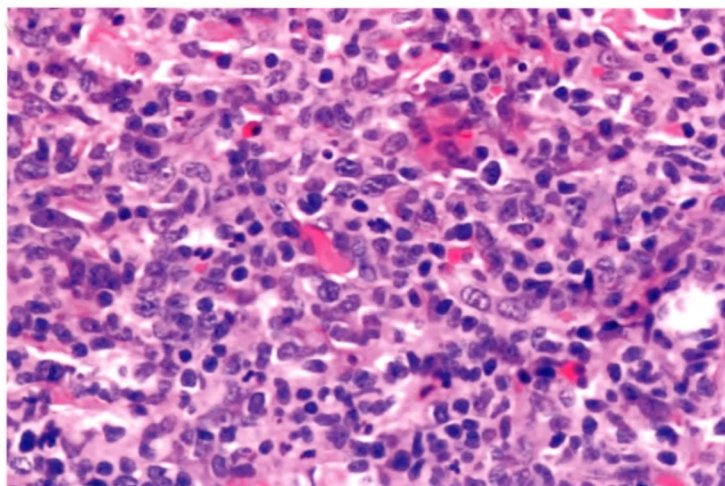


BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

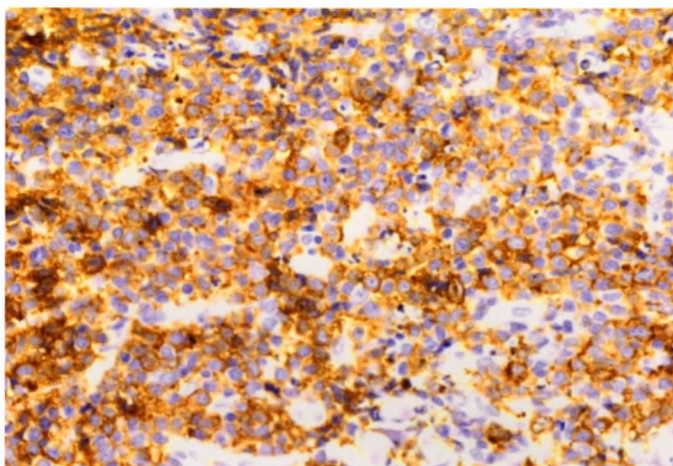
90. ÉVFOLYAM • 2014. • 2. SZÁM



1. ábra
A jobb oldali nasolabiális redőben
1,5 cm átmérőjű, hyperaemiás,
tömött tapintatú, ulcerált tumor



2. ábra
A dermisben közepes, néhol behúzott magvú,
mitotikusan aktív lymphocyták
(HE, 40x)



3. ábra
CD30+ tumorsejtek
(IH. CD30, 20x)



4. ábra
Tünetmentes állapot spontán remisszió
után

Primer cutan anaplasias CD30+ nagysejtes lymphoma kóresete

RÓZSA ANNAMÁRIA DR., MOJZES JENŐ DR., KÁLMÁN ENDRE DR.,
SZOMOR ÁRPÁD DR., KOVÁCS L. ANDRÁS DR., VÁRSZEGI DALMA DR.,
BATTYÁNI ZITA DR.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Várkonyi Viktória dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Korom Irma 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 Rolland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Vasas Lívia dr.
Wikonkál Norbert dr.	

TARTALOM

90. évf. 2014. 2. szám

Varga Szilvia dr., Herédi Emese dr., Csordás Anikó dr., Szilágyi Boglárka dr., Gáspár Krisztián dr., Szegedi Andrea dr.:
Az enyhe és középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek összehasonlító jellemzése hazánkban43

KAZUISZTIKA

Rózsa Annamária dr., Mojzes Jenő dr., Kálmán Endre dr., Szomor Árpád dr., Kovács L. András dr., Várszegi Dalma dr., Battyáni Zita dr.:
Primer cutan anaplasias CD30+ nagysejtes lymphoma kórese48

Gurzó Lilla Anna dr., Wikonkál Norbert dr., Temesvári Erzsébet dr., Kárpáti Sarolta dr.:
Terhességi varicella.....52

Orbán Annamária dr., Görög Anna dr., Silló Pálma dr., Kuroli Enikő dr., Hársing Judit dr., Kárpáti Sarolta dr.:
Gyermekkori lichen sclerosus et atrophicus, alopecia totalis és autoimmun thyreoiditis együttes előfordulása55

TERÁPIA

Szegedi Andrea dr.:
A TNF gátló biológiai terápiás szerek immunogenitásának szerepe a psoriasis kezelésében61

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.

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

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

CONTENTS

Vol. 90. N° 2. 2014.

Szilvia Varga, Emese Herédi, Anikó Csordás, Boglárka Szilágyi, Krisztián Gáspár, Andrea Szegedi:

Comparative description of mild and moderate – to – severe psoriatic patients in Hungary43

CASE REPORTS

*Annamária Rózsa, Jenő Mojzes, Endre Kálmán, Árpád Szomor, András L. Kovács,
Dalma Várszegi, Zita Battyáni:*

A case of primary cutaneous CD 30+ anaplastic large cell lymphoma48

Lilla Anna Gurzó, Norbert Wikonkál, Erzsébet Temesvári, Sarolta Kárpáti:

Varicella in pregnancy52

Annamária Orbán, Anna Görög, Pálma Silló, Enikő Kuroli, Judit Hársing, Sarolta Kárpáti:

Presence of lichen sclerosus et atrophicus, alopecia totalis and autoimmune thyroiditis in childhood.....55

THERAPY

Andrea Szegedi:

Role of immunogenicity of TNF inhibitor biologics in the treatment of psoriasis.....61

Az enyhe és középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek összehasonlító jellemzése hazánkban

Comparative description of mild and moderate-to-severe psoriatic patients in Hungary

VARGA SZILVIA DR., HERÉDI EMESE DR., CSORDÁS ANIKÓ DR.,
SZILÁGYI BOGLÁRKA DR., GÁSPÁR KRISZTIÁN DR., SZEGEDI ANDREA DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen felmérés célja, hogy a szerzők összehasonlítsák az enyhe és a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegek fizikai státuszára, életminőségére, komorbiditásaira valamint psoriasis betegségükre vonatkozó adatait. A vizsgálat Magyarország teljes területén, 32 bőrgyógyászati járóbeteg ellátó szakrendelőben történt, a teljes betegszám 383 volt. Eredményeik alapján a középsúlyos-súlyos ($n=237$) csoportban szignifikánsan nagyobb volt az átlagos háskörfogat, a hypertonia, a szív és érrendszeri betegségek, valamint az autoimmun betegségek előfordulása. Köröm-érintettség és ízületi panaszok is szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a középsúlyos-súlyos betegcsoportban, de hasonlóan szignifikánsan gyakrabban fordultak az alternatív medicina felé, illetve a dohányzási szokások terén is jelentős különbség volt a két csoport között.

Kulcsszavak:
psoriasis - háskörfogat - komorbiditás - életminőség

SUMMARY

The aim of this study was to compare physical status, quality of life, comorbidities and psoriasis disease progression between patients suffering from mild and moderate-to-severe plaque type psoriasis. The study was performed in 32 Hungarian dermatology outpatient centres; the overall number of patients was 383. According to our results in the subgroup of patients with moderate to severe plaque type psoriasis ($n=237$) significantly larger waist circumference was found and increased presence of hypertension, cardiovascular and autoimmune diseases were detected. In this subgroup nail involvement and joint complaints also occurred significantly higher. We also found significant difference between the two groups concerning their smoking habits and interest in alternative medicine.

Key words:
psoriasis - waist circumference - comorbidities - quality of life

A psoriasis vulgaris az egyik leggyakoribb nem fertőző, immun-mediált bőrgyógyászati kórkép. Társulása ízületi panaszokkal (arthritis psoriatica) már régóta ismert tény, azonban a legújabb irodalmi adatok szerint szignifikánsan gyakrabban fordul elő más betegségekkel is, mint például a metabolikus X szindróma, diabetes mellitus vagy egyes kardiovaszkuláris kórképek (1-3). Magyarországon a betegség előfordulási rátája 2%, és az élethosszig tartó, sokszor igen költséges kezelések miatt nagy anyagi és lelki terhet ró a betegre és a társadalomra (4).

Az utóbbi időben egyre elfogadottabbá vált az a nézet, miszerint a psoriasis nem csupán a bőrt érintő betegség, hanem egy szisztémás gyulladással járó betegségcsoport.

Különböző szempontok alapján több féle felosztása létezik. A klinikai kép alapján ismert plakkos, pustulosus, inverz, guttált vagy erythrodermiás forma. Első tünetek jelentkezése alapján megkülönböztetünk fiatal korban (40 év alatt) és idős korban (40 év felett) kezdődő betegséget. A legújabb, Európai Bőrgyógyász Akadémia (Auropean Academy of Dermatology and Venerology, EADV) ajánlás szerint súlyosság és kiterjedés alapján megkülönböztetünk enyhe és középsúlyos-súlyos csoportokat. Ez a beosztás az objektív paramétereken kívül (PASI-Psoriasis Area and Severity Index, BSA-Body Surface Area) figyelembe veszi a betegség életminőségre gyakorolt hatását is (DLQI- Dermatology Life Quality Index), valamint terá-

piás irányelveket is megfogalmaz. Ezek alapján enyhe csoportba tartoznak azon betegek, akiknél a PASI \leq 10 vagy BSA \leq 10 és DLQI \leq 10. A nemzetközi irányelvek szerint az enyhe csoport kezelésére rendszerint elegendők a lokális készítmények. A középsúlyos-súlyos (PASI $>$ 10 vagy BSA $>$ 10 és DLQI $>$ 10) csoportba tartozó betegek tünetei azonban már nem kontrollálhatók ilyen módon, hanem szükséges a fototerápia vagy szisztémás kezelés bevezetése is (5).

Az irodalomban számos közlemény jelent meg arról, hogy egyes kórképek gyakrabban fordulnak elő psoriasisos betegek körében, mint az egészséges kontroll csoportban. Jelen felmérésünk célja az volt, hogy a psoriasisos betegeket vizsgálva összehasonlítsuk az enyhe és a középsúlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedők fizikai státuszára, életminőségére, az előforduló komorbiditásokra valamint a betegség lefolyására vonatkozó adatokat. A vizsgálatot magyarországi bőrgyógyászati járóbetegek ellátó centrumok segítségével végeztük.

Betegek és módszerek

A vizsgálat kivitelezése

Országosan végzett, multicentrikus, randomizált, keresztmetszeti vizsgálatunk során Magyarország teljes területéről, és a psoriasisos valamennyi súlyossági formájáról szeretnénk volna képet kapni (Etikai engedély száma: 3770-0/2010-1018 EKV (242/PI/10)). Ezért az alkalmazott kérdőívet nem a klinikán kezelt betegek körében töltöttük ki (hiszen ide elsősorban a súlyos esetek kerülnek) hanem a járóbetegek szakrendelőket látogató páciensek és az őket gondozó szakorvosok segítségét kértük. A betegeket random, előzetes válogatás nélkül választották ki, a kérdések egy részét a szakorvosok, másik részét a betegek válaszolták meg. 32 bőrgyógyász szakorvos összesen 383 betegének adataihoz jutottunk hozzá. Nem minden orvos válaszolt a betegekkel kapcsolatos összes kérdésre, ezért a betegszám az egyes vizsgálati paraméterre kialakított csoportokban eltérhetett a teljes betegszámtól.

Kérdőív

38 kérdésből álló kérdőívet állítottunk össze, melyben kitértünk a betegek nemére, korára,askörfogatára, testsúlyára, magasságára, az első tünetek megjelenésének időpontjára és helyére, a családi anamnézisére, a betegség típusára és súlyosságára (PASI, BSA), valamint az esetlegesen meglévő köröm és ízületi panaszokra. Rákérdeztünk azon társbetegségek meglétére is, melyek egyes irodalmi adatok alapján gyakrabban társulnak psoriasisos betegekkel, mint például a hipertónia, hyperlipidaemia, cukorbetegség, depresszió, daganatos betegség, Crohn betegség, colitis ulcerosa, rheumatoid arthritis, és más autoimmun mechanizmusú betegségek, szív-és érrendszeri betegségek, osteoporosis. Felmértük a káros szenvedélyeket, a korábban és jelenleg alkalmazott terápiákat, továbbá, hogy milyen gyakran látogatják bőrbetegségük miatt az orvost, kapcsolatban állnak-e betegszervezettel valamint felmértük az életminőséget egy tízfokú skálán (DLQI).

Betegek felosztása

Jelen tanulmányban az eltérő súlyosságú betegek adatait hasonlítottuk össze, ezért bőrgyógyászati szempontból egészséges kontroll csoport nem volt. A legújabb EADV ajánlások alapján a betegséget enyhe és középsúlyos-súlyos csoportokra oszthatjuk az alkalmazott terápia vagy súlyossági score alapján. Mivel a betegek nagy része terápia alatt állt a kérdőív kitöltésének ideje alatt, így a PASI meghatározás nem volt releváns az összehasonlításhoz. Továbbá egy keresztmetszeti vizsgálatban a terápia szerinti besorolás korszerűbb, mint az aktivitási index alapján történő besorolás. Vizsgálatunk során enyhe psoriasisban szenvedőnek tekintettük azt a beteget, aki legfeljebb lokális kezelésben részesült vagy részesült, középsúlyos-súlyos az a beteg, aki korábban vagy jelenleg lokális szteroidon kívül más kezelésben (is) részesült(t).

Statistika

A folyamatos változókat átlag \pm szórás, a kategorizált változókat százalékos formában adtuk meg. A folyamatos változók összehasonlításánál egymintás T próba, kétmintás T próba és ANOVA tesztekkel használtunk, míg a kategorizált változókat Chi 2 próbával hasonlítottuk össze. Minden esetben a $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A betegek 36%-ának (n=133) volt enyhe és 64%-ának (n=237) volt középsúlyos-súlyos psoriasisos.

Az átlagéletkor az enyhe csoportban 44.06 \pm 15,9 év, míg a középsúlyos-súlyos csoportban 51.55 \pm 14,9 év volt. A két csoport átlagéletkora között nem volt szignifikáns különbség (p=0.0781).

Átlagosaskörfogogat, testtömeg index (BMI)

Az átlagosaskörfogogat az enyhe csoportban 96 cm, míg a középsúlyos-súlyos csoportban 100 cm volt, tehát a különbség *szignifikáns* (p=0.025). Noha a BMI átlagértéke enyhe emelkedést mutatott a középsúlyos-súlyos betegek esetén, ennek ellenére *nem találtunk szignifikáns* eltérést a két betegcsoport között (1. táblázat).

