzsam szenzibilizáció esetén ismert a per os expozíció után fellobbanó szisztémás kontakt dermatitis, Baboon szindróma, a korábbi pozitív epicutan teszt helyének ismételt inflammatioja, vesiculosus kéz ekzema, anogenitalis és axillaris ekzema, akár általános tünetekkel (fejfájás, rossz közérzet, arthralgia, hasmenés, hányás) kísérvé (27, 28, 29).

A perubalzsam diéta eredményességét leírták krónikus kéz ekzema, ill. anogenitalis, axillaris dermatitisek esetében, ill. ajánlják minden perubalzsam érzékenység miatt kialakult dermatosissnál, ahol a perubalzsam kontakt expozíció megszűnése nem hoz megfelelő terápiás eredményt (28).

A diéta eredményességét átlagosan 1 hónap után írják le, teljes tünetmentesség esetén a perubalzsam tartalmú élelmiszereket egyenként, két-három nap különbséggel lehet visszaállítani, szorosan követve a klinikai kép változását. Perubalzsam érzékenység esetén kerülendőek a következő fogyasztási cikkek: citrus félék (gyümölcsök, lekvárok, italok), ízesítőszerke (cukorkák, pékáruk, rágógumi, fagyalt), fűszere (fahéj, vanília, szegfűszeg, borsmenta, ánizs, gyömbér, curry, ketchup, chili-szósz, barbecue szósz, chutney), italok (bor, sör, gin, cola, vermouthe, gyó-

morkeserűk, illatosított tea), paradicsom, csokoládé, kakaó, ecetes zöldség, fűszerezett hering, májpástétom, dohányáru, köptetők és eugenol (27, 28, 29).

A MHH krónikus, recidívára hajlamos betegség, amelynek hosszú távú tünetmentesítése egyelőre nem megoldott. A folyamatra jellemző izomorph bőrreakció kontakt szenzibilizáció következtében a normál populációhoz képest gyakrabban alakul ki, a barrier funkció károsodásának köszönhetően.

A szenzibilizáló anyag eliminációja tünetmentességhez és a recidívák ritkulásához vezethet, mint a 3. beteg esetében. Azonban egyes kontakt allergének nutritív allergénként is szóba jönnek, szisztémásan provokálva a beteg tüneteit. Első két betegünkénél két gyakori kontaktallergén, a nikkel ill. perubalzsam érzékenység szerepel a kiváltó tényezők között, cutan superinfekciókkal társulva. Betegünkénél a nikkel és a perubalzsam szenzibilizáció releváns voltát az allergének teljes eliminációja eredményezte tünetmentesség is bizonyítja.

Betegeink tartós tünetmentessége alapján kijelenthetjük, hogy a nikkel diéta – igazolt szenzibilizációnál – hasznos kiegészítő terápia MHH-ben, és kiválthatja a számos mellékhatással járó lokális vagy parenterális kezeléseket.

IRODALOM

- Walker S. L., Beck M. H.: Undiagnosed Hailey-Hailey disease causing painful erosive skin changes during patch testing. *Br J Dermatol* (2005) 153, 233-4.
- Rudolph C. M., Kranke B., Turek T. D., Aberer W.: Contact irritation provoking Hailey-Hailey disease. *Contact Dermatitis* (2001) 44, 371.
- Sharma A.: Relation between nickel allergy and diet. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2007) 73, 307-312.
- Erdmann S. M.: Haematogene Kontaktekzeme durch Nahhrungsmittel. *Hautarzt* (2006) 57, 116-120.
- Klaschka F., Ring J.: Systemically induced (haematogenous) contact eczema. *Semin. Derm.* (1990) 9, 210-5.
- Veien N. K., Menné T.: Nickel contact allergy and a nickel restricted diet. *Semin Dermatol* (1990) 9, 197-205.
- McKibben L. T., Smalling Ch.: Hailey-Hailey. (2006) 5, 250-252.
- Pónyai Gy., Kárpáti S., Ablonczy É., Temesvári E., Horváth A.: Benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey) provoked by contact sensitivity in 2 patients. *Contact Dermatitis* (1999) 40, 168-169.
- Foggia L., Hovnanian A.: Calcium pump Disorders of the Skin. *Am. Journal of Medical Genetics Part C. (Semin. Med. Genet.)* (2004) 131, 20-31.
- Koeyers W. J., Geer S. V., Krekels G.: Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensivel Hailey-Hailey disease. *Journal of Dermatological Treatment* (2008) 19, 251-254.
- Kumar R., Zawar V.: Longitudinal leukonychia in Hailey-Hailey Disease: a sign not to be missed. *Dermatol. Online J.* (2008) 14, 17.
- Guarino F., Ryan A. M., Pérez-García B., Arrázola J.M., Jaén P.: Experience with photodynamic therapy in Hailey Hailey disease. *J Dermatolog Treatment* (2008) 19, 288-9.
- Zhang F., Yan X., Jiang D., Tian H., Wang C., Yu L.: Eight novel mutations of ATP2C1 identified in 17 chinese families with Hailey-Hailey Disease. *Dermatology* (2007) 215, 277-283.
- Hurd D. S., Johnston C., Bevins A.: A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive) *British Journal of Dermatology* (2008) 158, 399-401.
- Missiaen L., Dode L., Vanoevelen J., Raeymaekers L., Wuytack F.: Calcium in the Golgi apparatus. *Cell Calcium* (2007) 41, 405-416.
- Reitamo S., Remitz A., Lauerma A. I., Forstrom L.: Contact allergies in patients with familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) *J. Am. Acad. Dermatol* (1989) 21, 506-501.
- Amagai M., Kobayashi M., Wakabayashi K., Hakuno M., Hashiguchi A., Nishikawa T., Hata J.: A case of generalized Hailey-Hailey disease with fatal liver injury. *Kaio J Med* (2001) 50, 109-116.
- Reitamo S., Remitz A., Lanerma A. I.: Hailey-Hailey disease – exacerbation by herpes simplex virus and patch test. *Clinical and experimental dermatology.* (1989) 21, 506-510.
- Peppiatt T., Keefe M., White J. E.: Hailey-Hailey disease – exacerbation by herpes simplex virus and patch tests. *Clin Exp Dermatol.* (1992) 17, 201-2.
- Sass A., Németh I., Pónyai Gy., Temesvári E.: Nikkel, a 2008-as év kontakt allergénje. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2009) 85, 124-130.
- Thyssen J. P., Carlsen B. C., Menné T.: Nickel Sensitisation, Hand Eczema, and Loss-of-Funkction Mutations in the Filaggrin Gene. *Dermatitis* (2008) 19, 303-307.
- Kolodziej T., Szepletowski J. C., Sikora J., Bialynick-Birula R.: The baboon syndrome due to nickel. *Acta Dermatovenerol Croat.* (2003) 11, 29-31.
- Burrows D.: Is systemic nickel important? *J Am Acad Dermatol.* (1992) 26, 632-5.
- Hjorth N.: Nickel vasculitis. *Contact Dermatitis.* (1976) 6, 356.
- Fisher A. A.: Unusual reactions associated with allergic reactions to nickel. *Cutis.* (1991) 47, 86-88.
- Barbaud A.: Contact urticaria. *Ann Dermatol Venereol* (2001) 128, 1161-5.
- Temesvári E., Kárpáti S.: Gyakorlati Allergológia. Semmelweis Kiadó Budapest (2009) 1, 61-62, 76, 119.
- Srivastava D., Cohen D. E.: Identification of the constituents of balsam of Peru in tomatoes. *Dermatitis* (2009) 20, 99-105.
- Salam T. N., Fowler J. F.: Balsam-related systemic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* (2001) 45, 377-381.

Érkezett: 2009. VII. 3.

Közlésre elfogadva: 2009. IX. 21.

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztály
(osztályvezető: Szalai Zsuzsanna dr.)¹
Angiológiai szakrendelés (szakmai vezető: Tasnádi Géza dr.)²
Radiológiai Osztály (osztályvezető: Harkányi Zoltán dr.)³
Kardiológiai szakrendelés (Kiss András dr.)⁴

Nem-szelektív béta-blokkolók alkalmazása infantilis kapilláris haemangiómákban

Treatment with non-selective beta blockers in infantile capillary haemangiomas

SOLYMOSI ÁGNES DR.¹, CSITOS ÁGNES DR.¹, TASNÁDI GÉZA DR.²,
KISS ANDRÁS DR.⁴, HARKÁNYI ZOLTÁN DR.³, SZALAI ZSUZSANNA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

Az infantilis rapidan progrediáló haemangiómák sporadikus vagy familiaris előfordulása, viszonylag gyakori, jóindulatú érdaganatok csecsemőkorban. Kezelésükben ezidáig az elsővonalbeli terápia az esetenként sok mellékhatással bíró szteroidok alkalmazása volt. 2008 óta a terápiás paletta egy új gyógyszercsoporttal, a béta-blokkoló szerekkel bővült. A Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályán eddig 11 esetben került bevezetésre a propranolol kezelés, melynek eredményét az alábbi beszámoló részletesen ismerteti. Az eredmények alapján a nem szelektív béta-blokkoló kezelés biztonságos, jó hatású terápiának bizonyult.