	Enyhe csoport	Középsúlyos-súlyos csoport
Átlagosaskörfogogat* (cm)	96 \pm 8,3	100 \pm 9,7
Átlagos BMI kg/m ²	26,1 \pm 5,7	27 \pm 6,0

(*: Szignifikáns eltérés van a két csoport között)

1. táblázat

Az átlagosaskörfogogat és az átlagos BMI az egyes csoportokon belül

Komorbiditás (hypertónia, kardiovaszkuláris betegségek, autoimmun betegségek)

A kérdőívben több betegségre is rákérdeztünk, melyek irodalmi adatok alapján gyakrabban fordulnak elő psoriasisos betegek esetén. Azt találtuk, hogy a középsúlyos-súlyos betegcsoportban a hipertónia (34% vs. 46%), a szív és érrendszeri betegségek (17% vs. 26%) és az autoimmun betegségek *szignifikánsan* gyakrabban fordultak elő, mint az enyhe csoportban (2. táblázat).

	Enyhe csoport	Középsúlyos-súlyos csoport
Hypertónia *	34%	46%
Kardiovaszkuláris betegségek *	17%	26%
Autoimmun betegségek *	7%	14%
Köröm érintettség *	26%	47%
Arthritis psoriatica *	18%	42%

(*: Szignifikáns eltérés van a két csoport között)

2. táblázat

Komorbiditás, köröm és ízületi érintettség adatok az enyhe és középsúlyos-súlyos betegcsoportokban. (A százaléktételek a betegek arányát jelölik az egyes csoportokon belül.)

Körömtünet és ízületi érintettség

A körömtünetek (26% vs. 47%; $p=0.000$) és az arthritis psoriatica (18% vs. 42%; $p=0.000$) is *szignifikánsan* gyakoribbnak mutatkozott a középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek között (2. táblázat).

Alternatív gyógymód

Alternatív gyógymódot az enyhe csoportba tartozó betegek 41%-a, míg a középsúlyos-súlyos csoportba tartozó betegek 61%-a vett igénybe, a különbség tehát *szignifikáns* lett (3. táblázat).

	Enyhe csoport	Középsúlyos-súlyos csoport
Alternatív medicina igénybevétele *	41%	61%
Átlagos DLQI *	5,9±2,7	7.1±2,4

(*: Szignifikáns eltérés van a két csoport között)

3. táblázat

A betegek életminőségére és alternatív gyógymód igénybevételére vonatkozó adatok.
(A százalékok a betegek arányát jelölik az egyes csoportokon belül.)

Betegségfelfogás, szervezetekkel, kezelőorvossal való kapcsolat, életminőség

A kérdőívek adatai alapján az is kiderült, hogy a terápia szerinti súlyos csoportba tartozó betegek gyakrabban fordulnak betegségükkel kapcsolatban szakorvoshoz, nagyobb arányban állnak kapcsolatban betegszervezetekkel, tájékozottabbak és tudatosabbak is betegségükkel kapcsolatban. Az enyhe csoportba tartozó betegek átlagos DLQI értéke 5.9, míg ugyanez az érték a középsúlyos-súlyos betegcsoportban 7.1 volt ($p=0.0001$). A különbség tehát *szignifikáns* (3. táblázat).

	Enyhe csoport	Középsúlyos-súlyos csoport
Soha nem dohányzott*	58%	27%
Korábban dohányzott, jelenleg nem dohányzik*	14%	26%
Jelenleg is dohányzik*	28%	46%
Jelenleg is dohányzókon belül a dohányzás időtartama (dohányos évek átlagszáma)*	16 év	23 év
Jelenleg is dohányzókon belül a dohányzás mennyisége (átlag szál/nap)*	14	17

(*: Szignifikáns eltérés van a két csoport között)

4. táblázat

Dohányzásra vonatkozó adatok összehasonlítása az egyes betegcsoportok között.
(A százalékok a betegek arányát jelölik az egyes csoportokon belül.)

Dohányzásra vonatkozó adatok

A dohányzási szokásokat illetően több kérdést is megvizsgáltunk. Három csoportot különítettünk el: aki soha nem dohányzott, aki korábban dohányzott, de jelenleg nem, valamint aki jelenleg is dohányzik. *Szignifikáns* ($p=0.017$) különbséget tudtunk kimutatni a két betegcsoport között a soha nem dohányzó valamint a korábban dohányzó, de jelenleg nem dohányzó betegek számában: az enyhe csoportban nagyobb volt a soha nem dohányzó valamint a felmérés időpontjában már nem dohányzó betegek aránya. A dohányzás időtartamát és mennyiségét figyelembe véve is *szignifikáns* volt a különbség a két csoport között. Aki több évig dohányzott ($p=0.006$), illetve aki naponta átlagosan több cigarettát szív ($p=0.042$), azok aránya *szignifikánsan* nagyobb volt a súlyos csoportban (4. táblázat).

Megbeszélés

A psoriasis egy krónikus, szisztémás gyulladással járó betegségcsoport, etiológiáját tekintve multifaktoriális. Genetikai hajlam és környezeti trigger faktorok együttesen felelősek a betegség kialakulásáért (6, 7, 8). Célunk volt, hogy a betegségekre valamint a betegek jellemző adatait a betegség különböző súlyossági formáiban vizsgáljuk. Mivel egy keresztmetszeti vizsgálatban a súlyosság megítélésére a betegek terápia szerinti felosztása javasolt, ezért jelen tanulmányban ezt a módszert alkalmaztuk. Ez alapján a betegek 36%-a szenvedett a betegség enyhe, míg 64%-a a középsúlyos-súlyos formában.

Az irodalomban számos összehasonlító vizsgálat ismert mely a psoriasisban nem szenvedőket és a psoriasisos betegeket hasonlítja össze egyes kiemelt szempontok alapján. Célunk jelen tanulmányban azonban nem a kontroll és a psoriasisos csoportokban a betegek közötti eltérések felderítése volt, hanem hogy az enyhe és középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek között a betegre (haskőrfogat, BMI, komorbiditási adatok), a psoriasis betegségekre (köröm és ízületi érintettség, terápiás alternatív gyógymódok), valamint az életvitelre (életminőség, dohányzás, betegszervezet ismerete) jellemző adatokat összehasonlítsuk.

Az utóbbi évtizedben számos epidemiológiai vizsgálat kimutatta, hogy psoriasisoshoz gyakran társul obesitas, diabetes mellitus, metabolikus X szindróma, kardiovaszkuláris betegség, hipertónia, osteoporosis, nem alkoholos zsírmáj és obstruktív tüdőbetegség (3). Továbbá azt is leírták, hogy a psoriasis súlyosságával arányosan nő a metabolikus szindróma, az obesitas, a hyperlipidaemia és a hypertrigliceridaemia rizikója (9-12). Vizsgálatunkban az átlagos haskőrfogatot mi is *szignifikánsan* nagyobbra találtuk a középsúlyos-súlyos csoportban az enyhéhez képest. A BMI érték ugyancsak magasabbnak adódott a súlyos csoportban, de a különbség, feltehetően az alacsony betegszám miatt nem lett *szignifikáns*.

Eredményeink szerint a társbetegségek közül a hipertónia, szív-és érrendszeri betegségek, a rheumatoid arthritis és más autoimmun kórképek előfordulása is *szignifikánsan* magasabb volt a középsúlyos-súlyos betegcso-

portban, mint az enyhe betegcsoportban. A hypertonia esetén bizonytalanok az irodalmi adatok. *Tsen-Fang-Tsai és munkatársai* egy taiwani adatbázis elemzése során azt találták, hogy terápia szerinti súlyosság csoportosítással a középsúlyos-súlyos csoportban a psoriasis gyakrabban társul hypertóniával és szív-érrendszeri betegségekkel, melynek élettani alapja az IL-6 és TNF- α által fenntartott krónikus gyulladás és a citokin háztartás következményes kisiklása (13, 14). Ugyanakkor más vizsgálatok nem bizonyították a psoriasis és hypertonia gyakoribb társulását (15,16). A psoriasisoz társuló fokozott kardiovaszkuláris rizikó hátterében a citokin egyensúly felborulásán túl valószínűleg szerepet játszik még a magasabb akut fázis protein szint, a hyperhomocysteinaemia és a fokozott vérelemzke aktivitás is (17). A rheumatoid arthritis gyakori társulásának hátterében a közös immunpatomechanizmus állhat (18).

A kézköröm érintettség aránya a középsúlyos-súlyos csoportban szignifikánsan magasabbnak adódott az enyhe csoporthoz képest jelen vizsgálatunkban. Noha a psoriasis a betegek igen nagy hányadában jár körömérintettséggel, amely a beteg életminőségére is negatív hatással van (jelen vizsgálatban a középsúlyos-súlyos betegcsoportban a körömtünetek közel 50%-os elfordulási arányát tapasztaltuk), ennek ellenére viszonylag kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a súlyossággal való összefüggést tekintve. *Radtke és munkatársai* 2011-ben 2449 psoriasisos beteg esetén vizsgálták a körömérintettség és a betegség súlyossága közötti összefüggést. Azt találták, hogy a köröm érintettség gyakrabban fordul elő a súlyos bőrtünetektől szenvedő betegek körében. Felvetik azt is, hogy a körömérintettség talán (az ízületi panaszokhoz hasonlóan) a betegség súlyosságának és a szisztémás kezelés szükségességének indikátora lehet, ennek tisztázásához azonban további vizsgálatok szükségesek (19).

Eredményeink szerint az arthritis psoriatica is szignifikánsan gyakrabban fordult elő a középsúlyos-súlyos csoportban. *Gladman és mtsai* már leírták, hogy a súlyosabb ízületi gyulladás nagyobb mortalitási rátát jelent. Ennek okaként többek között a psoriasis aktivitását és súlyosságát, valamint a nagy potenciálú gyógyszereket jelölték meg (20).

Az életminőségre vonatkozó adatok szinte minden vizsgált területen szignifikáns eltérést jeleztek az enyhe és a középsúlyos-súlyos betegcsoport között. Adataink szerint a súlyos bőrtünettel együtt élő betegek csoportjában az életminőség sokkal rosszabb volt. *Augustin és munkatársai* 2008-ban leírták, hogy a súlyosabb bőrtünettel rendelkező betegek életére sokkal nagyobb hatást gyakorol betegségük, mint az enyhe tünetekkel rendelkező betegársak mindennapjaira (21). A súlyos betegségben szenvedők ugyanakkor szignifikánsan gyakrabban tartanak fenn kapcsolatot betegszervezetekkel, szignifikánsan gyakrabban vesznek igénybe alternatív terápiákat.

A dohányzási szokásokban is szignifikáns eltérést találtunk mind az időtartamban (aki több évig dohányzott, annak szignifikánsan gyakrabban voltak súlyos tünetei),

mind a dohányzás intenzitását tekintve (aki több cigaretát szív átlagosan naponta, annak nagyobb eséllyel alakulnak ki súlyos tünetei). Az enyhe betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a soha nem dohányzó, valamint a korábban dohányzó, de jelenleg nem dohányzó betegek aránya. A dohányzás egy olyan környezeti trigger faktor, amely a genetikailag determinált hajlamot képes érvényre juttatni, így a betegség manifesztálódik (22). *Fortes és munkatársai* által végzett vizsgálat volt az egyik első, mely felhívta a figyelmet a dohányzás fontosságára a psoriasis etiológiájában (23). Az azonban nem egyértelmű, hogy a kapcsolat mögött egy élettani-biológiai folyamat, és/vagy a súlyos psoriasisos betegek egészségtelen életmódja, romló életminősége húzódik-e meg, mely számos más komorbiditás kialakulásában is szerepet játszik (24).

Összességében tanulmányunk alapján elmondhatjuk, hogy a középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő betegek átlagos haskőrfogata szignifikánsan nagyobb, gyakrabban szenvednek társbetegségektől, mint a hypertonia, a szív- és érrendszeri betegségek és az autoimmun kórképek, gyakrabban figyelhető meg náluk a körmök és az ízületek psoriasisos járó érintettsége, mint az enyhe tünetekkel megjelenő csoportban. Kiderült továbbá az is, hogy a súlyos betegek gyakrabban veszik igénybe az alternatív medicina és a betegszervezetek nyújtotta lehetőségeket, valamint a dohányzás intenzitása és időtartama is szignifikánsan negatív hatással van a bőrtünetekre.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetet mondani minden kedves kollégának, akik vizsgálatunkban a kérdőívek kitöltésével és a betegvizsgálattal segítséget nyújtottak. A munka elvégzéséhez a TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0023 "VÉD-ELEM" pályázat (Új Magyarország Fejlesztési Terv és European Social Fund and European Regional Development Fund) és az OTKA K81381 pályázat nyújtott segítséget.

IRODALOM

1. *Kimball A. B. és mtsai*: National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening; *J Am Acad Dermatol* (2008) 58, 1031-42.
2. *Kaplan M. J.*: Cardiometabolic risk in psoriasis differential effects of biologic agents; (2008) 4(6), 1229-35.
3. *Herédi E. és mtsai*: Komorbiditások psoriasisban: saját eredmények és irodalmi áttekintés; *Bőrgyógyászati és venerológiai szemle* (2011) 87 (5), 143-148.
4. *Szegedi A. és mtsai*: Psoriasis napjainkban *LAM* (2008) 18(2), 103-110.
5. *Mrowietz U. és mtsai*: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: European consensus; *Arch Dermatol Res.* (2011) 303(1), 1-10.
6. *Szél M.*: Immunmediált bőrgyógyászati multifaktoriális bőrbetegségek pathogenezisének genomikai és molekuláris biológiai vizsgálata; MTA Doktora Pályázat (2009).
7. *Nestle F. O. és mtsai*: Psoriasis; *N Engl J Med* (2009) 361 (5), 496-509.
8. *Szél M.*: Immungenomika: a genom alapú immunológia; *Magyar Tudomány* (2005) 6, 688.
9. *Sommer D. M. és mtsai*: Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of Dermatological Research.* (2006) 298(7), 321-328.
10. *Mallbris L. és mtsai*: Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Current Rheumatology Reports.* (2006) 8(5), 355-363.

11. *Zindancy I.*: Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis; *Scientific World Journal*. (2012) Article ID: 312463.
12. *Sinead M. L. és mtsai*: Prevalence of metabolic syndrome in Patients with Psoriasis: a Population-Based Study in the United Kingdom; *J Invest Dermatol* (2012) *Vol. 132*, 556-562.
13. *Schon M. P., Boehncke W. H.*: Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. (2005) *352*(18), 1899–1912.
14. *Henseler T., Christophers E.*: Disease concomitance in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. (1995) *32*(6), 982–986.
15. *Gisoni P. és mtsai*: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* (2007) *157*, 68-73.
16. *Herron M. D. és mtsai*: Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* (2005) *141*, 1527-1534.
17. *Gottlieb és mtsai*: Comorbidities in patients with psoriasis; *J Am J Med* (2009) *122*, 1150.
18. *Makrades M. és mtsai*: The burden of autoimmune disease: A comparison of prevalence ratio sin patients with psoriatic arthritis and psoriasis; *J Am Acad Dermatol* (2009) *61*, 405-410.
19. *Radtke M. A. és mtsai*: Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study; *Patient Relat Outcome Meas*. (2011) July; 2: 1–6.
20. *Gladman D. és mtsai*: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome; *Ann Rheum Dis*; (2005) *64* (Suppl II), II14–II17. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
21. *Augustin M.*: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: a Multicenter, Cross-Sectional Study in Germany; *Dermatology* (2008) *216*, 366-372.
22. *Naldi L. és mtsai*: Smoking and psoriasis: from epidemiology to pathomechanisms; *J Invest Dermatol* (2009) *129*, 2741-2743.
23. *Fortes C. és mtsai*: Relationship between Smoking and the Clinical Severity of Psoriasis; *Arch Dermatol* (2005) *141*(12), 1580-1584.
24. *Stern R. S. és mtsai*: Going Beyond Associative Studies of Psoriasis and Cardiovascular Disease; *J of Invest Dermatol* (2012) *132*, 499-501.

Érkezett: 2013. 08. 03.

Közlésre elfogadva: 2014. 02. 20.

Primer cutan anaplasziás CD30+ nagysejtes lymphoma kóresete

A case of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma

RÓZSA ANNAMÁRIA DR.¹, MOJZES JENŐ DR.², KÁLMÁN ENDRE DR.³,
SZOMOR ÁRPÁD DR.⁴, KOVÁCS L. ANDRÁS DR.¹, VÁRSZEGI DALMA DR.¹,
BATTYÁNI ZITA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és
Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹,
Dombóvári Szent Lukács Egészségügyi Nonprofit Kft.,
Bőr- és Nemibeteg Gondozó Intézet, Dombóvár²,
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, Pécs³
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 20 éves fiatal férfibeteg esetét ismertetik, akinél a jobb nasolabiális redőben lévő ulcerált tumor szövettani vizsgálata primer cutan CD30+ anaplasziás nagysejtes lymphomát igazolt, melynek kivizsgálása során szisztematizáció nem mutatkozott. A bőrfolyamat kb. 3 hónap alatt spontán, teljes mértékben regrediált. A beteget szoros kontroll alatt tartják, recidívát eddig nem észleltek. A kóresettel a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a fenti tumor esetén javasolt obszerváció, mivel várható a daganat spontán visszafejlődése, emiatt mérlegelendő a korai agresszív terápia halasztása.

Kulcsszavak:

primer cutan anaplasziás CD30+ nagysejtes lymphoma - spontán regresszió - agresszív terápia halasztása

SUMMARY

The authors present the case of a 20-year-old male patient with an ulcerated tumour in the right nasolabial fold. The histopathological examination confirmed primary cutaneous CD 30+ anaplastic large cell lymphoma. During work-up no lymph node, blood or internal organ involvement was detected. The neoplasm showed complete spontaneous regression in about 3 months. The patient is under frequent follow-up, recurrence has not yet been detected. The case history underlines that in the case of the above mentioned tumours close observation is recommended since spontaneous regression is expected, postponement of early aggressive therapy should be considered.

Key words:

primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma - spontaneous regression - postponement of aggressive therapy

A primer cutan lymphomák lehetnek T- vagy B-sejt eredetűek. A diagnózis felállításának időpontjában az extracutan manifesztáció kizárható (1, 2). A T-sejtes lymphomák kb. 65%-ot tesznek ki (1). A primer cutan CD30+ lymphoproliferatív betegségek egyik képviselője a primer cutan anaplasziás nagysejtes lymphoma (PCALCL). A PCALCL incidenciájának csúcsa 60 év körülire tehető, de fiatal felnőtteket, gyermekeket is érinthet a megbetegedés. A PCALCL prognózisa jó, jellemző a szisztémás érintettség hiánya, indolens lefolyás, spontán remisszió, terápia utáni alacsony kiújulási ráta, valamint disszemináció ritka előfordulása (3).

Esetismertetés

A 20 éves férfibeteget a területileg illetékes bőrgyógyászati szakrendelésen 2011 májusában a jobb nasolabiális redő mellett elhelyezkedő hyperaemiás alapon csoportos vesiculákkal, jobb oldali submandibuláris megnagyobbodott nyirokcsomóval észlelték. Anamnézisében komolyabb belbetegség nem szerepel, családi anamnézise malignitás irányában negatív. Láza nem jelentkezett, külföldön nem tartózkodott, fogászati beavatkozás nem történt. Herpes simplex gyanúja miatt alkalmazott szisztémás antivirális terápia ellenére a beteg bőrfolyamata progrediált, típusos furunculushoz hasonló bőrtüneteket észleltek, a beteg fül-orr-gégészeti osztályos felvétele történt.

Az elvégzett vizsgálatok során a bakteriológiai leoltás negatívnak bizonyult és a laboratóriumi eredményekben kórosat nem találtak. Tekintettel a fokozódó infiltrációra szisztémás antibiotikum terápia



1. ábra

A jobb oldali nasolabiális redőben 1,5 cm átmérőjű, hyperaemiás, tömött tapintatú, ulcerált tumor

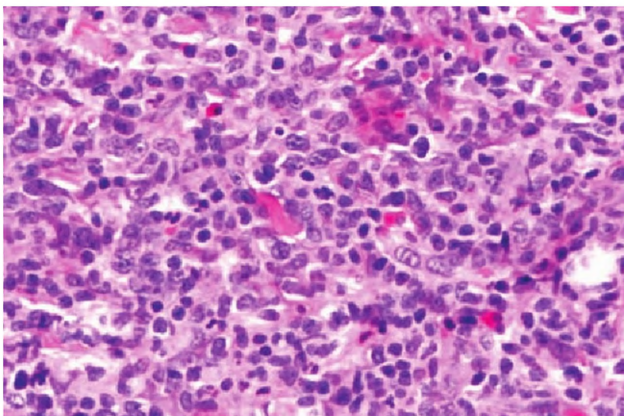
(amoxicillin/klavulánsav) indult, amely mellett javulás nem jelentkezett. Fogászati vizsgálat gócot nem igazolt.

A beteg 3 hete fennálló bőrfolyamattal, a jobb orrszárny mellett elhelyezkedő 1,5 cm átmérőjű hyperaemiás, tömött tapintatú, centrálisan ulcerált tumorról került osztályos felvételre klinikánkra (1. ábra).

Differenciáldiagnosztikai szempontból felmerült granuloma faciale, chancriform pyoderma, aktinomycosis, leishmaniasis és cutan lymphoma lehetősége is.

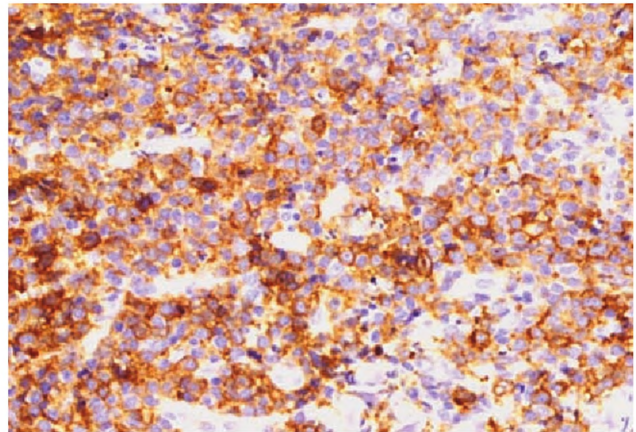
Laboratóriumi vizsgálatok (máj-, vesefunkció, vércukor, vérkép, CRP) normál tartományban voltak. A képalkotó vizsgálatok közül mellkas röntgen vizsgálattal kórosat nem találtunk, hasi ultrahang vizsgálat organomegáliát, megnagyobbodott hasi nyirokcsomót nem mutatott ki. Nyaki ultrahang vizsgálat mko. parajugulárisan több kisebb, jobb oldalt submandibulárisan 1 nagyobb reaktív nyirokcsomót írt le.

A nem gyógyuló, heges, infiltrált tumorból szövettani vizsgálat céljából próbaexcíziót végeztünk. Haematoxylin-eosin festéssel a dermisben sejtűs, diffúz, lymphoid sejt infiltrátum mutatkozott epidermotropizmus nélkül. Az infiltrátumot közepnagy méretű, kissé egyenetlen, behúzott magvú, mitotikusan aktív sejtek alkották (2. ábra). Az immunhisztokémiai vizsgálattal a CD3 és CD4 pozitív sejtek kiterjedt CD30 pozitívítást mutattak TIA-1 expresszió mellett (3. ábra). A B-sejtekre jellemző MUM-1 expresszió negatív volt. A



2. ábra

A dermisben közepes, néhol behúzott magvú, mitotikusan aktív lymphocyták (HE, 40x)



3. ábra

CD30+ tumorsejtek (IH. CD30, 20x)



4. ábra

Tünetmentes állapot spontán remisszió után

bőr excidátumból izolált DNS-en elvégzett PCR vizsgálat klonális T-sejt receptor (TCR) gamma génátrendeződést igazolt. A perifériás vér áramlási citometriai vizsgálata fiziologias CD4/CD8 arányt mutatott. A csontvelőben normocelluláris, kiérő haemopoesis volt látható.

Staging vizsgálatok (koponya-, mellkas-, has-, kismedencei CT) a bőrfolyamat szisztematizációját kizárták.

A klinikai kép, bőr biopsziás minta szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata, valamint a negatív staging eredmények alapján primer cutan anaplasias nagy T-sejtes lymphoma diagnózist állítottunk fel, melyet T1aN0M0 stádiumba soroltunk. Az onkoteam döntése alapján radioterápiát javasoltunk, azonban ezt a beteg nem vállalta, mivel bőrfolyamata spontán (lokálisan kizárólag antiszeptikus externákat alkalmaztunk) kb. 3 hónap alatt teljes mértékben regrediált (4. ábra). A beteget szorosan kontrolláljuk, recidíva nem jelentkezett.

Megbeszélés

A primer cutan lymphomák a non-Hodgkin lymphomák közé tartoznak. Primer folyamatról akkor beszélünk, ha a diagnózis felállításának időpontjában kizárólag bőrérzettség igazolható, az extracutan manifesztáció kizárható. Secunder cutan lymphoma abban az esetben áll fenn, ha a bőrtünetek mellett nyirokcsomó- vagy egyéb belszervi érintettség is kimutatható. A cutan lymphomák kb. kétharmada T-sejt eredetű, a B-sejtes folyamatok ritkábbak.

A cutan lymphomák WHO besorolása (2008)

Cutan T- és NK-sejtes lymphomák

Mycosis fungoides

Sézary-szindróma

Felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma

Primer cutan CD30+ T-sejtes lymphoproliferatív betegségek:

- Primer cutan anaplasias nagysejtes lymphoma
- Lymphomatoid papulosis

Subcutan panniculitis-like T-sejtes lymphoma

Extranodális NK/T-sejtes lymphoma, nasalis típus

Primer cutan perifériás T-sejtes lymphoma, ritka altípusok

- Primer cutan CD8+ agresszív epidermotrop cytotoxikus lymphoma (provisionalis entitás)
- Primer cutan γ/δ T-sejtes lymphoma
- Primer cutan CD4+ kis/közepes T-sejtes lymphoma (provisionalis entitás)

Cutan B-sejtes lymphomák

Extranodális marginális zóna lymphoma

Primer cutan follicularis centrum lymphoma

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma, NOS

Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, lábszári típus

Intravascularis nagy B-sejtes lymphoma

Prekurzor haematológiai neoplasma

Blastos plasmocytoid dentritikus sejtes neoplasma

1. táblázat

Cutan lymphomák WHO klasszifikációja (17)

Felosztásuk jelenleg a 2008-as WHO szerinti klasszifikáció alapján történik (1. táblázat).

A PCALCL a mycosis fungoides (MF) után a második leggyakrabban előforduló bőrlymphoma, a cutan lymphomák kb. 9%-a. Idősebb betegeknél, átlagban 60 év körül jelentkezik, férfiaknál gyakoribb (férfi:nő = 2-3:1) (4). Gyermekeknél ritka, fiatal felnőttkori manifesztáció esetén az anamnézisben gyermekkori atopiás ekcéma szerepelhet (9). A diagnózis felállításához a következő kritériumoknak kell teljesülni: (a) a bőr biopsziás minta >75%-ban CD30+ nagysejtes anaplasias sejtinfiltrációt mutat, (b) anamnézisben lymphomatoid papulosis (Lyp), MF vagy egyéb cutan lymphoma ne forduljon elő, (c) a diagnózis felállításának időpontjában extracutan manifesztáció kizárható (5). A betegséget szoliter vagy csoportosan megjelenő, gyorsan növekvő nodusok vagy plakkok jellemzik, melyek ulcerálódhatnak és főként a végtagokon, ill. a fej-nyak régióban helyezkednek el. Ismert multiplex vagy disszeminált formája is, amelyek előfordulása viszont ritka (6). Extracutan érintettség az esetek kb. 10%-ban jelentkezik, általában regionális lymphadenopathiával, de csontvelő beszűrtség, központi idegrendszeri és gastrointestinális infiltráció is jelen lehet.

A lymphoproliferatív betegségek etiológiájában több tényező kóroki szerepét valószínűsítik: növényvédőszeres, rovarirtók, textilgyártásban, festék- és fémiparban használt vegyi anyagok, gyógyszerek (immunszuppresszív szerek,

antikonzulzívumok), fertőző ágensek (EBV, HHV-8, HTLV-I, Borrelia burgdorferi, Helicobacter pylori, Chlamydia psittaci) (19). A PCALCL etiológiája és patogenezise napjainkban sem tisztázott. *Hellier és munkatársai* EBV infekció és PCALCL közti összefüggést vizsgálták, EBV kimutatására 3 különböző módszert alkalmazva (PCR, in situ hibridizáció, immunhisztokémiai vizsgálatok) lymphomás ill. tünetmentes bőrmintából. Mindhárom módszerrel csupán 1 lymphomás bőrtünetből mutattak ki EBV DNS-t, mindegyik mintában a tünetmentes bőr vírusmentes volt (20).