The infantile rapid progression hemangiomas both sporadic and familiar form exist. These often benign vascular tumor are frequent in infancy. Corticosteroids were the first line treatment with a lot of side-effects. Beta-blockers as a new novel is arisen in the therapy since 2008. Aim was to present 11 propranolol administered patients by our department. According to our result, the non-selective beta-blockers seem to be safe and effective modality.

Kulcsszavak:
infantilis haemangioma - nem-szelektív béta-blokkoló

Key words:
infantile hemangioma - non-selective beta-blocker

Az elmúlt 50 évben a csecsemőkori súlyosan progrediáló kapilláris haemangiómák kezelésében az elsővonalbeli terápia a szisztémás szteroidok alkalmazása volt. Egyes esetekben az α -interferon, illetve a vincristine is szerepelt a terápiás palettán. A haemangiómák helyi kezelése, főként az anatómiai nehezen hozzáférhető, progresszíven növekvő, bizonyos szerveket deformáló esetekben alig lehetséges, és nem mindig eredményes. A szisztémás szteroidok jól ismert súlyos mellékhatásait – ezen indikáció kapcsán is – az alkalmazás kellő körültekintésének ellenére számos közlemény említi (8). A szteroidok egyik mellékhatása kapcsán derült fény egy új gyógyszercsoport alkalmazása során a haemangiómákra kifejtett pozitív eredményre.

2008-ban egy francia munkacsoport számolt be arról, hogy egy nasalis lokalizációjú haemangioma 3mg/tkg szisztémás prednisolon kezelése mellett az érintett újszülöttben a szteroid mellékhatásaként hypertrophiás obst-

ruktív cardiomyopathia alakult ki. Ennek kezelése céljából alkalmaztak egy nem-szelektív béta-blokkoló szert, mely néhány nappal a bevezetését követően a haemangioma színének halványulását, feszességének oldódását eredményezte. A szteroid kezelés a csecsemő 5,5 hónapos korára leépítésre került, míg a béta-blokkoló kezelést a csecsemő 14 hónapos koráig alkalmazták. A kezelés befejezésekor a haemangioma teljesen ellapult, színében elhalványult (7). Ezt követően további 9 esetről számoltak be a szerzők, ahol a béta-blokkoló kezeléssel hasonlóan jó eredményeket értek el.

Módszer és eredmények

A propranolol kezelés a Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályán, 2008 végén került bevezetésre rapidan progrediáló csecsemőkori haemangiomás betegek-nél. A propranolol alkalmazása 2 esetben befejeződött, to-

Eset	Életkor	Lokalizáció	Méret	Kezelés időtartama	Dózis	Eredmény
1.	10 hó	felső ajak	4cm ø	7 hónap	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, regresszió
2.	5 hó	bal váll	12x10 cm ø, regresszióban	6 hónap	1mg/kg/nap	dekolorizáció, regresszió
3.	5 hó	Jobb medialis szemzug (intraorbitalis terjedéssel)	2cm ø	3,5 hónap,	1,5mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, regresszió
4.	3 hó	jobb preauricularis régió, alsó ajak, buccalis nyh., nyelvgyök	4cm-4cm-1cm-1cm	5 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, regresszió
5.	5 hó	bal orca, orbita zsírszövetébe terjedve	8cm ø	3 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	mérsékelt dekolorizáció, felpuhulás, jelentős regresszió
6.	2 hó	jobb preauricularis régió	4cm ø	2 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, kezdődő regresszió
7.	2 hó	jobb preauricularis régió	4,5cm ø	1,5 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, vastagság csökkenése

1. táblázat

vábbi 9 csecsemőnél már zajlik és a napokban további 5 csecsemőnél kezdtük el a kivizsgálást a terápia beállítására céljából. A kezelés beállításánál fontos szempont volt az újszülött/csecsemő kora, a haemangioma lokalizációja, mérete, és a progresszív növekedés. A kezelésbe bevont legfiatalabb csecsemő 2 hónapos, a legidősebb 10 hónapos volt.

A gyógyszer beállítását minden esetben részletes kardiológiai és laboratóriumi vizsgálat előzte meg. A haemangioma pontos méretének, kiterjedésének megállapítására képzővizsgálatok (ultrahang, szükség esetén CT/MR vizsgálat) történtek. A kezdő propranolol dózist 2mg/ttkg/nap mennyiségben határoztuk meg osztott por formájában, két részletben elosztva, az irodalmi ajánlásoknak megfelelően (3). A terápia bevezetése szigorúan kórházi körülmények között történt. Minden esetben szükséges volt a rendszeres pulzus, vérnyomás és vércukor ellenőrzés az első 72-96 órában. A 2mg/ttkg/nap dózist két esetben kellett 0,5mg/ttkg-al csökkentenünk a kórházi megfigyelés alatt észlelt bradycardia miatt. A kívánt hatás elérése után a gyógyszer leépítése is fokozatosan történt, a beállított dózis felezésével (2mg-1mg-0,5mg).

Az 1. táblázat összefoglalóan mutatja be 7 eset életkorát, a haemangioma lokalizációját és méretét, a kezelés időtartamát, dózisát és a terápia mellett észlelt eredményt.

Az 1. esetben a lokalizáció miatti állandó mechanikai irritáció és a később kialakuló progresszió volt a viszonylag későn elkezdett kezelés indoka (1. ábra). A hét hónapos propranolol terápiát követően közel 40%-os regressziót értünk el, mely lehetővé tette a maradványtünetek lézer kezelését (2., 3. ábra).

A 2. esetben nagy kiterjedésű, de regresszióban lévő haemangiómát észleltünk. Az eddigi szakirodalmak ajánlásai alapján a propranolol kezelést az aktív növekedési stádiumban kell elkezdeni, a regresszió állapotában a kezeléstől javulás nem várható. A mechanikai irritáció kapcsán kialakult, makacs, a kezelés mellett is progresszív ulceráció miatt azonban a terápia megkezdése mellett döntöttünk. A fél éves kezelés alatt a haemangioma kezdeti



1. ábra

1. eset: A felső ajakról induló, az orrbemenetbe terjedő haemangioma propranolol kezelés előtt, az aktív növekedési fázisban



2. ábra

1. eset: A propranolol kezelés 2. hónapja után



3. ábra

1. eset: A propranolol kezelés 7. hónapja után, lézer kezelés előtt



5. ábra

6. eset: A propranolol kezelés 4. hónapja után, dekolorizáció, regresszió



4. ábra

6. eset: A jobb preauricularis régióra és fülcimpára lokalizálódó haemangioma propranolol kezelés előtt

dekolorizációját követően látványos méretbeli csökkenést értünk el az ulcerált terület ugyancsak látványos gyógyulása mellett.

A további esetekben a propranolol kezelést a haemangioma aktív növekedési fázisában kezdtük el. A lokalizáció minden esetben a fej valamely régiója volt. A kezelés megkezdését követő néhány nap után már észlelhető volt

a haemangioma dekolorizációja, majd a két hetes kontroll során tapintható volt a fesszég oldódása, egy-másfél hónap elteltével pedig egyértelműen látható volt a haemangioma méretbeli csökkenése is (4., 5. ábra).

Az 5. esetet az orbitába terjedő és az egész orcát érintő, exulceráció szempontjából kifejezetten veszélyes lokalizáció miatt érdemes még kiemelni. Az öt hónapos csecsemőnél a születést követően a bal orrszárny mellett csak halványan látható érrajzolat intenzív növekedésnek indult. Az élénk málnaszínű haemangioma a teljes bal orcát elfedte, a bal szem nyitását akadályozva, a bal bulbuszt komprimálva CT vizsgálattal is igazolva az orbita zsírszövetébe történő terjedést mutatott (6. ábra). A kezelés második hetében már észlelhető volt a kezdeti dekolorizáció, majd a következő két hétben a haemangioma felpuhult. A harmadik hónapra látható volt a közel 30%-os méretbeli csökkenés, mely a bal szem szabad kinyitását eredmé-



6. ábra

5. eset: Bal arcfélre lokalizálódó, a szemnyitást akadályozó, bulbuszt komprimáló haemangioma propranolol kezelés előtt



7. ábra

5. eset: A propranolol kezelés 3. hónapja után, jelentős regresszió

nyezte (7. ábra). Ezzel nemcsak esztétikai javulást értünk el, de a bal szemet veszélyeztető amblyopia kialakulását is meggátoltuk.