A PCALCL egy CD4+ T-sejtes tumor, amelyet szabálytalan magvú, világos citoplazmájú nagy anaplasticus sejtek alkotnak. A daganat a subcutan szövetig terjedhet, gyakran perivascularis infiltráció figyelhető meg. A tumorinfiltrátum széli részén kis, reaktív lymphocytagyűlem lehet, akut gyulladásos sejtek jelenléte ulceratív lézióknál jellemző. Ismertek az ún. neutrophilben gazdag „pyogen” és eosinophilben gazdag ritka ALCL szövettani variánsok is (13). A PCALCL kb. 20-30%-ában pseudoepitheliomatous hyperplasia figyelhető meg, amely kezdetben laphámsejtes carcinomával té-

veszthető össze (14). A tumorsejtek erős CD30 membrán és Golgi zóna pozitívítást mutatnak, citotoxikus proteinek (TIA-1, granzyme B, perforin) expressziójával. EMA pozitívítás 20-30%-ban előfordulhat, de mint az EMA, mint az ALK pozitívítás szisztémás ALCL-re jellemző (15).

A betegséget el kell különíteni a szekunder bőrérintettséggel járó szisztémás nodális ALCL-től, ill. egyéb szekunder formáktól, amelyek Lyp, MF transzformálódása révén alakulnak ki (6, 16). Differenciáldiagnosztikailag felmerülhet még felnőttkori ekcéma, pyoderma gangrenosum, morphea és laphámsejtes carcinoma (21).

A betegség stádium besorolásához staging vizsgálatokat kell végezni. Kivizsgálás során a rutin laboratóriumi vizsgálatokon kívül (vérkép, vörösvértestszámlálás, máj-, vesefunkció, vizelet általános és üledék vizsgálat, CRP, béta-2 mikroglobulin szint) perifériás vér flow citometriás vizsgálat, képalkotó vizsgálatok (mellkasi, hasi- és kismedencei CT), megnagyobbodott nyirokcsomó excíziója és citogenetikai analízis szükségesek, vérvérvételénél csontvelővizsgálatot kell végezni (19). Jelenleg a PCALCL stádiumának meghatározása a nem MF és Sézary-szindróma típusú primer cutan lymphomák TNM beosztása alapján történik (6).

A betegség prognózisa kedvező, az 5 éves túlélés 95%-ra tehető (1). A PCALCL-es léziók 25%-a visszafejlődik (7). A magas remissziós ráta miatt javasolt a betegek 4-6 héti történő megfigyelése. Amennyiben a tumor spontán

regressziója következik be, nem szükséges további terápia, a beteg szoros kontrollja javasolt. Csak a betegek kis számában nem várható további kiújulás, ezért a spontán regrediáló eseteknél elsődleges az obszerváció a betegség követésében (22). Legtöbb PCALCL esetén nincs spontán regresszió, a terápiás döntést a léziók száma (szoliter v. multiplex) határozza meg.

A PCALCL kemo- és sugárérzékeny lymphoma. Szoliter tumorok esetén a sebészi excízió javasolt törekedve a tumormentes ép szegélyre. Sugárkezelésként elektronbesugárzás alkalmazható (4–10 millió eV) 40 Gy összdózissal (7). Mivel az elektronsugarak a dermis mélységéig hatolnak, szisztémás mellékhatásokkal nem kell számolni, lokálisan alopecia, verejtékmirigy atrófia, ödéma, radio-dermatitis alakulhat ki. Nem regrediáló multiplex formáknál szisztémás kezelés választandó. Alacsony dózissú methotrexat (heti 10–25 mg) általában hatásos a daganat remissziójában (8, 10). Refrakter vagy methotrexat mellett progrediáló eseteknél orális etoposid lehet sikeres (11). Egyéb terápiás lehetőségként purin nukleozid analóg (pentostatin), retinoidok, interferon- α , interleukin-12, imiquimod, bexaroten alkalmazható (7). Anti-CD30 monoklonális antitest terápiával végzett vizsgálatok jó eredményeket mutatnak, mint a cutan, mint a szisztémás ALCL-ben (12). Extracutan disszemináció esetén CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) kemoterápia bevezetése szükséges, magas rizikójú betegek-nél őssejt transzplantáció mérlegelendő (7).

Az általunk bemutatott kóresetben fiatal korban jelentkező, spontán regressziót mutató PCALCL igazolódott. Az anamnézisben gyermekkori atopiás dermatitis nem szerepel. 2 éves követés után betegünk jelenleg tünet- és panaszmentes.

Esetünkkel az arca lokalizálódó ritkán előforduló, indolens lefolyású daganat differenciáldiagnosztikai és terápiás jelentőségére hívjuk fel a figyelmet, kiemelve a folyamat szoros obszervációjának fontosságát, és amennyiben lehetséges a korai agresszív terápia halasztását.

IRODALOM

1. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. és mtsai.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. (2005) 105, 3768–3785.
2. Kim Y. H., Willemze R., Pimpinelli N. és mtsai.: TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society For Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of The European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Blood*. (2007) 110, 479–484.
3. Tomaszewski M. M., Moad J. C., Lupton G. P.: Primary cutaneous Ki-1 (CD30) positive anaplastic large cell lymphoma in childhood. *J Am Acad Dermatol*. (1999) 40, 857–861.
4. Bekken M. W., Geelen F. A., van Voorst Vader P. C. és mtsai.: Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders; a report from the Dutch Cutaneous Group on the long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. (2000) 95, 3653.
5. Török L., Krenács L., Kirschner Á. és mtsai.: Primer cutan CD30-pozitív nagysejtes anaplasziás lymphoma spontán regresszióval. *Bőrgyógy. Vener. Szle*. (2005) 81, 147–149.
6. Erős N., Marschalkó M., Holló P. és mtsai.: Kiterjedt bőrérzékenységgel járó primer cutan anaplasziás nagy sejtes lymphoma sikeres kezelés röntgen irradációval. *Bőrgyógy. Vener. Szle*. (2010) 86, 116–119.
7. Marshall E. Kadin, Francine Foss: Primary Cutaneous and Systemic CD30+ T-cell Lymphoproliferative Disorders. *T-Cell Lymphomas, Contemporary Hematology*. (2013) 71–86.
8. Vonderheid E. C., Sajjadian A., Kadin M. E.: Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. (1996) 34, 470–81.
9. Fletcher C. L., Orchard G. E., Hubbard V. és mtsai.: CD30(+) cutaneous lymphoma in association with atopic eczema. *Arch Dermatol*. (2004) 140(4), 449–454.
10. Kadin M. E.: Current management of primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Oncology (Williston Park)*. (2009) 23(13), 1158–1164.
11. Yamane N., Kato N., Nishimura M. és mtsai.: Primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with generalized skin involvement and involvement of one peripheral lymph node, successfully treated with low-dose oral etoposide. *Clin Exp Dermatol*. (2009) 34(5), 56–59.
12. Duvic M., Reddy S. A., Pinter-Brown L. és mtsai.: A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorders. *Clin Cancer Res*. (2009) 15(19), 6217–6224.
13. Kong Y. Y., Dai B., Kong J. C. és mtsai.: Neutrophil/eosinophil-rich type of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular study of nine cases. *Histopathology*. (2009) 55(2), 189–196.
14. Zayour M., Gilmore E., Heald P. és mtsai.: A distinct entity in the spectrum of the CD30+ cutaneous lymphoproliferative diseases: oligoclonal nodules with pseudoepitheliomatous hyperplasia followed by spontaneous resolution. *Am J Dermatopathol*. (2009) 31(1), 37–43.
15. Vergier B., Beylot-Barry M., Pulford K. és mtsai.: Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 65 cases. *Am J Surg Pathol*. (1998) 22(10), 1192–1202.
16. Kárpáti S., Kemény L. és Remenyik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. 1. kiadás, Budapest: Medicina; (2013) 827 p.
17. Kárpáti S., Kemény L. és Remenyik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. 1. kiadás, Budapest: Medicina; (2013) 818 p.
18. ESMO Guidelines Working Group, Dummer R: Primary cutaneous lymphomas. ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. (2007) 18(2), 61–62.
19. Erős N.: Cutan lymphomák klinikopatológiai jellegzetességeinek vizsgálata, Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest; (2009) 5–6 p.
20. Hellier I., Dereure O., Segondy M. és mtsai.: Unlikely role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *Eu J. Dermatol*. (2001) 11(3), 203–208.
21. Camisa C., Helm N. T., Sexton C. és mtsai.: Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma can mimic benign dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. (1993) 29, 696–700.
22. Willemze R., Beljaards R. C.: Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol*. (1993) 28, 973–80.

Érkezett: 2013. 06. 14.

Közlésre elfogadva: 2013. 07. 19.

Terhességi varicella

Varicella in pregnancy

GURZÓ LILLA ANNA DR., WIKONKÁL NORBERT DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A varicella, ismertebb nevén bárányhimlő, egy jóindulatú infekzív gyermekkori betegség, de a vírussal a terhesség során való fertőződés súlyos komplikációkhoz vezethet mind az anyánál, mind magzatánál. Terhes nők varicella infekciója esetén az első trimeszterben a legnagyobb a magzati károsodás kockázata, de a súlyos anyai szövődmények esélye folyamatosan fennáll. Infekció esetén antivirális kezelés mindenképp szükséges a súlyos anyai szövődmények és magzati anomáliák megelőzése céljából.

A szerzők egy 35 éves gravida esetét ismertetik, akinél első terhessége kapcsán a 17. gestációs héten típusos tünetekkel varicella jelentkezett. A diagnózisnak megfelelően a beteg – szoros obszerváció mellett – parenteralis – majd peroralis antivirális (acyclovir) kezelésben részesült, mely mellett tünetei regrediáltak. A beteg egy hetes hospitalizációt követően panaszmentesen, maradványtünetekkel távozott.

Kulcsszavak:
varicella - terhesség - antivirális kezelés

SUMMARY

Varicella, also known as chickenpox, is a relatively benign disease which mostly occurs in early childhood. However, infection during pregnancy can lead to serious fetal and maternal complications. Maternal varicella during the first trimester of the pregnancy carries the highest risk in causing congenital malformations (embriopathy), and the risk of serious maternal morbidity is high throughout the whole pregnancy. Antiviral treatment is required in all cases in order to prevent possible maternal and fetal complications.

The authors report a case of a 35-year-old pregnant patient, who was diagnosed with varicella in her second trimester, 17 weeks into her pregnancy. She was treated with intravenous than oral antiviral medication (acyclovir) under close observation. Her symptoms regressed and she was sent home after a 7-day hospital stay.

Key words:
varicella - pregnancy - antiviral therapy

Esetismertetés

A 35 éves gravida nőbeteg anamnézisében gastro-oesophagealis reflux betegség, gastroscopiával igazolt, és kezelt ulcus ventriculi szerepel. 17 hetes volt első terhességével a tünetek jelentkezésekor. Magzatvédő vitamint szedett, továbbá a tünetek megjelenését megelőző héten húgyúti fertőzés miatt antibiotikus kezelésben részesült. Elmondása szerint hospitalizációja előtt 4 nappal észlelte a felső ajkán egy pustula megjelenését, majd testszerte viszkető kiütések jelentkezését, amelyet 39 °C-os láz kísért.

Első vizsgálatunk alkalmával testszerte illetve a hajas fejbőrön erythemás alapon vesiculákat, számos pörkkel fedett erosiót, exco-riatiót észleltünk, a betegnek szájnyalkahártya tünete nem volt (1., 2. ábra). Elmondása szerint gyermekkorában nem esett át varicellán. Az anamnézis és a klinikai kép terhességi varicella diagnózisát támasztotta alá.

Laboratóriumi vizsgálatok során anaemia, gyorsult sülyledés, emelkedett fehérvérsejt-, vérlemezke szám, alacsony karbamid és húgysav érték igazolódott, a vizeletben kóros eltérést nem észleltünk. Klinikai ápolása alatt hasi ultrahang, nőgyógyászati kontroll

vizsgálat történt, amelyek során nőgyógyászati teendőt nem vélemeztek.

A diagnózisnak megfelelően a beteg 3 napig 3x500 mg dózisban parenteralis acyclovir kúrában részesült, amelyet peroralis terápiával folytattunk 5x800 mg-os dózisban, lokális hűsítő rázókeverék, illetve 1%-os szalicil oldatos kezelés mellett.

Egy hetes hospitalizációt követően a beteget panaszmentesen, maradványtünetekkel, jó általános állapotban otthonába bocsájtottuk (3., 4. ábra).

Megbeszélés

A varicella fertőzés gyakorisága terhesség során 1-5 eset 10.000 terhességből (1). Terhes nőkben a varicella fertőzés szinte mindig tünetes. Fáradékonysággal, lázzal, fejfájással járó prodromát követően típusos viszkető hólyagok jelentkeznek, amelyeket esetenként nyálkahártya tünet is kísér (2). Terheseknek antivirális terápiaként



1. ábra

Testszerte erythemás alapon vesiculák, pörkkel fedett erosiók, excoriatiók



3. ábra

1 hetes antivirális kezelés után látható regresszív tünetek



2. ábra

Erythemás alapon excoriált vesicula



4. ábra

Gyógyuló erosiók

acyclovir adható, ha a várható terápiás előny a lehetséges kockázatot meghaladja (FDA kategória B) (3).

A leggyakoribb anyai szövődmény a varicella pneumonia, amely a terhes varicellás nőbetegek 5-10%-nál alakul ki. Köhögéssel, haemoptoeval, mellkasi fájdalommal jár, és komolyan veszélyezteti az anya egészségét, az esetek 40%-ában mesterséges lélegeztetés válhat szükségessé (4, 5, 6). Kevésbé gyakori anyai szövődmények egyebek mellett az encephalitis, a peri-és myocarditis, a hepatitis, a glomerulonephritis, a mellékvese-elégtelenség és a thrombocytopeniás purpura (4, 7, 8, 9).

A korai magzati szövődmény legsúlyosabb formáit a congenitalis varicella szindróma (embriopathia) néven ismerjük: a heges bőrtünetek mellett végtag hypoplasia

vagy paresis, musculosceletális eltérések, microcephalia, központi idegrendszeri abnormalitások, illetve szemészeti eltérések jelentkezhetnek egyéb anomáliák mellett (10, 11, 12, 13, 14, 15). Röviddel a szülés előtt illetve az első postpartum hétben bekövetkezett infekció progresszív varicella (neonatalis varicella) kialakulásához vezet az újszülöttnél, ami kezelés nélkül az esetek 20%-ban fatális (4, 16).

A komplikációk megelőzése végett bárányméhen át nem esett gravidákat (a biztos expozíciót követő 72-96 órán belül) javasolhatóan varicella zoster immunoglobulin (VZIG) terápiában lehet részesíteni intramuscularisan 125 U/10 kg dózisban (4, 17, 18, 19, 20). Amennyiben erre nem került sor, és a terhes nő fertőződik, antivirális kezelés szükséges. Az 1995 óta rendelkezésre álló igen hatékony, élő attenuált vírust tartalmazó vakcináció (Varivax) még teherbeesés előtt javasolható azon fogamzóképes nőbetegeknél, akik korábban nem estek át bárányméhen. Gravidák beoltása kontraindikált (20, 21, 22, 23).

Az antivirális kezelés acyclovirral (i.v. 10 mg/kg 8 óránként 10 napig, vagy per os 5x800 mg 7 napig) vagy valacyclovirral (per os 3x1000 mg 7 napig) számos tanulmány alapján biztonságos, nem teratogén. Csökkenti az infekcióhoz társuló lázat és a típusos tüneteket (24, 25, 26). Az antivirális szer átjut a placentán, megtalálható a magzati szövetekben, a magzatvízben és köldökzsinór vérben, gátolja a vírus replikációt és megakadályozza a vírus placentán való átjutását. A terápia befejeztével szorosabb ultrahangos követés javasolt terhesgondozás keretében. Anyai pneumonia, encephalitis vagy egyéb szövődmény kialakulása esetén azonnali hospitalizáció és intravénás acyclovir terápia ajánlott (10 mg/kg 8 óránként 10 napig) (8, 27, 28).

Terhesség során akvirált varicella fertőzés esetén szisztémás antivirális terápia indítása mellett neonatológussal, genetikussal való konzultáció, nőgyógyászati kontroll vizsgálat mindenképp indokolt a súlyos anyai és magzati szövődmények megelőzése végett.

IRODALOM

1. McIntosh D., Isaacs D.: Varicella zoster virus infection in pregnancy. Arch Dis Child (1993) 68, 1-2.
2. Grose C.: Varicella infection during pregnancy. Herpes (1999) 6, 33-7.
3. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia, Medicina Kk. Zrt., (2013) 955.
4. Enders G., Miller E., Cradock-Watson, J. et al.: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet (1994) 343, 1547-50.
5. Cox S. M., Cunningham F. G., Luby J.: Management of varicella pneumonia complicating pregnancy. Am J Perinatol. (1990) 7(4), 300-301.
6. Landsberger E. J., Hager W. D., Grossman J. H.: Successful management of varicella pneumonia complicating pregnancy. A report of three cases. J Reprod Med. (1986) 31(5), 311-314.
7. Pastuszak A. L., Levy M., Schick B, et al.: Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. N Engl J Med (1994) 330:901-5.
8. Broussard R. C., Payne D. K., George R. B.: Treatment with acyclovir of varicella pneumonia in pregnancy. Chest (1991) 99, 1045-1047.
9. Smego R. A. Jr., Asperilla M. O.: Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. Obstet Gynecol (1991) 78, 1112-6.
10. Alkalay A. L., Pomerance J. J., Rimoin D. L.: Fetal varicella syndrome. J Pediatr (1987) 111, 320-323.
11. Hammad E., Helin I., Pacsa A.: Early pregnancy varicella and associated congenital anomalies. Acta Paediatr Scand (1989) 78, 963-964.
12. Cotlier E.: Congenital varicella cataract 1. Am J Ophthalmol. (1978) 86(5), 627-629.
13. Scheffer I. E., Baraitser M., Brett E. M.: Severe microcephaly associated with congenital varicella infection 1. Dev Med Child Neurol. (1991) 33(10), 916-920.
14. Andreou A., Basiakos H., Hatzikoumi I., Lazarides A.: Fetal varicella syndrome with manifestations limited to the eye 1. Am J Perinatol. (1995) 12(5), 347-348.
15. Al-Katawee Y. A., Al-Hasoun Y. A., Taha M. N., Al-Moslem K.: Congenital varicella-zoster virus infection. A rare case of severe brain and ocular malformations without limb or cutaneous involvement in a newborn after maternal subclinical infection 1. Saudi Med J. (2005) 26(5), 869-871.
16. Sauerbrei A., Wutzler P.: Neonatal varicella. J Perinatol. (2001) 21(8), 545-549.
17. Koren G., Money D., Boucher M., Aoki F., Petric M.: Innocencion G, et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. J Clin Pharmacol (2002) 42, 267-74.
18. Gruslin A., Steben M., Halperin S., Money D. M., Yudin M. H.; SOGC Infectious Diseases Committee. Immunization in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline no. 236, November 2009. J Obstet Gynaecol Can (2009) 31, 1085-101.
19. Brunell P. A., Ross A., Miller L. H., Kuo B.: Prevention of varicella by zoster immune globulin 1. N Engl J Med. (1969) 280(22), 1191-1194.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. (1996) 45(RR-11), 1-36.
21. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. Pediatrics. (2000) 105, 136-141.
22. ACOG Committee Opinion. Immunization during pregnancy. Obstet Gynecol (2003) 101, 207-12.
23. Shields K. E., Galil K., Seward J., Sharrar R. G., Cordero J. F., Slater E.: Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. Obstet Gynecol (2001) 98, 14-9.
24. Dunkle L. M., Arvin A. M., Whitley R. J. és mtsai: A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. N Engl J Med (1991) 325, 1539-44.
25. Wallace M. R., Bowler W. A., Murray N. B. és mtsai: Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Int Med (1992) 117, 358-63.
26. Spangler J. G., Kirk J. K., Knudson M. P.: Uses and safety of acyclovir in pregnancy. J Fam Pract (1994) 38, 186-91.
27. Grover L., Kane J., Kravitz J., Cruz A.: Systemic acyclovir in pregnancy-A case report. Obstet Gynecol (1985) 65, 284-287.
28. Kimberlin D. F., Weller S., Whitley R. J., Andrews W. W., Hawth J. C., Lakeman F. és mtsai: Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy 1. Am J Obstet Gynecol. (1998) 179(4), 846-851.

Érkezett: 2013. 11. 28.

Közlésre elfogadva: 2013. 12. 06.

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

Gyermekkori lichen sclerosus et atrophicus, alopecia totalis és autoimmun thyreoiditis együttes előfordulása

Presence of lichen sclerosus et atrophicus, alopecia totalis and autoimmune thyreoiditis in childhood

ORBÁN ANNAMÁRIA DR., GÖRÖG ANNA DR., SILLÓ PÁLMA DR., KUROLI ENIKŐ DR.,
HÁRSING JUDIT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A lichen sclerosus et atrophicus (LSA) egy ismeretlen eredetű, autoimmun kötőszöveti betegségek közé sorolt, a bőr körülírt tömött atrophijával járó dermatosis. A tünetek megjelenése alapján megkülönböztetnek genitális, extragenitális és kevert formákat. A szerzők egy 9 éves lánybeteg esetét ismertetik, akinél az alsó végtagon és a genitális régióban jelentkező kombinált LSA autoantitest pozitívással, alopecia totalisszal és autoimmun thyreoiditissel társult. Az eset bemutatását azért tartották fontosnak, mert az LSA szubjektív tünetekkel nem kísért kombinált formája gyermekeknél viszonylag ritka, valamint a kórkép trachonychiával, antinukleáris antitest (ANA), kromatin elleni antitest és anti-thyreoperoxidase (ATPO) antitest pozitívással társul.

Kulcsszavak:
lichen sclerosus et atrophicus - alopecia totalis - hypothyreosis

SUMMARY

Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) is a chronic immune-mediated connective tissue disease of unknown origin that presenting with circumscribed thick atrophy of the skin. Based on the localization of the skin symptoms one could distinguish genital, extragenital and combined forms. The authors report a 9-years-old girl with combined LSA localized on the genital area and on the lower legs, who developed also circulating autoantibody positivity, alopecia totalis and autoimmune thyreoiditis. The authors present this case because the combined LSA without subjective symptoms in children is a rare entity and it was combined by trachonychia, alopecia totalis, antinuclear antibodies (ANAs), anti-chromatin antibodies and anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO antibodies) positivity.

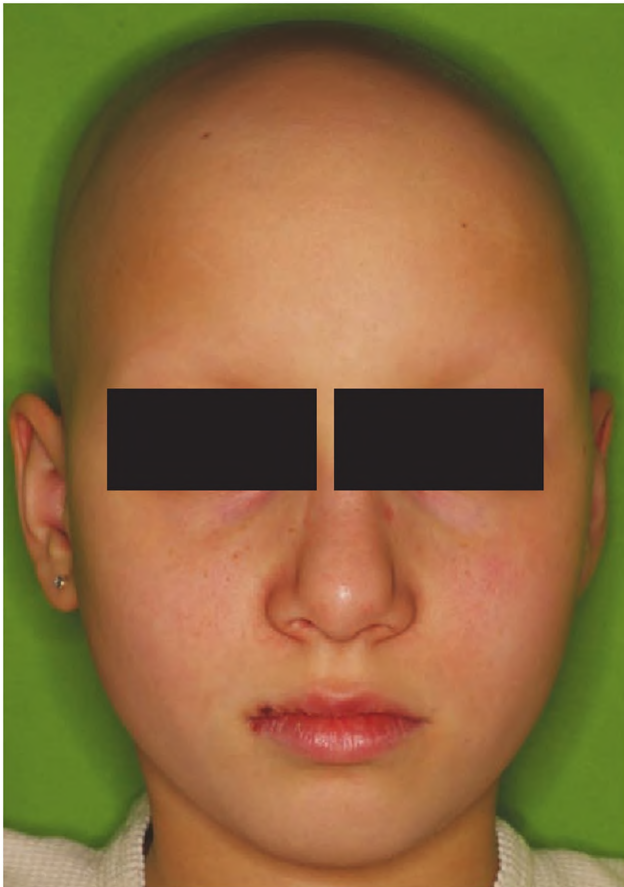
Key words:
lichen sclerosus et atrophicus - alopecia totalis - hypothyreosis

A lichen sclerosus et atrophicus (LSA) egy ismeretlen etiológiájú, autoimmun kórképnek vélt, a bőr körülírt tömött atrophijával járó dermatosis (1). Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy az LSA egy autoimmun kötőszöveti betegség, amely genetikailag meghatározott egyéneknél jelenik meg bizonyos környezeti tényezők hatására. A klinikai tünetek megjelenése alapján megkülönböztetünk genitális, extragenitális és kevert formákat. Az esetek egy részében autoimmun társbetegségekkel, autoantitest pozitívással társul.

Esetismertetés

Egy 9 éves lány esetét ismertetjük, akinek az anamnéziséből koraszülöttség (anyai toxemia miatt 36. gestatis hétre sectio caesarea-val született 1550 grammal 9/10 Apgar értékkel), alacsonynövés, hypermetropia, astigmia, krónikus sinusitis maxillaris és kró-

nikus bronchitis emelendő ki. Gyermekkori fertőző betegségei: varicella, hepatitis A infekció. Családi anamnéziséből hypothyreosis (mater, anyai nagymama), vitiligo, asthma, nem inzulin dependens diabetes mellitus (NIDDM), hypertonia, psoriasis vulgaris, ovarium malignoma emelendő ki. 2009 májusában kezdődött gyorsan progresszív alopecia areata, emiatt 2009. októberben adenotonsillectomia történt, mely az alopeciában javulást nem hozott. 2010. januárban Kaposi Mór Oktatókórház gyermekosztályán kivizsgálás történt, hasi ultrahang, mellkas és orrmelléküregek felvétel (OMÜ), Toxoplasma, hepatitis B, C szerológia negatív, rutin labor, tiroideae-stimuláló hormon (TSH), szabad tiroxin-szint (fT4), pajzsmirigy ultrahang normál, anti-tiroideae-peroxidáz (ATPO) antitest emelkedett. Az alopeciára bőrgyógyászaton kortikoszteroid tartalmú oldatot, kenőcsöt, tacrolimus tartalmú krémet, 2009. szeptembertől novemberig heti háromszor UVB fésű kezelést alkalmaztak. 2010. februárban Heim Pál Gyermekkórház Bőrgyógyászati Osztályán fektült diphenylcyclopropenone (DPCP) terápia beállítása miatt, helyileg hydrocotisone butyrate emulziót javasoltak. Súlyyedés, vércép normál, vizelet fehérje +, immunszerológia negatív. 2010 júliusában jelentkezett először Klinikánkon az alo-