Megbeszélés

A haemangiómák kialakulásának oka a mai napig nem tisztázott. A legtöbb haemangioma sporadikus előfordulási, de ismert autoszómális dominánsan öröklődő familiáris forma is, amelynek génjét az 5q31-33 lókuszon azonosították (2). Egy hipotézis szerint a haemangiómák kialakulásában szerepet játszó endothel sejtek gyors osztódása szomatikus mutáció következménye, mely a tumor szupresszor gén működésének elvesztését eredményezi. Ugyanaz a génlókuszt felelős a fenti sporadikus mutáció létrejöttéért is mint a familiáris öröklődésért.

Az infantilis kapilláris haemangioma (ICH) jól ismert klinikopatológiai entitás, mely esetenként spontán regresszióra hajlamos. Emellett fontos megemlíteni a gyors visszahúzódásra képes congenitalis haemangiómákat (RICH), melyek már in utero növekednek és születéskor a már végleges nagyságuk látható (9). Ezek a haemangiómák két éves korra képesek jelentősen visszahúzódní, mely tulajdonságuknál fogva a propranolol kezelés szempontjából fontos csoportot képviselnek, bár lényegesen ritkábban találkozunk velük. A kezelés szempontjából elhanyagolható csoport a visszahúzódásra nem hajlamos kapilláris haemangiómák (NICH) csoportja.

Az infantilis haemangiómák aktívan osztódó endothel sejtekből állnak. A proliferáció kezdeti fázisában a sejtek rendezetlen halmaza figyelhető meg, majd idővel ezek a sejtek létrehozzák a vascularis tereket és az alakos elemekben gazdag véredényeket. A haemangiómák lebenyes szerkezetet kialakítva lassítják és befejezik a proliferáció fázisát. A hízósejtek hozzájárulnak a lebenyes szerkezetű haemangiómák artériás és vénás táplálásához. Az involutio fázisában a hízósejtek nagy számban vannak jelen.

Egyes feltételezések szerint, a magzati fejlődés utolsó trimeszterén túl a postnatalis szak bizonyos periódusáig

az éretlen endothel sejtek és az éretlen pericyták megtartják aktív osztódó képességüket (11). Az angiogenesisre ható peptidok, úgy, mint a béta-fibroblast növekedési faktor (β -FGF), a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) az éretlen sejtek proliferációját idézik elő létrehozva ezzel a haemangiómák kialakulását. Az endothel sejtek differenciálódása során hízósejtek és különböző myeloid sejtek áramlanak be és a szöveti metalloproteinázok gátlása jön létre. A szöveti metalloproteinázok, a hízósejtek által termelt interferonnal és transzformáló növekedési faktorról (TGF) együtt megállítják az endothel sejtek proliferációját létrehozva ezzel a haemangioma visszahúzódását (10).

Az infantilis haemangiómák az érett újszülöttek kb. 10%-nál fordulnak elő. Az 1000 grammnál kisebb súlyú koraszülöttekben az incidencia magasabb, 22-30% körüli. Az 1500 gramm fölötti koraszülöttekben a haemangiómák kialakulásának valószínűsége az érett újszülöttekre jellemző érték, kb. 10% (1). Az előfordulás gyakorisága nő az anyai életkor előrehaladtával, placenta previa illetve preeclampsia kialakulása esetén. Néhány felmérés beszámol arról is, hogy szintén nagyobb a haemangiómák előfordulása a chorionboholó biopszián átesett anyák újszülöttjeinél (6).

Az újszülöttkori haemangiómák legtöbbször jóindulatú, esetenként azonban, lokalizációtól és mérettől függően az életfontos szervek működését (légzés, keringés, nyelés, hallás, látás) veszélyeztethetik. A szegmentális haemangiómák felhívhatják a figyelmet az alattuk elhelyezkedő szervek, szervrendszerek társuló fejlődési rendellenességeire. Két jól ismert, haemangiómához társult szindróma a PHACES és a PELVIS szindróma, melyek a betegségek angol elnevezéséből képzett mozaikszavakként váltak ismertté. Az előbbi esetében Arnold-Chiari és Dandy-Walker malformáció, cervicofaciális vagy laryngeális lokalizációjú haemangiómák, cerebrális, vertebrális artériák, illetve a carotis fejlődési rendellenessége, szívfejlődési rendellenesség (coartatio aortae), szemeltérések és a sternum fejlődési rendellenessége fordul elő. Az utóbbinál a gáttájékra lokalizálódó haemangioma mellett a külső genitáliák fejlődési rendellenességeit, lipomyelomeningocele, a húgyhólyagot és vesét érintő malformációkat és anus atresiát láthatunk (4, 5).

Multiplex megjelenésű haemangiómák esetén szűrő képalkotó vizsgálatokkal kell kizárni, illetve igazolni a parenchymás belső szervek (máj, lép) lehetséges haemangiómáit, és az intracranialis lokalizációjú haemangiómákat. Emellett ki kell zárni az esetleges fent említett társuló fejlődési rendellenességeket is.

A jóindulatú érdaganatok már csecsemőkorban is számos esetben súlyos kozmetikai problémát jelentenek, emellett egyes lokalizációkban szerveket komprimálhatnak. Elsősorban ezen esetekben fontos egy gyors és kevés mellékhatással bíró terápia megválasztása. Az elmúlt évekig a szisztémás szteroid terápia bizonyult leghatásosabbnak, illetve ez volt a leggyakrabban elérhető lehetséges kezelés a számos ismert mellékhatása ellenére is. Az anti-angiogén hatású vincristine, cyclophosphami-

de és interferon alfa-2a egyes esetekben szintén szerepet kapott a kezelésben. A fenti gyógyszeres terápiák mellett lehetőség van egyéb kiegészítő kezelések alkalmazására is. Bizonyos jól hozzáférhető lokalizációkban, (elsősorban végtagok) ép felszínű haemangiómák esetében alkalmazható a kompressziós kezelés. A késői regressziós vagy nyugalmi fázisban, kisebb kiterjedésű kapillaris haemangiómák esetében jó eredmények érhetők el lézerkezeléssel is.

A 2008 óta ismert és sikerrel alkalmazott nem szelektív béta-blokkoló terápia csecsemőkori haemangiómák esetében egyelőre csak „off label” indikációban adható. Ezért minden egyes esetben az Országos Gyógyszerészeti Intéztől kért egyedi engedély után került a terápia bevezetésre.

A béta-blokkoló gyógyszereket az 1950-es évek végén fedezték fel. Szerkezetüket N-alkil-oxi-propanol-amin lánc alkotja. Egyik csoportjuk a nem szelektív béta-blokkolók, melyek mind a β_1 - és β_2 -receptorokra hatással vannak, másik csoportba a szelektív, csak a β_1 -receptorokra ható gyógyszerek tartoznak. β_1 -receptor található a szívizomban, a vesék juxtaglomeruláris apparátusában, míg β_2 -receptorokat az erek falában, bronchusok és az uterus simaizmaiban találhatunk. A β_2 -receptor hatás vasodilatációt, gátlása vasonstrictiót idéz elő. Ez utóbbi hatás lehet felelős a gyorsan bekövetkező színbeli változásért (halványodás). A propranolol által előidézett VEGF és β FGF gének expressziójának csökkenése, illetve az ér endothelsejtjeire gyakorolt apoptotikus hatása áll feltételezhetően a haemangioma további tartós méretbeli csökkenésének a hátterében.

Lehetséges mellékhatásai közül a hypotonia, bradycardia, bronchusconstrictio, hypoglikæmia, fáradtság emelendő ki. Ennek megfelelően alkalmazása kontraindikált asthma bronchialisban, labilis diabetesben, hypotóniában, nagyfokú bradycardiában, atrioventricularis blokkban. A gyógyszer a májban metabolizálódik, veséken keresztül választódik ki, így veleszületett májbetegségekben az adása szintén kontraindikált.

A propranolol 11 esetben történő alkalmazása során 2 esetben lehetett megfigyelni mellékhatásként bradycardiát, mely a gyógyszer fentiekben részletezett dózisának csök-

kentése mellett normalizálódott. Más mellékhatást az alkalmazás során nem lehetett detektálni.

A fenti eredmények alapján az eddigi munkacsoportok – beleértve intézményünket is – kevés mellékhatással bíróról, megfelelően kontrollálva biztonságos, eredményes kezelésnek tartja a propranolol terápiaát, amely kiváló alternatívát jelent a rapidan progresszív haemangiómák kezelésében. A megfelelő terápiás tartomány meghatározása, a mellékhatások teljes körű rögzítése, illetve összehasonlító tanulmányok, amelyek a kezelés nélküli progresszió folyamatát, illetve a szteroid kezeléssel történő összehasonlítását célozzák, a jövőben szükségesek.