1. ábra
Alopecia totalis



2. ábra
Fehér, livid sclerotikus plakkok a könyök területén

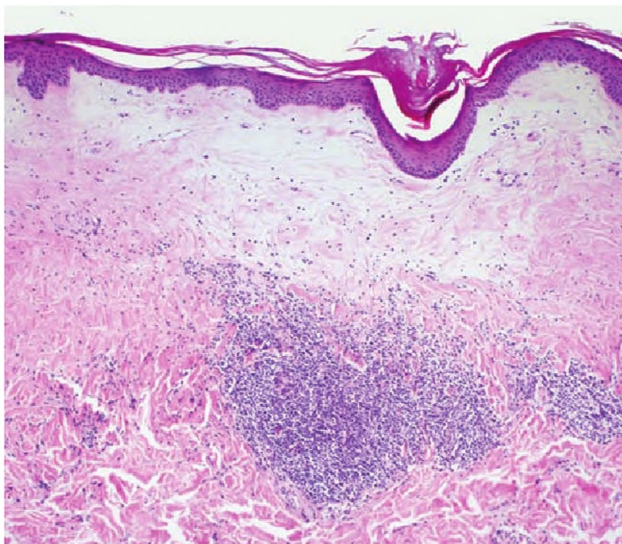


3., 4. ábra
Fehér, livid sclerotikus plakkok a térd és a lábfej területén

pecia totalis (1. ábra) és az egy éve fennálló körömtünetek (pontozott, proximalisan szétváló kézkörmök) kivizsgálása céljából. Szemöldök, szempilla szintén hiányoztak. Orr-torok tenyésztés negatív volt, C-reaktív protein (CRP) 0, anti-streptolizin titer (AST) 4 IU/L, ATPO emelkedett, fT3 minimálisan emelkedett, fT4, TSH normál tartományban. A körömtünetekre és a fejbőrre lokális kortikoszteroid tartalmú krémet indítottunk. 2010. júliusban Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti Klinikáján gócvizsgálat történt, adenoid vegetatio és sinusitis maxillaris miatt readenotomiát és kétoldali arcüreg öblítést végeztek (OMŰ pozitív, az arcüregben pus), mely után felsőlégúti panaszai megszűntek. Gastroesophagealis reflux (GERD) lehetőségét felvetették. Körömtünetei kortikoszteroid tartalmú externa hatására látványosan javultak, az alopeciában változás nem történt, 2012 óta nem részesül kezelésben. 2009 októbere óta több alkalommal emelkedett ATPO és TSH, alacsony fT3 értékek, mely miatt autoimmun hypothyreosis lehetséges merült fel. 2012. november óta endokrinológiai ambulancián szubsztitúciós kezelésben részesül (50 µg levothyroxine natrium), alacsony D-vitamin szint miatt D-vitamin pótlás indult (1000 NE/nap). Hónapok óta fennálló hasi panaszok, regurgitatio miatt gasztroenterológiai kivizsgálásra került sor, mely során GERD igazolódott, protonpumpa gátló gyógyszer mellett hasi panaszai megszűntek. 2013. februárban gasztroenterológiai kontroll vizsgálaton perianalis bőreltérést észleltek. Az ezt követő bőrgyógyászati kivizsgálás során alopecia totalis mellett a könyökök, térdék és bokák felett (2., 3., 4. ábra), valamint genitálisan (5. ábra) fehér, illetve livid sclerotikus plakkok voltak észlelhetők. A tüneteket szubjektív panasz nem kísérte. A szövettani vizsgálat LSA-t igazolt (6. ábra). Laborleletei: gyenge antinukleáris antitest (ANA) pozitívítás (1:160, granuláris), kromatin elleni antitest pozitívítás. Bor-



5. ábra
A genitális régióban fehér scleroticus plakkok



6. ábra
Atrophiás hámmal fedett bőrészlet. A dermis felső része oedemás, alatta vaskos kötőszövet, az erek körül lymphocytás beszűrődés látható. HE 10x

relia szerológia, transzglutaminase IgA negatív. Gyógyszerei: omeprazole, levothyroxine natrium, D3-vitamin. Bőrtünetei lokális kortikoszteroid tartalmú externa, majd tacrolimus tartalmú kenőcs hatására javultak, genitálisan megszűntek.

Megbeszélés

Az LSA klinikai képét *Hallopeau* írta le először 1887-ben, míg a szövettani jellemzőit *Darier* publikálta 1892-ben. (2) Patogenezise máig ismeretlen. Mint az autoimmun betegségeknél általában, ez a kórkép is sokkal gyakrabban érinti a női nemet. A férfi: nő arány 1:10. A nők kb. 21%-nál az LSA egy, vagy több autoimmun betegséggel társul, 42%-uknál autoantitest pozitívítás figyelhető meg. Leggyakrabban autoimmun thyreoiditis (12%), alopecia areata (9%), vitiligo (6%) és anaemia perniciosa (2%) kíséri. A pubertás előtt a lány gyermekek kb. 7%-nál vitiligo és/vagy alopecia areata jelentkezik. A genitális LSA nők nagy részénél extracellularis matrix 1 protein (ECM1) IgG autoantitest pozitívítás, kisebb részüknél BP180-230 bazálmembrán ellenes autoantitestek mutathatók ki. (3) Úgy vélik, hogy *Borrelia burgdorferi*, *Epstein-Barr vírus* (EBV), *human papilloma vírus* (HPV), valamint *Mycoplasma* infekció is szerepet játszhat a kialakulásában, de ezt máig nem tudták bizonyítani (1, 3, 4, 5, 6). Genetikai tényezőkre utal, hogy a genitális LSA tekintetében érintett nők 12%-nál a családi anamnézis pozitív. Leírták a human leukocytá antigén (HLA) DQ7 gyakoribb megjelenését férfiakban és nőkben egyaránt, nőkben a HLA DQ8 és DQ9 is gyakoribb volt. (7) Környezeti faktorok közül szerepet tulajdonítanak a traumának, illetve a krónikus irritációnak. Nagy körültekintést és odafigyelést igényel egy esetleges szexuális abúzus feltárása, mely precipitáló faktor lehet, a társuló gyulladás izomorf reakcióként (Köbner-jelenség) elősegítheti a kórkép kialakulását (8). Az autoimmun kórképek (autoimmun pajzsmirigy betegségek, rheumatoid arthritis, lokalizált scleroderma, colitis ulcerosa, psoriasis, vitiligo, alopecia areata, anaemia perniciosa, morphea), autoantitest pozitívítás (ANA, ENA, anti-Ro-antitestek, anti-histone-antitestek, anti-SCL-70-antitestek, anti-thyreoid-antitestek) jelentősen nagyobb arányban társul LSA-val a női nemnél. A keringő antitestek további célpontja az extracellularis matrix protein 1, valamint bullosus LSA formában a bazálmembrán (főleg BP180 és 230) (3). A morpheához hasonlóan a *Borrelia burgdorferi* pozitívítás irányában is vizsgálódni kell (1, 3, 4). A lichen sclerosus előfordulása bimodális, az első csúcs prepubertás korú gyermekeknel észlelhető, a második menopausa utáni középkorú nőknél (50-60 év között). Lánygyermekeknel az előfordulása 1:900 (9), 15%-uknál fordulnak elő extragenitális tünetek (10). Fiúgyermekeknel már 3-6 hónapos korban megjelenhet, tünetmentes, de gyakori szövődménye a phimosis. A felnőtt férfiaknál általában a negyedik évtizedben jelentkeznek a tünetek (11). A lokalizációt tekintve megkülönböztetünk genitális, extragenitális, valamint kevert formákat (1). A genitális forma gyakrabban fordul elő, mint az extragenitális, és mindkét kórformát gyakrabban észleljük a női nemnél. Nőkben a genitális formára a bőr és nyálkahártya atrophiája jellemző, fehéresen fénylő, sérülékeny, lány gyermekeknel haemorrhagiás, bullosus tünetekkel járhat. Az extragenitális forma általában papulák megjelenésével kezdődik, amelyek később porcelán fehér scleroticus

plakkokká folynak össze, a bőr végül ráncolhatóvá válik, purpura, fissura, oedema, és erózió is megjelenhet a felszínén. Az extragenitális tünetek leggyakrabban a mellkas felső részére, a hátra, axillára és a végtagok proximális részére lokalizálódnak (1, 3). Ami a szubjektív, valamint egyéb tüneteket illeti, megemlítendő a genitális régióra lokalizálódóan: pruritus, érzékenység (fájdalom), purpura, dysuria, constipatio, fájdalmas székelés, perianális fissurák és vérzés, de tünetmentes formák is előfordulnak. Esetünkben a könyökök, térdék és bokák felett, valamint genitálisan fehér, illetve livid scleroticus plakkok voltak észlelhetők szubjektív panaszok nélkül. A vulvára lokalizálódó pruritus, érzékenység, valamint a gastrointestinális panaszok (székeléskor jelentkező vérzés, fájdalmas székelés, fissurák, constipatio) prevalenciája viszonylag nagy (12). Fiúgyermeknél a lichen sclerosus klinikai megjelenésére jellemző a preputium distalis szakaszának fehéres, porcelánszerű elváltozása progresszív phimosisal, amit egy fehéres szklerotikus gyűrű formájában észlelünk. Gyakran az urethra szájadékon egy diszkrét scleroticus elváltozást figyelhetünk meg, de a meatus stenosisa betegség kezdeti stádiumában ritka. A balanitis xerotica obliterans *Stühmer* (Németország) írta le, amely megfelelője a jelenleg használatos, felnőtt férfiaknál jelentkező (glansra, penisre és preputiumra lokalizálódó) LSA (13).

Differenciáldiagnózis

Az anogenitális LSA-t a genitális ekzémától, atópiás dermatitistől, mycosistól, különböző infekcióktól, morpheától intraepithelialis neoplasziától, az extragenitális formát, vitiligótól, morpheától, lichen planustól, lichen simplex chronicustól kell elkülöníteni (3, 12, 14).

Szövődmények

Az LSA atrophias formájának szövődményeként fiúgyermeknél phimosis alakulhat ki, a női nemnél a kisajkak resorptiója, a hüvelybemenet stenosisa, valamint mindkét nem esetében anális stenosis („ceruzavékony” széklet) jelentkezhet. (2) A gyermekkori vulvaris LSA prognózisa ismeretlen. A tünetek javulhatnak, előfordul, hogy a pruritus miatt továbbra is alkalmazni kell a lokális kortikoszteroid/calcineurin inhibitor terápiát. Maradványtünete lehet atrophia, a kisajkak reszorptiója, és purpura (3). Szövődményként dyspareunia, szexuális dysfunctio, pszichoszexuális problémák alakulhatnak ki férfiaknál és nőknél egyaránt (15,16). A krónikus lefolyású betegséget praecancerosishoz tekintik, laphámrák kialakulásának esélye nőknél <5%, férfiaknál 3-4%-ra tehető. Kialakulásában a krónikus hegesedő folyamatnak, valamint a HPV infekciónak is szerepet tulajdonítanak. Az LSA megfelelő kezelése, követése megelőzheti, illetve időben felismerhetővé teszi a malignómák kialakulását.

Kezelés

A genitális LSA-t több évig hormonális megbetegedésnek tartották és helyileg ösztrogén, progeszteron, valamint tesztoszteron tartalmú externákkal kezelték. Ezek a készítmények már nem használatosak. A *British Association of*

Dermatologists (BAD) által 2010-ben kidolgozott guideline alapján (15) az LSA terápiájában első vonalbeli szer az ultrapotens helyi kortikoszteroid; clobetasol propionate 0.05% 4 hétig naponta egyszer, majd 4 hétig másnaponta, további 4 héten keresztül heti 2-szer alkalmazandó. Amennyiben a tünetek recidiválnak, ismételten sűrűbben kell használni a készítményt, így a betegek 60%-ánál komplett remisszió érhető el. Az ultrapotens kortikoszteroidok használata biztonságos, nincs szignifikáns szteroid mellékhatás, valamint a laphámrák kialakulásának esélye sem fokozott. Egyes tanulmányok szerint a kevésbé potens mometasone furoate is hatásos (17). Mellékhatásként mycoticus, bakteriális és vírusos infekciók fellángolásával számolhatunk. A helyi calcineurin inhibitorok (tacrolimus, pimecrolimus) használatának kedvező hatásáról számoltak be (18), bár nem első vonalbeli szer. Az objektív klinikai tünetek lokális kezeléssel 3-4 hónap alatt teljesen megszűnhetnek. A fehér sclerotikus plakkok általában jelentős változást nem mutatnak. A fiúgyermeknél az ultrapotens kortikoszteroidok lokális alkalmazása a kórkép korai stádiumában hatásosnak bizonyul (clobetazol), azonban végleges kuratív kezelést a totalis circumcisió jelent, mely után a rezekált preputiumot szövettani vizsgálatra kell küldeni. A kórképhez társuló meatus stenosis sebészi meatotomiát és az ureteroplasticát indokolhat (13). A sebészi terápia hegesedés, szerkezeti károsodás, malignus folyamatok kialakulása esetén javasolt. Egyes esetekben a cryoterápia, a photodynamias terápia, a laser kezelés, valamint az immun-suppresszív terápia megoldást jelenthet. Hyperkeratosis és hypertrophia esetén a helyi és szisztémás retinoidok is hatásosak lehetnek az ultrapotens szteroid hatástalansága esetén. Az extragenitális formánál a szisztémás antibiotikum terápia mellett alkalmazható phototerápia (UVA1), valamint photochemotherapy (PUVA) is (19).

Az LSA gyermekkori kombinált formája bár ritka kórkép, ismerete mégis fontos. Az eset bemutatásával az autoimmun betegségekkel való gyakori társulására szerettük volna felhívni a figyelmet.

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. (2013) 450, 640.
2. Brouillard C., Granel-Brocard F., Cuny J. F. és mtsai: A case of cutaneous lichen sclerosus et atrophicus effectively treated by extracorporeal photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2013) Jun; 29 (3), 160-3.
3. Fistarol S. K., Itin P. H.: Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol.* (2013) 14 (1), 27-47.
4. Aidé S., Lattario F. R., Almeida G. és mtsai: Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis.* (2010) Oct; 14 (4), 319-22.
5. Prowse D. M., Ktori E. N., Chandrasekaran D. és mtsai: Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* (2008) Feb; 158 (2), 261-5.
6. Pónyai K., Bognár P., Pintiér D. és mtsai: Mycoplasma infection – a possible etiological cofactor in morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *J Inv Dermatol.* (2009) 129, (Suppl), 102.
7. Sherman V., McPherson T., Baldo M. és mtsai: The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) Sep; 24 (9), 1031-4.

8. Warrington S. A., C. de San Lazaro.: Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. Arch Dis Child. (1996) 75, 512-516.
9. Powell J., Wojnarowska F.: Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. J Am Acad Dermatol. (2001); 44, 803–806.
10. Lagerstedt M., Karvinen K., Joki-Erkkilä M. és mtsai: Childhood lichen sclerosus—a challenge for clinicians. Pediatr Dermatol. (2013) Jul-Aug; 30 (4), 444-50.
11. Edmonds E. V., Hunt S., Hawkins D. és mtsai: Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2012) Jun; 26 (6), 730-7.
12. Maronn M. L., Esterly N. B.: Constipation as a Feature of Anogenital Lichen Sclerosus in Children. Pediatrics. (2005) Feb; 115 (2), 230-2.
13. Becker K.: Lichen Sclerosus in Boys. Dtsch Arztebl Int. (2011) 108 (4), 53-58.
14. Pérez-López F. R., Ceausu I., Depypere H. és mtsai: EMAS clinical guide: Vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal woman. Maturitas. (2013) Jan 3.
15. Neill S. M., Lewis F. M., Tatnall F. M. és mtsai: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus. Br J Dermatol. (2010) 163, 672-682.
16. Dalziel K. L.: Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. J Reprod Med. (1995) May; 40 (5), 351-4.
17. LeFevre C., Hoffstetter S., Meyer S. és mtsai: Management of lichen sclerosus with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores. J Low Genit Tract Dis. (2011) Jul; 15 (3), 205-9.
18. Boms S., Gambichler T., Freitag M. és mtsai: Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. BMC Dermatology, (2004) 4, 14, 1-5.
19. Breuckmann F., Gamblicher T., Altmeyer P. és mtsai: UVA/UVAI phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. BMC Dermatology. (2004) 4:11, 1-14.

Érkezett: 2014. 01. 22.

Közlésre elfogadva: 2014. 03. 13.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Szilágyi Anna

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

Leader of the office: Anna Szilágyi

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Phone: 267-4685

A TNF gátló biológiai terápiás szerek immunogenitásának szerepe a psoriasis kezelésében*

Role of immunogenicity of TNF inhibitor biologics in the treatment of psoriasis

SZEGEDI ANDREA DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A TNF- α gátlása a psoriasis és más immunmediált betegségek kezelésében áttörést hozott mivel az eddig helyi és szisztémás szerekkel remisszióba nem hozható betegek is részben vagy teljesen tünetmentessé váltak, így a TNF- α gátlók bevezetése az immunmediált kórképek terápiájában sikertörténetnek tekinthető. Ahogyan gyűltek a tapasztalatok a TNF- α ellenes terápiákkal, úgy vált egyre nyilvánvalóbbá, az is, hogy a betegek egy kis része nem reagál megfelelően a kezelésre (primer hatástalanság), egy másik csoportban pedig az addig hatásos szer elveszítheti az hatékonyságát egy idő után (szekunder hatástalanság vagy hatásvesztés). A szekunder hatástalanság kialakulásáért az egyes TNF- α gátlók immunogenitása (az a képesség, hogy milyen mértékben képesek humoralis vagy celluláris immunválaszt kiváltani) vagyis a gyógyszer ellenes antitestek megjelenése felelős, mely azonban nemcsak a hatásvesztés kialakulásában, hanem az infúziós és allergiás reakciók gyakoribb megjelenésében is szerepet játszik. A közlemény a psoriasis kezelése során alkalmazott biológiai terápiás szerek immunogenitásával kapcsolatos adatokat foglalja össze.

Kulcsszavak:

TNF- α gátlás - immunogenitás - psoriasis

SUMMARY

The advent of TNF- α inhibitory therapies caused a breakthrough in the treatment of immune mediated diseases, because patients refractory to conventional systemic or local treatment modalities became fully or partially symptom free. Therefore the introduction of TNF- α inhibitors was regarded as a story of success in the therapy of immune mediated disorders. Owing to the growing amount of clinical experience it became evident, that a small portion of patients do not respond adequately to TNF- α inhibitory therapies (primary inefficiency) and there is another group of patients who loose previous good therapeutic response (secondary inefficiency). The immunogenicity (the ability of a molecule to induce a specific humoral or cellular immune response) of TNF- α inhibitors, which manifests in the appearance of antidrug antibodies assumed to be the main mechanism that causes secondary inefficiency and also play role in the development of infusion reactions or allergic side effects. This paper summarises the data of immunogenicity in connection with TNF- α inhibitors used in the treatment of psoriasis.

Key words:

TNF- α inhibition - immunogenicity - psoriasis

A psoriasis az egyik leggyakoribb immunmediált bőrbetegség, mely a fejlett világ országaiban a népesség 2%-át érinti (1). A betegség kialakulásában számos tényező játszik szerepet. Nagyszámú gén közvetíti azt a genetikai predispozíciót, mely mellett szerzett tényezők (infekciók, gyógyszerek, stressz, elhízás stb.) és még nem azonosított faktorok indítják el illetve tartják fenn a betegségre jellemző, alapvetően a bőrre és annak függelékeire lokalizálódó, de mai ismereteink szerint súlyos

kezeletlen esetekben szisztémás hatásokat is kifejtő immunmediált gyulladást (2). A veleszületett és az adaptív immunrendszer részvétele döntő jelentőségű a patogenezisben, ahol a dendritikus sejtek, a Th1, Th17 limfociták és a keratinociták mellett legnagyobb szereppel a TNF- α proinflammatorikus citokin bír (3). A TNF- α felelős egyes transzkripció faktorok (NF κ B, NF-AT1) aktív működéséért, bizonyos citokinek és kemokinek fokozott termelődéséért (IL-1, 6, 8, 12, 15, 17, 18), a keratinoci-

Levelező szerző: Prof. Dr. Szegedi Andrea
e-mail: aszegedi@dote.hu

* Szponzorált közlemény

ták proliferációjáért, ízületi érintettség esetén a porc- és csontkárosodásért, a fibroblaszt, chondrocita és endothel aktivációért, valamint az extraartikuláris tünetek jó részének kialakulásáért. A TNF- α gátlása a psoriasis és más immunmediált betegségek kezelésében áttörést hozott, mivel az eddig helyi és szisztémás szerekkel remisszióba nem hozható betegek is részben vagy teljesen tünetmentessé váltak, így a TNF- α gátlók bevezetése az immunmediált kórképek terápiájában sikertörténetnek tekinthető (4).

TNF- α gátló szerek immunogenitása

Ahogy tapasztalatok a TNF- α ellenes terápiákkal, úgy vált egyre nyilvánvalóbbá, az is, hogy a betegek egy kis része nem reagál megfelelően a kezelésre (primer hatástalanság), egy másik csoportban pedig az addig hatásos szer elveszítheti az effektivitását egy idő után (szekunder hatástalanság vagy hatásvesztés). A szekunder hatástalanság kialakulásáért az egyes TNF- α gátlók immunogenitása (az a képesség, hogy milyen mértékben képesek humoralis vagy celluláris immunválaszt kiváltani) vagyis a gyógyszer ellenes antitestek megjelenése áll, mely azonban nemcsak a hatásvesztés kialakulásában, hanem az infúziós és allergiás reakciók gyakoribb megjelenésében is szerepet játszik. Általánosságban igaz, hogy az antitest pozitív betegek gyógyszer kiürülése gyorsabb, a gyógyszer hatásossága csökken (non-responderré válnak), gyakoribbak az infúziós és helyi reakciók a gyógyszeradás után, illetve gyakrabban válik szükségessé a dózis eszkalációja. Az antitestek megjelenése nem egyformán gyakori minden TNF- α gátlóval kezelt betegben, a vizsgálatokban talált gyakoriság függ az alkalmazott laboratóriumi módszer érzékenységétől, a mintavétel időpontjától, a terápia hosszától, az alapbetegségtől, a gyógyszermolekula strukturális és farmakodinamiás sajátosságaitól, az esetleges kontaminációktól, a bevétel módjától és frekvenciájától, az alkalmazott dózistól és az egyidejű immunmoduláns/immunszuppresszív terápiától (5). A probléma jelentőségét jelzi, hogy egy friss nagy metaanalízis adatai szerint 865 TNF- α gátlóval kezelt betegben a megjelenő gyógyszer ellenes (anti-drug, ADA) antitestek a terápiás választ 68%-al csökkentették (6). Psoriasisban hazánkban három TNF- α gátló (infiximab, adalimumab és etanercept) adása engedélyezett, ennek megfelelően a továbbiakban ezen három szerre vonatkozó adatokat tárgyaljuk. Az egér-human kiméra antitestek (infiximab) alkalmazásakor a HAMA (human anti-mouse antibodies), a teljesen humán antitest (adalimumab) alkalmazásakor a HAHA (human anti-human antibodies) megjelenésére lehet számítani. Ezen antitestek az Fc fragment illetve az Fab antigén kötő hely ellen egyaránt irányulhatnak, de döntően az utóbbi valósul meg. A TNF receptor-IgG fúziós protein (etanercept) esetében a TNF receptor rész és az Fc fragment kapcsolódási helye ellen lehet elsősorban antitesteket kimutatni, mely régió egér szekvenciákat is tartalmaz (7). Az antitestek lehetnek a gyógyszer hatását/vérszintjét csökkentő ún. neutralizáló, illetve érdemi

klinikai hatást nem gyakorló ún. nem neutralizáló antitestek. Elsősorban az Fab és Fc rész ellen termelődő antitestek azok, amelyek neutralizáló jellegűek, a molekula közepén elhelyezkedő kapcsolódási hely elleni antitestek érdemi hatást rendszerint nem fejtenek ki.

TNF- α gátló szerek immunogenitása egyéb immunmediált kórképekben

Bizonyos közlések szerint Crohn betegekben infiximab alkalmazásakor az antitestek már a második infúzió után 61%-ban megjelenhetnek és ez a gyakoriság minden további infúzióval fokozódhat, ugyanakkor rheumatoid arthritises (RA) betegekben 3mg/kg-os dózis mellett átlagosan 8-21%-os gyakorisággal alakulnak ki gyógyszer elleni antitestek (8,9). Maini és mtsai. RA-s betegekben a HAMA gyakoriságot 1 mg/kg-os infiximab dózis mellett 53%-nak, 3 mg/kg mellett 20%-nak és 10 mg/kg mellett 7%-nak találták, ami a nagyobb dózisok tolerogén hatását támasztja alá. Ha a betegek egyidejűleg alacsony dózisú metotrexatot (MTX) kaptak, akkor a gyakoriság 15%-7%-0%-ra csökkent a különböző dózisoknál (10). Spondylitis ankylopoetica (SPA) esetében, ahol az infiximab mellé nem kapnak a betegek rutinszerűen MTX-ot 29%-ban észlelték HAMA megjelenését, az antitest pozitívitás szignifikánsan gyakoribb volt a non-responderek és az allergiás komplikációkat szenvedettek között (11)

Az adalimumab immunogenitását illetően kevesebb adat áll rendelkezésre, a kezdeti vélemények amellől szóltak, hogy teljesen humán eredetű antitestként csak gyengén immunogén. Több vizsgálat adatai szerint immunogenitása valószínűleg elmarad az infiximabétól, bár Crohn betegségben nem áll még rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat, ezért nehézkes a két szer összehasonlítása. Adalimumabbal kezelt RA-s betegekben HAMA pozitívítást átlagosan 6%-ban észleltek, a csak adalimumabot kapó betegekben a HAMA incidencia 12% volt, szemben a MTX-ot is kapó betegekben észlelt 1%-al (12). Ettől valamivel magasabb (17%-os) HAMA incidenciát mutatott ki egy másik, RA-s betegeket vizsgáló tanulmány, az antitest pozitívítási aránya az adalimumab monoterápiát kapóknál 38% volt, szemben a MTX-ot is szedők 12%-ával. A HAMA pozitív betegek terápiára adott válasza lényegesen rosszabb és szérum adalimumab szintje lényegesen alacsonyabb volt mint a HAMA negatívaké és magasabb volt az allergiás szövődmények száma is mint a HAMA negatívaké (13). Az RA-s betegeknél kimutatható adalimumab ellenes antitestek, szinte teljes egészében az antigénkötő hely (Fab) elleni anti-idiotípus antitestek, és mint ilyenek antagonizálják a gyógyszer hatását (14,15)

A legkedvezőbb antigenitási adatok az etanercepttel állnak rendelkezésre. SPA-ban és RA-ban szenvedő betegek etanercept kezelése mellett sem lehetett észlelni klinikailag jelentőséggel bíró antitestképződést két újabb tanulmány adatai szerint (16,17). Bár egyes tanulmányok anti-etanercept antitesteket RA-s betegekben 2-6%-ban találtak, ezek nem neutralizáló antitestek voltak és nem befolyásolták sem a szérum etanercept szintet, sem a terápiás

választ és a mellékhatások gyakoriságát sem (18,19). Érdekes megfigyelés, hogy azon RA-s betegekben akiknél etanercept kezelést kezdtek, a terápiás válasz nem különbözött a TNF- α gátlót előzőleg még nem kapott csoportban és a más TNF- α gátlóra refrakterre vált (szekunder hatástalan) és ADA pozitív csoportban. Az ADA negatív és az első TNF- α gátlóra nem reagálók csoportja (primer hatástalanok) az etanercept kezelésre is rosszul reagáltak (20). Ezen adatok mellett szólnak, hogy RA-s betegek esetén az egyéb TNF- α gátló kezelésre refrakterre vált betegeknek (szekunder hatásvesztők) logikus választás az etanercept terápia indítása.

TNF- α gátló szerek immunogenitása psoriasisban

Psoriasisos beteg populációban az infliximab hatásvesztésének hátterében a 2005-ben publikált EXPRESS study adatai szerint a gyógyszer szérumszintjének csökkenését illetve gyógyszer ellenes antitestek megjelenését figyelték meg (21). Egy 2010-ben publikált tanulmány adatai szerint az infliximab monoterápiában részesült psoriasisos betegek egyharmadában alakult ki HAMA pozitivitás, ezeknél a betegeknek nagyobb számú infliximab infúzió mellett is kisebb javulás mutatkozott a PASI értékekben. A MTX bevezetése a terápiába csökkentette a bőrtüneteket azon betegekben, akiknél a HAMA megjelenése rontotta az infliximab hatékonyságát (22). Az IMPACT2 study adatai szerint arthritis psoriaticában infliximab monoterápia mellett 26,1%-ban találtak HAMA-t, MTX adása ezt az arányt 3,6%-ra csökkentette (23). A 2008-ban publikált REVEAL study adatai szerint adalimumabbal kezelt psoriasisos beteganyagban a HAHA incidenciája és a terápiára adott válasz (PASI 75) negatívan korrelált egymással, míg a szekunder hatásvesztés jó összefüggést mutatott az antitestek megjelenésével (24). Az adalimumabot kapó psoriasisos betegekben Lecluse és mtsai 2 év követési idő alatt 45%-os HAHA incidenciát találtak és fordított korrelációt mutattak ki a HAHA titer és az adalimumab vérszintje valamint a terápiás válasz között (25). Egy 2007-ben publikált vizsgálat adatai szerint nem neutralizáló antitestek megjelenését 18,3%-ban észlelték közepes-súlyos psoriasisban szenvedő, etanercepttel kezelt betegekben anélkül, hogy a TNF- α gátlás hatékonyságát csökkentette volna (26). Cozzani és mtsai. infliximabot/adalimumabot kapó psoriasisos betegekben az ADA kialakulását 13,3%/16,6 %-ban találták, míg etanercept elleni antitest nem volt kimutatható egy esetben sem (27). Egy nemrégiben publikált metaanalízisben az ADA-nak és az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív szereknek a terápiás választ befolyásoló hatását vizsgálták, 17 jó minőségű tanulmány adatait elemezték. Ennek során 865 beteg esetét dolgozták fel. Összességében megállapítható volt, hogy TNF- α gátló hatást klinikailag csökkentő antitesteket csak az infliximabot illetve adalimumabot kapó betegekben lehetett kimutatni. A psoriasis miatt etanerceptet kapó betegekben ADA-et nem találtak, ennélfogva az immunogenitás csökkentésére adott egyidejű immunmoduláns kezelés kérdése is elsősorban az adalimumab/infliximabbal kezelték esetén merül fel (6).