IRODALOM

1. *Amir J. és mtsai:* Strawberry hemangioma in preterm infants. *Ped Derm.* (1986) 3(4), 331-332.
2. *Berg J. N. és mtsai:* Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Path* (2001) 54, 249-252.
3. *Bonifazi E. és mtsai:* Propranolol in rapidly growing haemangiomas. *Eur J Ped Derm* (2008) 18, 185-192.
4. *Frieden I. J. és mtsai:* PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* (1996) 32(3), 307-311.
5. *Girard C. és mtsai:* PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol.* (2006) 142(7), 884-888.
6. *Haggstrom A. N. és mtsai:* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* (2007) 150(3), 291-294.
7. *Leaute-Labreze C. és mtsai:* A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* (2008) 358(24), 2649-2651.
8. *Lomenick J. P és mtsai:* Growth, bone mineral accretion, and adrenal function in glucocorticoid-treated infants with haemangiomas. A retrospective study. *Ped Derm* (2008) 23, 169-174.
9. *Mulliken J. B. és mtsai:* Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* (1982) 69(3), 412-422.
10. *Ritter M. R. és mtsai:* Myeloid cells in infantile hemangioma. *Am J Pathol.* (2006) 168(2), 621-628.
11. *Takahashi K és mtsai:* Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* (1994) 93(6), 2357-2364.

Érkezett: 2010. I. 6.

Közlésre elfogadva: 2010. III. 31.

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

Súlyos psoriasisos beteg tartós infliximab kezelése*

Long term infliximab treatment of a patient with severe psoriasis

HOLLÓ PÉTER DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

Az elmúlt évtized alapvető változást hozott a psoriasis kezelésében. A ma alkalmazott biológiai válaszmodosító kezelések révén reális céllá vált a súlyos psoriasisos betegek esetében is a tünetmentesség elérése, és hosszútávú fenntartása. A szerző egy 57 éves psoriasis miatt tartósan infliximabbal kezelt beteg esetének ismertetésén keresztül mutatja be a komplikált psoriasisos esetek kezelésének szempontjait, és szemlélteti a hosszútávú betegségkontroll elérésének lehetőségét. Irodalmi adatok alapján áttekinti az infliximab hosszútávú alkalmazásának biztonságosságát szempontjait.

The last decade resulted basic changes in the treatment of psoriasis. Using the novel biologic response modifier drugs getting symptomfree and long-term disease control became realistic target even in cases of severe psoriasis. Through the case of a 57-year-old psoriatic male patient on long-term infliximab therapy author is showing the aspects of treating severe psoriatic patients, and presents a successful long-term disease control. Based on literature data discusses the safety profile of long-term biologic treatment.

Kulcsszavak:
psoriasis - infliximab - hosszútávú
betegségkontroll

Key words:
psoriasis - infliximab - long-term disease
control

Ma már jól ismert tény, hogy az immunrendszer által mediált kórképek, így a psoriasis bőr és ízületi tüneteinek kialakulásához vezető immunpatológiai mechanizmusok egyik központi szereplője a TNF α , mely az új terápiás beavatkozások, a biológiai válaszmodosító kezelések eddig legfontosabb célpontja egyben (1, 2, 3).

Az infliximab egy monoklonális immunoglobulin, mely specifikusan kötődik a humán TNF α -hoz, a szolubilis mono- illetve trimerhez és a sejtfelszínen expresszálódó transzmembrán formához egyaránt, így a sejtfelszínen keresztbekötéseket is képezhet. Ennek révén igen hatásosan fejt ki hatását a TNF α által közvetített immunfolyamatok gátlásában. 2005 óta van törzskönyvezve Európában a középsúlyos és súlyos psoriasisos felnőttek kezelésére. A kezelés indukciós szakát követően, megfelelő terápiás válasz esetén a betegek hosszú távon kezelés alá kerülnek. A betegek körültekintő kiválasztásával, a kezelés előtti és kezelés alatti betegkövetés során szükséges vizsgálati séma szem előtt tartásával számos olyan betegnél érhető el hosszú távú tünetmentesség és az életminőség nagyfokú javulása, akiknél a biológiai szerek korát megelőző hagyományos szerekkel nem volt esély jelentős változás elérésére (4, 5, 6).

Esetismertetésünk során egy infliximabbal kezelt beteg kapcsán szemléltetjük a hosszú távú TNFalfa gátló kezelés hatásosságát.

Esetismertetés

57 éves férfi psoriasis 1975 óta ismert. Ízületi panaszai 1989 óta egyre súlyosabb formában jelentkeztek, kétoldali combfej necrosis alakult ki. TEP műtét elvégzése vált volna indokolttá, de azt a bőrállapot miatt nem volt lehetséges elvégezni. Ezen időszak alatt először 0,5 mg/tskg acitretin majd később 12,5 mg/hét dózisu methotrexát kezelésben részesült, azonban mindkét szer hatástalanság miatt elhagyásra került. Ezt követően 10 évig nem járt szakorvosnál, mind bőrállapota, mind ízületi tünete fokozatosan progrediáltak.

Bőrgyógyászati státusz: testszerte nagy felületen konfluáló, kifejezetten erythemás, hámló plakkok, erythrodermába hajló állapot. PASI: 28.6 DLQI:28

Rheumatológiai státusz: Térd és könyökízületek kifejezetten duzzadtak, fájdalmasak, extrém mértékű ízületi deformitás kéz, boka, lábízületekben. Nagyfokú mozgáskorlátozottság.

Biológiai kezelés feltétlenül indokolt. BASDAI:62.6, DAS28: 6.2, BASFI:58.6

Kezelés, kórlefolyás:

2007. januárban Remicade kúrát kezdtünk. Egy alkalommal 2008-ban 4 hónapig megszakadt a kezelés, ez alatt kismértékű romlás következett be, folytatva ismét teljesen tünetmentes lett. 19 Remicade infúzió van túl. A kezelésnek szövődményét eddig nem észleltük. 2007 május óta fájdalomcsillapítót nem szed. Jelenleg is tünetmentes. Ízületi panaszai nincsenek (1-6 ábra).

PASI: 0 DLQI:3

BASDAI: 26.4, DAS28:1.8, BASFI: 22.4

* Szponzorált közlemény



1. ábra

Kiterjedt bőrtünetek az arcon és a hajás fejbőrön kezelés előtt



2. ábra

3 év Infliximab kezelés után is tünetmentes arc és hajás fejbőr

Megbeszélés

A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. A ma használatos biológiai válaszmódosító szerek alkalmazásának határt leggyakrabban infekciók fellépése, esetleges mellékhatások jelentkezése vagy hatásvesztés szabhat. A hagyományos szisztémás antipszoriátiás kezelések során első sorban a toxikus mellékhatások képezték a gátját az elhúzódó, éveken át tartó kezeléseknek. A TNF α gátló biológiai válaszmódosító kezeléseknel ilyen mellékhatásokkal nem kell számolni (7, 8, 9, 10).

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

Tartósan elhúzódó, akár több éves infliximab kezelés alatt számos olyan ok léphet fel, mely az infliximab hatásossága ellenére a kezelés megszakítását indokolhatja időszakosan vagy akár véglegesen. Igen lényeges a betegek megfelelő kivizsgálása a kezelés megkezdése előtt különös tekintettel a látens fertőzésekre. A tuberkulózis



3. ábra

Kiterjedt bőr és aktív ízületi tünetek a kezeken, súlyos deformáló arthritisz

mellett egyéb lappangó infekciók, góccok aktivizálódásának lehetőségével is számolni kell. A beteg nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Egyéb akut fertőzések esetében, hasonlóan más immunosuppresszív kezelésekhez, azok súlyosabb lezajlása valószínű. A kezelés alatt fellépő infekciók esetén a kezelést meg kell szakítani, azon-



4. ábra

3 éve tünetmentes bőr, az aktív ízületi gyulladás megszűnt az infliximab kezelés hatására



5. ábra

Konfluáló tünetek a lábakon kezelés előtt

ban annak gyógyulása után a kezelés folytatható. Ugyancsak a kezelés megszakítása javasolt sebészeti beavatkozások esetén a teljes gyógyulásig. Kezelés mellett kialakuló terhesség esetén a terápia megszakítása a lactatio befejezéséig indokolt. Elölt kórokozót tartalmazó vakcinát kaphatnak a betegek, élő attenuált kórokozókkal történő vakcináció a biológiai kezelés mellett nem végezhető. Ilyen esetben a kezelést szintén javasolt megszakí-



6. ábra

Tünetmentes állapot elhúzódó infliximab kezelés mellett

tani. Hám eredetű bőrdaganatok kialakulása esetén a gyógyulásig szintén javasolt a kezelés időszakos szüneteltetése. Enyhe infúziós reakciót követően a kezelés folytatható, azonban hyperszenzitivitási reakciót követően a kezelést végleg meg kell szakítani. Malignus daganat – lymphoma, melanoma, egyéb rosszindulatú daganat – kialakulása a kezelés végleges megszakítását indokolja (14).

Mindezen javaslatok figyelembe vételével a megfelelően kivizsgált és a beválasztási kritériumoknak (súlyosság, megelőző hagyományos antipszoriátikus szerek) megfelelő betegek tartós infliximab kezelése biztonsággal végezhető.