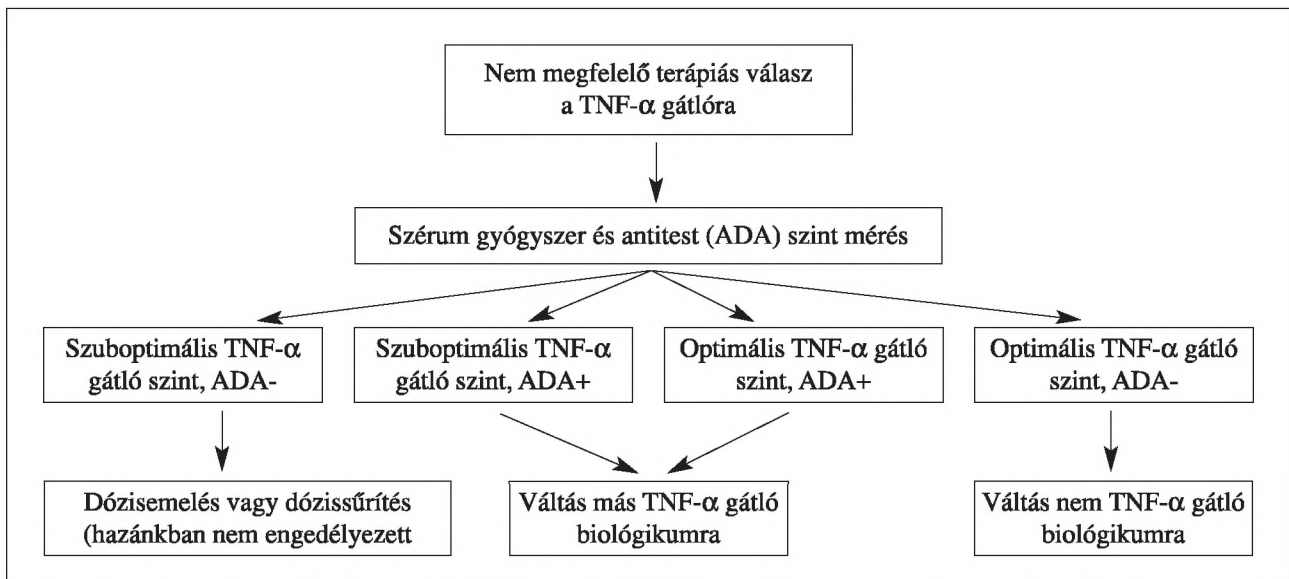
Lehetséges megoldások az immunogenitás csökkentésére

A TNF- α gátlók immunogenitásának egyéb gyógyszerekkel való csökkentésének kérdése valószínűleg további vizsgálatokat igényel. A témakört kiterjedten vizsgálták RA-s betegek esetében, ahol bizonyított, hogy az egyidejű MTX adás mind az infliximab, mind az adalimumab esetében csökkenti a gyógyszer ellenes antitestek termelődését, etanercept esetében pedig klinikailag jelentőséggel bíró antitestek megjelenésére nem kell számítanunk. A psoriasisos betegekben végzett kis esetszámú vizsgálatok szintén hasonló következtetésre jutottak, de nagyobb esetszámú vizsgálatok egyelőre még váratnak magukra. Az egyidejű leflunomid, azatioprin, sulfasalazin vagy kortikoszteroid kezelés antitesttermelést csökkentő hatására eddig meggyőző bizonyíték nem áll rendelkezésre (28).

Következtetések

A TNF- α gátlók adásával kapcsolatos leggyakoribb probléma, hogy a kezdetben hatásosnak tűnő gyógyszer többé már nem vagy csak kevésbé hat. Ennél ritkább az infúziós szövődmények illetve allergiás reakciók felleléte, de mindhárom jelenség hátterében az esetek többségében a gyógyszer ellenes antitestek megjelenése valószínűsíthető. A hatásvesztés kialakulására az orvos a gyógyszerdózis növelésével vagy az adagolás intervallumának csökkentésével (hazánkban ezek nem engedélyezettek) esetleg más TNF- α gátlóra vagy alternatív hatásmechanizmusú szerre való átállással reagálhat. Arra, hogy melyik módszer a leginkább célravezető jelenleg nincs egységesen elfogadott ajánlás, mint ahogy a TNF- α gátlók immunogenitásának csökkentésére javasolható egyidejű immunmoduláns vagy immunszuppresszív szer adására sem.

A TNF- α gátlók és az ADA-ek szérumszintjének meghatározása és monitorozása fontos lépés lenne, de jelenleg ez világszerte is csak néhány laboratóriumban érhető el. A psoriasis kezelésére alkalmazott TNF- α gátlók közül a hatást csökkentő, neutralizáló antitestek kialakulására az infliximab és az adalimumab esetében lehet számítani, etanercept esetében ritka az antitestek megjelenése és általában nem neutralizáló jellegűek. Amennyiben az elsőként alkalmazott TNF- α gátló hatását veszti (szekunder hatásvesztés), akkor reális alternatíva egy másik TNF- α gátlóra váltani, hiszen ekkor jó terápiás válaszra lehet számítani, szemben a primer nonresponder esetekkel, ahol a második szer bevezetésekor eleve csak szuboptimális válasz valószínűsíthető (29). Fontos kérdés, hogy ki tudjuk-e választani valamilyen módon azon terápia refrakter betegeket, akik valószínűleg profitálhatnak egy második TNF- α gátlóra való váltásból. Erre több, egymástól független, RA-s betegek vizsgálati tanulmány is azonos választ adott: nevezetesen, hogy azon betegek, akiknél kimutathatók ADA-ek a terápia ineffektivitásának hátterében (szekunder válaszvesztők) azok terápiás válasza lényegesen jobb lesz a második TNF- α gátlóra, mint az antitest negatív, de nem reagáló (primer válaszképtelen) betegeké. Gyaníthatóan ez utóbbiak lesznek, akik a TNF- α gátlásból egyébként sem profitálnának és alternatív hatásmechanizmusú szerre



1. ábra

Irodalomban javasolt döntési algoritmus TNF- α gátlók ineffektivitása esetén

szorulnak (20). Egy, a TNF- α gátlók ineffektivitása esetén javasolt, a gyógyszer szinteket és az ADA-ek szérum szintjét is figyelembe vevő döntési algoritmust mutat be az 1. ábra (30).

Természetesen a psoriasisos betegek esetében ez a döntési algoritmus csak korlátozottan érvényesíthető, hiszen psoriasisban csak a fent említett három TNF- α gátló alkalmazása megengedett, hazánkban nem elérhető a szérum gyógyszer és ADA meghatározás illetve nem engedélyezett a biológiai terápiás szerek dózisének emelése vagy a dózisszűrités.

IRODALOM

- Langley R. G. B., Krueger G. G., Griffiths C. E. M.: Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* (2005) 64, II18-II23.
- Burden A. D., Javed S., Bailey M. és mtsai: Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* (1998) 110, 958-960.
- Veale D., Ritchlin C., Fitzgerald O.: Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* (2005) 65(suppl 2), II26-II29.
- Mease P.: TNF alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* (2004) 63, 755-758.
- Anderson P. J.: Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Clinical Implications of Their Different Immunogenicity Profiles *Semin Arthritis Rheum* (2005) 34(suppl 1), 19-22.
- Garcés S., Demengeot J., Benito-Garcia E.: The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 1947-1955.
- Carascosa J. M.: Immunogenicity in Biologic Therapy: Implications for Dermatology *Actas Dermosifiliogr.* (2013) 104(6), 471-479.
- Maini R. N., Breedveld F. C., Kalden és mtsai: Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* (2004) 50, 1051-1065.
- Baert F., Noman M., Vermeire S. és mtsai: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* (2003) 348, 601-8.
- Maini R. N., Breedveld F. C., Kalden J. R. és mtsai: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor _ monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (1998) 41, 1552-63.
- de Vries M. K., Wolbink G. J., Stapel S. O. és mtsai: Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antiinfliximab formation. *Ann Rheum Dis* (2007) 66, 1252-1254.
- Kress A.: Adalimumab—for use in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical review. Abbott Laboratories Biologic Licensing Application, 1-136. 12-24-02. Office of Therapeutics Research and Review; Division of Clinical Trial Design and Analysis; Immunology and Infectious Disease Branch.
- Bartelds G. M., Wijbrandts C. A., Nurmohamed M. T. és mtsai: Clinical response to adalimumab: relationship to antiadalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2007) 66, 921-926.
- van Schouwenburg P. A., Bartelds G. M., Hart M. H. és mtsai: A novel method for the detection of antibodies to adalimumab in the presence of drug reveals 'hidden' immunogenicity in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Methods* (2010) 1-2, 82-8.
- van Schouwenburg P. A., van de Stadt L. A., de Jong R. N., van Buren E. E. L., Kruithof S., de Groot E., Hart M., van Ham S. M., Rispen T., Aarden L., Wolbink G. J., Wouters D.: Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting functional neutralisation *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 104-109.
- de Vries M. K., van der Horst-Bruinsma I. E., Nurmohamed M. T. és mtsai: Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Ann Rheum Dis* (2009) Apr;68(4), 531-5.
- Dore R. K., Mathews S., Slechtman J., és mtsai: The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (2007) 25, 40-46.
- Keystone E. C., Schiff M. H., Kremer J. M., Kafka S., Lovy M., DeVries T. és mtsai: Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* (2004) 50, 353-63.
- Klareskog L., Gaubitz M., Rodriguez-Valverde V. és mtsai: Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (2011) 29, 238-47.

20. *Jamnicki A., Bartelds G. M., Nurmohamed M. T. és mtsai:* The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* (2011) *70*, 284-8.
21. *Reich K., Nestle F. O., Papp K. és mtsai:* For the EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* (2005) *366*, 1367-74.
22. *Adisen E., Aral A., Aybay C., Gurer M. A.:* Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study *Journal of Dermatology* (2010) *37*, 708-713.
23. *Kavanaugh A., Krueger G. G., Beutler A. és mtsai:* Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* (2007) *66*, 498-505.
24. *Menter A., Tying S. K., Gordon K. és mtsai:* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase iii trial. *J Am Acad Dermatol.* (2008) *58*, 106-15.
25. *Lecluse L. A., Driessen R. J. B., Spuls P. I. és mtsai:* Extent and Clinical Consequences of Antibody Formation Against Adalimumab in Patients With Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol.* (2010) *146*(2), 127-132
26. *Tyring S., Gordon K. B., Poulin Y. és mtsai:* Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis *Arch Dermatol* (2007) *143*, 719-726.
27. *Cozzani E., Burlando M., Parodi A.:* Detetion of antibodies to anti-TNF agents is psoriatic patients: a preliminary study *G Ital Dermatol Venerol* (2013) *148*, 171-174.
28. *Jani M., Barton A., Warren R. B., Griffiths C. E. M, Chinoy H.:* The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases *Rheumatology (Oxford)* (2014) *53*(2), 213-222.
29. *Hyrich K. L., Lunt M., Watson K. D., Symmons D. P., Silman A. J.:* British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* (2007) *56*, 13-20.
30. *Vincent F. B., Morand E. F., Murphy K. és mtsai:* Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective *Ann Rheum Dis* (2013) *72*, 165-178.

Érkezett: 2014. 03. 06.

Közlésre elfogadva: 2014. 03. 25.

A cikk megjelenését a Pfizer Kft. támogatta

Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

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

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

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

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím,

Például: Szerző Neve¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi- és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország¹;
levelezoszerzo.neve@email.hu

- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttatja meg,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

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

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

Az összefoglalók többségén 3. személy használatával írójának és tartalmazza a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelem szerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

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

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

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

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

Hivatkozásminták:

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

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

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

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

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

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

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2014

European Association of Dermato-Oncology 2014

Rendezvény időpontja: 2014.05.07-10.
Helyszín: Vilnius, Litvánia
Info:<http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

Society For Investigative Dermatology Annual Meeting 2014

Rendezvény időpontja: 2014.05.07-10.
Helyszín: Albuquerque, USA
Info:<http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

11th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2014.05.22-25.
Helyszín: Belgrád
Információ: www.eadv.org.

Japanese Dermatological Association 13th Annual Meeting 2014

Rendezvény időpontja: 2014.05.30-06.01.
Helyszín: Kyoto Takaragake, Japán
Info:<http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

12th European Congress of the Society for Pediatric Dermatology 2014

Rendezvény időpontja: 2014.06.12-14.
Helyszín: Kiel, Németország
Info:<http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati Klinikájának rendezvényei

ALUMNI Konferencia

Rendezvény időpontja: 2014.06.26.

MDT Kozmetológiai Továbbképző Konferencia

Rendezvény időpontja: 2014.06.27-28.

MDT Kísérletes Dermatológiai Konferencia

Rendezvény időpontja: 2014.06.27-28.

Helyszín: Szeged

Információ: www.dermall.hu

15th World Congress on Cancers of the Skin 2014

Rendezvény időpontja: 2014.09.03-06.
Helyszín: Edinburgh, UK
Info:<http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

ESDR 44th Annual Meeting 2014

Rendezvény időpontja: 2014.09.10-13.
Helyszín: Koppenhága, Dánia
Info:<http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

23rd EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2014.10.08-10.
Helyszín: Amsterdam
Információ: www.eadv.org.

Magyar Dermatológiai Társulat 87. Nagygyűlése, Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XIII. Dermato-pharma Szakkiállítás

Rendezvény időpontja: 2014.11.27-29.
Helyszín: Budapest
Szervező: Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, Dr. Holló Péter
Információ: Convention Budapest Kft.,
Papp Zsombor, zspapp@convention.hu

EADV Fostering Kurzusok

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/>

Trainee Course - Melanoma Update & Short Course on Dermoscopy

14-16 March 2014 in Zagreb, Croatia

Trainee Course - Contact Dermatitis

19-21 March 2014 in Malmö, Sweden

Trainee Course - Skin in Organ Transplant Recipients

3-5 April 2014 in Zurich, Switzerland

Trainee Course - Basic Surgery for beginners

8-10 May, 2014 in Brussels, Belgium

Trainee Course - Chronic Wound Management and Telemedicine

18-20 June 2014 in Brussels, Belgium

Summer School - Dermatopathology, part 2

30 June - 4 July 2014 in Ghent, Belgium

Trainee Course - Psyche and the Skin: A relational approach for better dermatological outcomes

14-18 July 2014 in Brussels, Belgium