IRODALOM

1. *Lebwohl M.*: Psoriasis Lancet (2003) 361, 1197-204
2. *Kimball A. B.*: National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol, (2008) 58, 1031-42. old.
3. *Loves M. A.*: Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature, (2007) 445, 866-73.
4. *Aratijo E. P., De Souza C. T., Ueno M., Cintra D. E., Bertolo M. B., Carvalheira J. B., Saad M. J., Velloso L. A.*: Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. Endocrinology. (2007) 148(12), 5991-7. Epub 2007 Aug 30.

5. *Driessen R. J., Boezeman J. B., van de Kerkhof P. C., de Jong E. M.*: Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome *Br J Dermatol.* (2009) *160*(3), 670-5. Epub 2008 Jan 28.
6. *Thaci D.*: Long-term data in the treatment of psoriasis *Br J Dermatol.* (2008) *159*, Suppl 2:18-24. Review.
7. *Menter A.*: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* (2008) *58*, 826-50.
8. *Sterry W., Barker J., Boehncke W. H.*: Biological therapies in the systemic management of psoriasis *Int. Consensus Conference.* *Br J Dermatol* (2004) *151* (suppl 69), 3-17.
9. *Newland M. R., Weinstein A., Kerdel F.*: Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* (2002) *41*, 449-52.
10. *Benoit S., Toksoy A., Brocker E. B.*: Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression *Br J Dermatol* (2004) *150*, 1009-12.
11. *Woolacott N. F., Kadjeshari Z. C.*: Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review *Clin Exp Rheumatol.* (2006) *24*(5), 587-93.
12. *Callen, J. P.*: Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents *Semin Cutan Med;* (2007) *26*, 6-14.
13. *Patel R. V., Clark L. N., Lebwohl M., Weinberg J. M.*: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol.* (2009) Apr 1. [Epub ahead of print]
14. *Reich K., Griffith C., Barker J. és mtsai.*: Recommendations for the Long-Term Treatment of Psoriasis with Infliximab: A Dermatology Expert Club Consensus Dermatology (2008) *217*, 268-275.

**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

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

A köröm psoriasis kezelése infliximabbal*

Use of infliximab for the treatment of nail psoriasis

WIKONKÁL NORBERT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A biológiai terápiás szerek elterjedésével olyan korábban igen nehezen kezelhető psoriasisos eltérések, mint a köröm psoriasis is sikeresen tünetmentesíthetők. Ezen áttekintéssel a köröm psoriasis új szemléletének ismertetése mellett az infliximab kezelés során a köröm psoriasisban elért eredményeket tárgyaljuk.

Kulcsszavak:

köröm - psoriasis - infliximab, áttekintés

SUMMARY

The use of biologics opened an era of success in the therapy of those hard-to-treat cases such as nail psoriasis. Here we provide an overview on the novel view of nail psoriasis and the therapeutic effect of infliximab on psoriatic involvement of the nails.

Key words:

nail - psoriasis - infliximab, review

A köröm felépítése miatt speciális kapcsolatban van a bőrrel és az ujjvégeken lévő csonttal és ízülettel. Korábban a körmöt csupán a bőr függelék szervének tekintették, ami érthető, hiszen fejlődéstanilag a bőrből származik (1). Újabb vizsgálati adatok szerint azonban mind a szövettani, mind mikroanatómiai viszonyok elemzése azt igazolja, hogy a köröm a vázizomrendszer funkcionális része. Kimutatható, hogy funkcionális kapcsolat áll fenn a disztális ujjperc és a disztális és a középső ujjperc közötti ízület (DIP) valamint a köröm között (2).

A körömpsoriasis előfordulása

Ha elfogadjuk az adatokat, hogy a régi 15 tagú Európai Unióban mintegy 5,1 millió psoriasisos beteg (3), míg az USA-ban közel 7 millió beteg található (4), és a psoriasisos betegek 15%–50%-ánál van jelen körömérintettség(5), akkor látható, hogy a probléma kiemelt jelentőségű igen sok páciens számára. A fenti 15-50%-os adat mellett egyes szerzők korábban akár 80%-os érintettséget (6), illetve a betegség egész élet során való viselkedését nézve 90%-os érintettséget vélelmeztek (5). Ezen igen magas számokhoz képest azon psoriasisos betegek aránya, akiknek csak körömtüneteik – vannak bőrtünetek nélkül – 1-5%-ra tehető (7).

Kiemelendő, hogy a psoriasisos arthropathiában szenvedők kb. 80%-ánál észlelhető egyidejű körömérintettség(8).

Hasonlóan természetesen a bőr érintettséghez, a körömtünetek súlyossága is széles skálán mozoghat, így ennek objektivizálása, egy jól követhető mérőszám megalkotása

vált időszerűvé. Számos kezdeményezés közül végül a NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) (9) érték terjedt el a gyakorlatban.

A NAPSI érték

A körömtünetek értékelése a PASI kiszámításához képest sem bonyolult, bár a gyakorlatban lényegesen kevésbé elterjedt. Előnyös, hogy megfelelő minőségű fotodokumentáció esetén könnyen elvégezhető a számítás utólag, a páciens távozása után is. A NAPSI értéket olyan módon határozzuk meg, hogy a mátrix és a körömágy, a köröm kialakulása szempontjából meghatározó két anatómiai régió érintettségére jellegzetes elváltozásokat keressük. A lehetséges elváltozások jellegzetes morfológiával bírnak, az 1. táblázatban tüntettük fel a vizsgálat során felismerhető morfológiai eltéréseket.

Köröm matrix psoriasis

- Felszíni lyuggatottság – pitting
- Leukonychia
- Körömlemez morzsalékonyság
- Lunula vörös foltjai

Körömágy psoriasis

- Onycholysis
- Olajcsepp tünet
- Körömágy hyperkeratosis
- Szálka bevezése

1. táblázat

A köröm psoriasisos tüneteinek formái

* Szponzorált közlemény

A vizsgálat a köröm lemezének négy részre osztását követően egy-egy kvadráns elemzésével történik. Minden kvadránsban keressük az eltéréseket, ha csak matrix, vagy csak körömágyi eredetű elváltozást észlelünk, akkor 1, ha mindkettőt, akkor 2 pontot adunk, tehát mind a négy kvadráns vizsgálata esetén egy köröm esetében a maximális pontszám 8 lehet. A vizsgálat szorítkozhat a 10 kézkörömrre, de emellett a 10 láb köröm értékelését is végezhetjük.

Aluldiagnosztizált arthropathia psoriatica

Reich 2009-es közleménye hívta fel a figyelmet a pikkelysömörhöz társuló arthropathia aluldiagnosztizált jellegére. Ezen multicentrikus vizsgálat során 48 centrumban összesen 1511 plakk psoriasis miatt kezelt páciens vizsgáltak Németországban (10). A páciensek mind gondosan dokumentált PASI és DLQI értékekkel álltak plakk psoriasis diagnózisával kezelés alatt. A vizsgálatot ezen betegeknek az ízületekre kiterjesztve kiderült, hogy az esetek 20,6%-ánál volt arthropathia is észlelhető, és meglepő módon az esetek 85%-ában ez újonnan került felismerésre. Az ezt követő reumatológiai vizsgálat során az így észlelt betegek 95%-ában a szakorvos is gyulladt, fájdalmas, duzzadt ízületeket észlelt. 41%-ban DIP ízületet érintett a folyamat, 23,7%-ban dactylitis volt észlelhető. A cikk tehát igen magas arányban találta egyidejű psoriasisos arthropathia fennállását a bőrgyógyászok által kezelt psoriasisos betegek között, ami ilyen irányú fokozottabb odafigyelés szükségességét veti fel.

A köröm érintettség jelentősége psoriasisban

A páciensek számára nem közömbös hogy az arthropathia mikor kerül felismerésre, hiszen – szemben a bőrtünetekkel – az ízületi gyulladás szanálódása után nem alakul ki tökéletes restitúció. Ismert, hogy a psoriasisos bőrtünetek az esetek háromnegyedében előbb jelennek meg, mint az arthropathia (11), így a bőrgyógyászok felelőssége kiemelt a páciens ízületi tüneteinek felismerése és kezelése szempontjából is. A fentiek ismeretében tehát érhető, hogy amikor pikkelysömörös beteg kezeléséről döntünk, a bőrtünetek mellett vizsgálnunk kell az ízületi érintettség meglétét vagy hiányát, illetve különös gondossággal kell a köröm érintettséget vizsgálnunk. Mivel a bőrtünetek után az ízületi érintettség megjelenése akár 10 évet is késhet, így a köröm vizsgálata felértékelődik. A kifejezett köröm érintettséget olyan jelzőrendszerként értékeljük, amely azt mutatja, hogy a gyulladásos folyamatokat az alkalmazott kezelés nem tartja teljes fék alatt, így az ízületi gyulladás progressziója várható (12). Az észlelhető ízületi eltérések mellett további kiemelt jelentőséggel bír az ín tapadási pontjának gyulladása, az enthesitis megléte, amely szubjektív panaszokat okoz leginkább. Közlemények szerint entesishez gyakrabban társul köröm érintettség, illetve ezen két tényező fennállása esetén sokkal korábban indul kéz kisízületeire lokalizálódó arthritis (2).

A bőrgyógyászati vizsgálat során tehát a körömtünetek vizsgálatával a manifeszt ízületi panaszok előtt van lehetőségünk kezdődő arthritis felismerésére, így bár bőrgyógyászként nyilvánvalóan elsődleges a bőr tünetmentesítése, a terápiás választást nagyban kell a köröm érintettségének befolyásolnia.

Fentiek alapján érthető, hogy a köröm psoriasis mint döntési tényező került be a páciens ellátási algoritmusába.

A körömtünetek kezelés psoriasisban

A psoriasisos beteg kezelésénél egy másik aspektusból is speciális jelentőséggel bír a köröm tünetek megléte. A fentiekben vázolt ízületi gyulladást jelző jellege mellett nagyon jelentős az életminőségre gyakorolt hatása is. A DLQI felvételénél a kérdések jelentős részében rosszabb válaszokat kapunk kifejezett köröm érintettség mellett, ami szintén a kezelés ilyen irányú kiterjesztésére kell sarkallja a szakorvost. A köröm psoriasis kezelési lehetőségei a biológiai terápiás éra előtt nagyon korlátozottak voltak. A 2. táblázatban ábrázoltuk az elméleti lehetséges terápiás megközelítéseket, amelyek eredményessége és a fájdalom kezelésének pácienssel való elfogadtatásának lehetősége esetenként igen korlátozott volt. Fontos felismerni, hogy a köröm érintettség javulásának dinamikája bőrtünetektől jelentősen lassabban jelentkezik, ami a kényelmetlenség mellett szintén a rosszabb együttműködési készség irányába hat. A lokális kezelés nehézségét pusztán a megfelelő penetráció hiánya, a hatóanyag bejuttatásának korlátozott jellege önmagában fokozza. A körömtünetek javítására a lokális alkalmazott kortikoszteroid, D-vitamin analóg készítmények emiatt szerény hatásfokkal bírnak. A fototerápiával és radioterápiával elérhető javulás sem jelent az esetek jelentős részében megfelelő szintet. Egyéb lehetőségekként leírják tazarotene, 5-fluorouracil, calcipotriol és dithranol hatékonyságát is (8), de kevés adat származik jól dokumentált klinikai vizsgálatokból, inkább anekdotikus eredményekre támaszkodhatunk (5). A köröm intrafokális szteroid injekciós kezelése a fentiekkel szemben sokkal hatékonyabb, de igen fájdalmas, amellyel technikailag is nehezen kivitelezhető módja.

Helyi kezelés

- ⇨ Kortikoszteroidok (önmagukban v. szalicilsavval)
- ⇨ D-vitamin analógok
- ⇨ Tazarotene
- ⇨ 5-fluorouracil
- ⇨ Calcipotriol
- ⇨ Dithranol

Intrafokális injekciók

- ⇨ kortikoszteroidok

Fototerápia

- ⇨ PUVA terápia

Radioterápia

Szisztémás kezelés

- ⇨ cyclosporin A
- ⇨ acitretin
- ⇨ nimesulid
- Szisztémás biológiai terápia
- ⇨ infliximab

2. táblázat

Bizonyítékokon alapuló kezelési lehetőségek köröm psoriasisban



1. ábra

(A) Kezelés előtt NAPSI: 72 (B) Kezelés során elért javulás: NAPSI: 20

A hagyományos szisztémás terápiák esetenként hatékonyak a körömtünetekre is, azonban a toxicitásuk és potenciális mellékhatásaik jelentős volta miatt nem alkalmazzuk őket olyan esetekben, amikor a körömérintettség dominálja a klinikai képet (13).

A biológia terápia hatása a köröm psoriasisra

A biológiai terápia elterjedésével nyilvánvalóvá váltak annak előnyei a körömtünetekre is. Itt is megfigyelhető, hogy amíg általában a biológiai terápia bőr tünetekre gyakorolt haszna már a kezelés 12-14. hetére nyilvánvalóvá válik, addig a köröm érintettség javulásához legalább 24 hét szükséges. Ezzel együtt, ahogy a bőrtüneteknél a PASI 90 könnyebben elérhető, ma már a körömök esetén is a teljes feltisztulást, a NAPSI 0 elérését tűzhetjük ki célként. Az EXPRESS vizsgálat tűzte ki célként a Remicade körömérintettségére gyakorolt hatásának részletes vizsgálatát(14). A vizsgálat kiterjesztett volt, az 50 hetes, fázis III, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatba összesen 373 páciens került bevonásra. A study során az igazolódott, hogy az infliximab igen hatékonyan javította a bőrtünetek mellett a körömtüneteket is. A NAPSI érték átlagos javulása 24 hét alatt 56,3%-os volt, és az egyéb más vizsgálatban használt biológiai terápiás szerekhez képest itt esetenként teljes feltisztulást lehetett észlelni a vizsgált körömöknek a páciensek közel felénél.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a Remicade nagy hatékonysággal alkalmazható nem csak a bőrtünetek, hanem a köröm érintettség kezelése esetén is. A többi biológiai terápiás szerrel összehasonlítva az figyelhető meg, hogy az infliximab gyors és jelentős javulást eredményez a köröm psoriasis különböző típusainál ezzel felülmúlja az egyéb anti-TNF szerek által elérhető terápiás effektust. Saját tapasztalatunkban is azt észleljük, hogy a pácienseinknél igen jelentős javulást, esetenként teljes feltisztulást tudunk elérni infliximab használatával (1. ábra). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy amennyiben a páciens bőrtünetei kellően súlyosak és az előzetes kezelések sikertelenségei ezt szükségessé teszik, a biológiai

terápia rendkívül hatékony választás a páciensek tünetmentesítésére nem csak a bőrtünetek, de a köröm esetén is. A bőrgyógyász felelőssége a psoriasisához társuló arthropathiás panaszok felismerésére igen nagy, hiszen sokáig a páciens a panaszával nem fordul reumatológushoz, nekünk kell a vizitek során erre figyelniük és szükség esetén reumatológiai konzultációt kezdeményeznünk. A köröm súlyos psoriasisos érintettsége olyan komoly figyelemfelhívó jel, amelyet észlelnünk kell a későbbi deformitások kivédésére. Jelentős köröm psoriasisos esetekben az egyes anti-TNF biológiai terápiás készítmények közötti választáskor a körömmre gyakorolt kedvező hatást döntési tényezőként is célszerű figyelembe venni.

IRODALOM

1. Baran, R., and Dawber, R. P. R.: Baran and Dawber's diseases of the nails and their management. 3rd ed. 2001, Malden, MA: Blackwell Science, viii, 644 p.
2. McGonagle D., Tan A. L. and Benjamin M.: The nail as a musculoskeletal appendage—implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*, (2009) 218, 97-102.
3. Christophers, E.: Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*, (2001) 26, 314-20.
4. AAD. 2009 [cited 2009 March 17]; Available from: <http://www.skincarephysicians.com/psoriasisnet/FAQs.html>.
5. Jiaravuthisan, M.M., és mtsai.: Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*, (2007) 57, 1-27.
6. de Jong, E.M., és mtsai.: Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*, (1996) 193, 300-3.
7. Van Laborde, S., Scher, R. K.: Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata, and onychomycosis. A review of the literature. *Dermatol Clin*, (2000) 18, 37-46.
8. Lawry, M.: Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther*, (2007) 20, 60-7.
9. Rich, P., Scher, R. K.: Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, (2003) 49, 206-12.
10. Reich, K., és mtsai.: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, (2009) 160, 1040-7.

11. *Mease, P. J.*: Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*, (2002) *61*, 298-304.
12. *Gladman, D. D. et al.*: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*, (2005) *64 Suppl 2*.
13. *Noiles, K., Vender, R.*: Nail psoriasis and biologics. *J Cutan Med Surg*, (2009) *13*, 1-5.
14. *Rich, P. et al.*: Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*, (2008) *58*, 224-31.

In memoriam Dr. Jámbor Klára



Dr. Jámbor Klára 1951. szeptember 20-án született Nagykanizsán .

Iskoláit Nagykanizsán, az Orvostudományi Egyetemet Péccsett végezte.

1976-ban kötött házasságot Kondor Lászlóval.

1979-ben szerzett bőr-nemibetegségek és kozmetológiából szakvizsgát.

1980-tól a Nagykanizsai Bőr- és Nemibeteg Gondozóban dolgozott, 1994-től gondozó vezetőként.

1981-ben született meg Attila nevű gyermeke.

Bőrgyógyászati tevékenységét lelkiismeretesen és mértetlen szerénységgel végezte.

Az országos, illetve megyei-városi szakmai rendezvényeknek állandó résztvevője volt.

Sokat olvasott, irodalmi műveltsége és humorérzéke kiemelkedő volt.

2010. január 9-én serológiai igazolt H1N1 vírus okozta, kétoldali tüdőgyulladásban elhunyt.

Emlékét örökre megőrizzük.

Dr. Papp Malvina Erika
Zalaegerszeg, BNG főorvos

KÖNYVISMERTETÉS

J. Bogousslavsky, M. G. Hennerici:
NEUROLOGICAL DISORDERS IN FAMOUS ARTISTS – PART 2
FRONTIERS OF NEUROLOGY AND NEUROSCIENCEVOL. 22
 S. Karger AG, Basel 2010
 ISBN 978-3-8055-8265-0

J. Bogoussavsky, és M. G. Hennerici neurológusok szerkesztette kiváló tanulmányosorozat, amely bár tankönyv, egyben szórakoztató irodalom is, a fogalom legjobb értelmében.

A 60 fekete-fehér, 23 színes ábrával, és 6 táblázattal tarkított könyv a legnagyobb művészek, irodalmárok, zenészek kreativitása mögött kívánja megkeresni azokat az agyi diszfunkciókat, amelyek újabb és újabb művek megszületésére sarkallták az alkotót.

A könyv híres festők, írók, költők, zenészek, és filozófusok neurológiai zavarait (stroke, meningitis, Tourette szindróma vagy neurosyphilis) mutatja be ill., hogy ezek milyen befolyással bírtak alkotói munkájukra, kreativitásukra.

Mozart, Baudelaire, de Kooning, Proust, Heine, von Billow, Reuterswrd, Corinth, Füssli, Fellini, Visconti külön-külön fejezetekben tárgyalt élete és munkássága mind megdöbbentő példa arra, hogyan képes egy ember kreativitását befolyásolni, akár negatív akár pozitív irányban egy-egy neurológiai betegség.

Természetesen található magyar vonatkozás is, *Henrich Heine* kezelőorvosai között, egy akkor Párizsban praktizáló felkapott orvos *Gruby David* személyében, aki már csak a neurosyphilis tüneteinek kezelését végezhetette, páciense nagy megelégedettségére.

Pónyai Katinka dr.

J. Buckingham, K. H. Baggaley, A. D. Roberts, L. F. Szabó:
DICTIONARY OF ALKALOIDS
 Second edition, with CD-ROM
 CRC-Press Taylor & Francis Group 2010-02-18
 ISBN 978-1-4200-7769-8

Az alkaloida tartalmú növények ősidők óta szolgálják az emberiséget. A gyógynövények kereskedelmi tranzakcióit megőrkítő legrégebbi írásos feljegyzések alkaloid tartalmú növényeket említenek. Népcsoportok szerte a világon, évezredekden keresztül a helyileg hozzáférhető növényi kivonatokkal történő kísérletezésekkel fedezték fel, a vadászathoz, ételek ízesítéséhez, betegségek gyógyításához, fájdalom csillapításhoz felhasználható növényi anyagokat. Ezek az ismeretek e népcsoportok túléléséhez is hozzájárultak. Ugyanez a folyamat, sok növényt is megismert, melyeket viszont a toxikus hatású alkaloida tartalmuk miatt ajánlott volt el kerülni. Ezen tapasztalati adatok a mai napig fennmaradt szóbeli és írásos feljegyzései, melyek a klinikai ellátás és a jelenlegi gyógyszerkutatás alapját képezik.

A növényi alkaloidák modern kutatása, a növényi anyagok feldolgozásával 19. sz. elején indult el (pl. ópium, ipecacuana, belladonna stb.). További vizsgálatok a növények izolátumainak strukturális vonatkozásait tárták fel megalapozva a heterociklikus kémia új területét. A spektroszkópos és kromatográfiai technikákban történő előrelépések ered-

ményeként, lehetőség adódott a növényi alkaloidák pontos sztereokémiai szerkezetének megismerésére, lehetővé téve további következtetések kialakítását a biológiai hatásmechanismusok bizonyítására és feltekerésére, melyek lehetővé tették a szintetikus előállítását is.

Fenti kutatás sorozat eredményeként számos alkaloida került, komoly terápiás eredményekhez vezetve a gyógyszerészeti arzenál komponensévé a klinikai alkalmazásban. Az alkaloidák a mindennapi élet alapvető komponenseként is megtalálhatók pl. koffein, kaptain, nikotin, teobromin, adreanalin, dopamin, szerotonin stb.

Az alkaloidák hatalmas és hatékony biológiai erőt képviselnek ezek lehetnek gyógyító hatásúak mint pl. az ergot alkaloidák, morfin, atropin ill. más esetekben feltétlen elkerülendő toxikus anyagok. Ugyanakkor az alkaloidáknak „sötét” oldala is ismert, a függőség kiváltotta komoly szociális-társadalmi konfliktusokkal (morfin, kokain, nikotin).

Az elmúlt évtizedek vizsgálatai alapján úgy tűnik, hogy a növényeken kívül majdnem minden organizmus pl. rovarok, hüllők, madarak, gombák, baktériumok, tengeri élőlények továbbá az emlősök is (beleértve az embereket) mind állítanak elő alkaloidákat. A kémiai vizsgálatok alapján kiderült hogy a növényi, a gombák és a tengeri alkaloidák szerkezeti diverzitásában nincs átfedés, közülük mindegyik egy kémiai világ önmagában.

Az alkaloidák lenyűgözően csodálatos komplexitása és diverzitása az embert körülvevő természet integrált és alapvető aspektusát képezik, mellyel életben maradás érdekében együtt kell élni és működni.

A növényi alkaloidák részletes adatbázisát nyújtó 2290 oldalas kiadvány bevezető fejezetei a könyv (és a CD) használatára adnak instrukciókat. A szerzők továbbá az alkaloidák definícióját, bioszintetikus megközelítését, a nomenklátúra osztályozás szempontjait, az irodalmi hivatkozások felhasználási lehetőségeit, valamint az összetevők kémiai klasszifikációjának szempontjait elemzik. További fejezetek az alkaloidák adatait részletezik, irodalmi hivatkozásaik naprakészek.

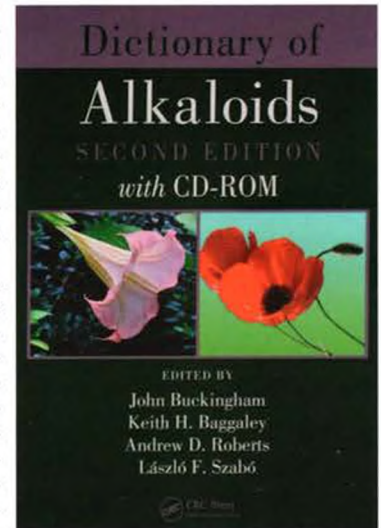
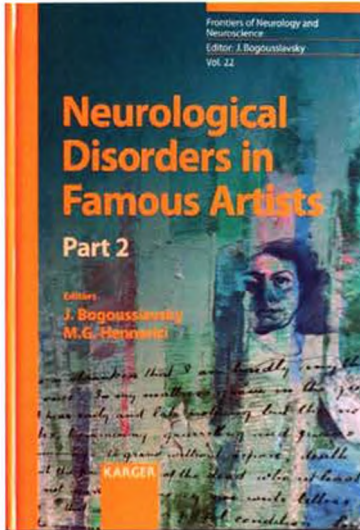
Bőrgyógyász szemszögből informatív adatokhoz lehet jutni, számos hatásában mellékhatásában ismert alkaloidairól így többek között a szteroid alkaloidák, a nikotinsav derivált alkaloidák, az isoquinolonok, colhicin, valamint az allergiás mellékhatásairól is ismert sesquiterpen lacion, oxazonon és benzooxazonon alkaloidák, továbbá az imidasol alkaloidák (pilocarpin) vonatkozásában.

A könyv adatainak ismerete gyógynövény és gyógyszer mellékhatással jelentkező betegek orvosainak, toxikológusoknak, gyógyszerkutatóknak kézikönyvként ajánlott.

Temesvári Erzsébet dr.

Hans Suter:
PAUL KLEE AND HIS ILLNESS
 S. Karger AG, Basel 2010.
 ISBN 978-3-8055-9381-6

A műgyűjtő író, Hans Suter svájci bőrgyógyász professzor, a berni egyetem oktatója és díszdoktora feleségével együtt megrendezett, a XX. századi svájci művészek alkotásaiból álló tárlatát a publikum





Oberhofen am Thunersee-ben megtekintheti. Suter rajongását Klee iránt a következőképpen foglalja össze könyve zárszavában: „... Klee művészete misztikus, titokzatos és költői, mely mégis oly emberi”. Paul Klee 1940-ben, 60 évesen hunyt el egy akkor még pontosan nem meghatározott betegségben. A halál okaként myocarditist jelöltek meg. 10 évvel a festő halála után nevezték nevén a kórt, mely oly sok szenvedést okozott a művésznél: „...a nyálkahártyák kiszáradásával és a bőr sclerosisával járó szörnyű betegség támadta meg,

mely 5 év leforgása alatt a szívét is elérte, s a festő halálát okozta” – írja a monográfus Grohmann. A szerző korabeli dokumentumok alapján meglepő részletességgel rekonstruálta a festőóriás mindennapjait, betegségének lefolyását. Az ifjú Klee a rajzolás mellett kiválóan hegedült és a színészetet is kedvelte. 1935-ben kezdődött betegsége perzisztáló bronchitis, láz, pleuritis, állandó fáradékonyság, szívpanaszok formájában. Antibiotikum, megfelelő diagnosztikai módszerek és hatásos terapeutikumok híján theobromin-barbiturát származék kombinációját kapta, melytől morbilliform toxicoderma alakult ki, 3 hónapi ágynyugalomra ítélve a festőt. A későbbiekben is többször volt hőemelkedése, láza, dyspnoe panaszai, orvosi szívmegegyobbodást állapítottak meg. Bőrtüneteiről 1936-ból állnak rendelkezésre először adatok. A könyv szerzője általánosságban kiemeli, hogy Kaposi Mór „bécsi bőrgyógyász” adta a *facies sclerodermica* első, pontos leírását: „Ha az arc érintett, a vonások merevek, teljesen mozdatlanok, képtelenek bármely érzelm kifejezésére. Az arc márványból formált, mintha kőbe vésett volna, sem fájdalmat, sem örömet nem mutat.” Klee utolsó éveiben microstomiája miatt fogászati kezelést is csak sok nehézséggel kaphatott. Nyelési zavar, dyspnoe, dyskomfortézt okozó arci és nyaki bőrmerevség kínozza, emésztési zavarok, gyomorvérzés, fagyás és anaemia mellett. Mindez utódei, kortársai, illetve orvosi leleteinek birtokában volt megállapítható. Egy 1988-as *Lancet* cikkben L. Milling Pedersen és Permin Rubens, Renoir és Duffy reumatoid arthritisét, illetve Klee sclerodermáját toxikus nehézfém tartalmú festékalapanyagokkal hozta összefüggésbe. A Klee által kedvelt vörös és ibolyaszínű festékek mangán és kobalt tartalmának köszönhető. Művei elemzése során kiderült, hogy antimon, arzén, ólom, kadmium, króm, kobalt, réz, mangán, higany és ón tartalmú festékeket használt. Akkoriban a nedves ecsetvéget a festők gyakran a nyelvükkel érintették a szöveg, pontosabb kidolgozás érdekében. Emellett szerves oldószer expozíció (pl. terpentín, benzol), mint precipitáló faktor is szóba jöhet Klee esetében. Az olajfestékek hígítására használt oldószerek mellett Klee katonai szolgálata ideje alatt repülőgépek alkatrészeit festésével is foglalkozott évekig, protektív maszk nélkül. Mindezek szintén hozzájárulhattak a művész sclerosisának kialakulásához. A könyv szerzője számos fotót, portrét és a művész képeit vonultatja fel illusztrációként. Részletes jellemrajzot közöl Kleeről, beszámol orvosai feljegyzéseiről, a korabeli művészeti

élet jeles képviselőinek visszaemlékezéseiről, majd önálló véleményt alkot rekonstruálva a festő mindennapjait, érzéseit, gondolatvilágát. Suter könyve egy karizmatikus művész életének rejtelmeibe kalauzolja az olvasót, ébren tartva bennünk, orvosokban a szakmai perfekcionizmus mellett az együttérzés és a betegek iránti felelősségérzet fontosságát.

Ottó Iringó Ágnes dr.

Bradley F. Marple, Richard L. Mabry:

QUANTITATIVE SKIN TESTING FOR ALLERGY IDT and MQT

Thieme Medical Publishers, New York, Stuttgart, 2006
ISBN-13:978-1-58890-430-0

A fül-orr-gégész-allergológus szerzők kézikönyve elsősorban a szakmájukat érintő aeroallergének kiváltotta klinikai tünetek diagnosztikájának pontosítását tűzte ki célul.

Az aeroallergénekkel végzett in vivo tesztek standardizálását, a pontos diagnózis felállítására történő törekvés, a későbbi immunterápia dózisainak preventív beállítása, valamint az immunterápia mellékhatásainak kivédése tette szükségessé. Ezen gyakorlati céllal standardizálták az „intradermal dilutional testing (IDT)” és a „modified quantitative testing (MQT)” metodikáit. A rutin alkalmazású Prick tesztek elvégzése mellett az immunterápia dózisainak beállításához ezen allergének intracutan tesztelése további adatokat nyújt, mely a megfelelő allergén oldat koncentrációk beállítását biztosítja.

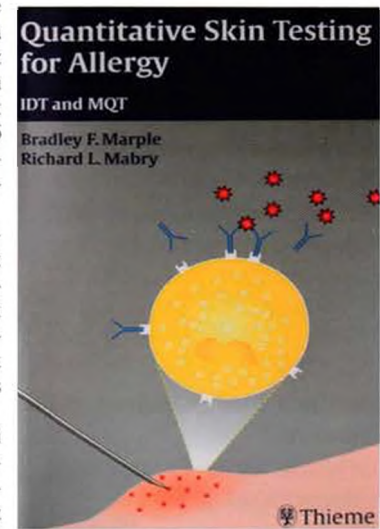
A 113 oldalas kézikönyv ezen metodikák pontos leírása mellett, számos gyakorlati tanácsot felsorolva, az aeroallergének immunterápiájának metodikai kérdéseit is részleteiben tárgyalja.

Önálló fejezet ismerteti meg az olvasót az immunterápia várható mellékhatásaival, elsősorban az anaphylaxia lehetőségeit részletezve. E fejezetben a mellékhatások kezelésében alkalmazandó terápiás megoldások ütemterve is megtalálható.

Az aeroallergén panelek csoportosítását az Egyesült Államok egyes államaira jellemző allergének szerint ismerhetjük meg.

A könyv a szerzői gárda nagy gyakorlati tapasztalatát tükrözve, elsősorban az aeroallergének allergiás tüneteinek fül-orr-gégészeti vonatkozásait tárgyalja, de a mindennapi gyakorlatra vonatkozó megszívlelendő tanácsai miatt, bátran ajánlható más szakmák aeroallergén tesztelést, és -immunterápiát végző allergológusainak is.

Temesvári Erzsébet dr.



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

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2010

MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció Továbbképző Napok

Helyszín: Budapest, Magyarország
Időpont: 2010. május 6-8.
Szervező: MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció,
Dr. Szalai Zsuzsanna PhD
Információ: Bagdi Károly,
Convention Budapest Kft,
kbagdi@convention.hu,
www.convention.hu

7th EADV Spring Symposium

Helyszín: Cavtat, Horvátország
Időpont: 2010. május 13-16.
Szervező: EADV
Információ: www.eadv.org

Magyar Dermatológiai Társulat és a Magánbőrgyógyászok Egyesületének X. Kozmetológiai Kongresszusa

Helyszín: Magyarország, Eger
Időpont: 2010. június 17-19.
Szervező: Chemol Travel Kft.
Információ: Prof. Dr. Remenyik Éva, DE OEC
Bőrklínika, dermatologia@dote.hu

Psoriasis 2010 „Congress of the Psoriasis International Network”

Helyszín: Párizs, Franciaország
Időpont: 2010. július 1-4.
Információ: www.pso2010.com

40th Annual ESDR Meeting

Helyszín: Helsinki, Finnország
Időpont: 2010. szeptember 8-11.
Szervező: ESDR
Információ: www.esdr.org

19th EADV Congress

Időpont: 2010. október 6-10.
Helyszín: Göteborg, Svédország
Szervező: EADV
Információ: www.eadv.org

Magyar STD Társaság XV. Nagygyűlése

Időpont: 2010. október 14-16.
Helyszín: Magyarország, Budapest
Szervező: Magyar STD Társaság, dr. Várkonyi Viktória,
dr. Tisza Tímea
Információ: Bagdi Károly,
Convention Budapest Kft,
kbagdi@convention.hu,
www.convention.hu

Főv. Önk. Egy. Szt. István és Szt. László Kh. Bőrgyógyászati Osztály és Lymphoedema Rehabilitációs osztálya által rendezett Bőrgyógyászati Tudományos Ülés

Helyszín: Magyarország
Időpont: 2010. november 12.
Szervező: Prof. Dr. Daróczy Judit
Információ: daroczy@istvankorhaz.hu
Tel.: 1/280-13-68

Magyar Dermatológiai Társulat 83. Nagygyűlése és IX. Dermato-Pharma Szakkiállítás

Helyszín: Magyarország- Budapest Nagyvárud tér 4. NET
Időpont: 2010. december 09-11.
Szervező: Prof. Dr. Kemény Lajos
Információ: SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 6.
office@derma.hu
www.derma.hu