

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

91. ÉVFOLYAM • 2015. • 4. SZÁM

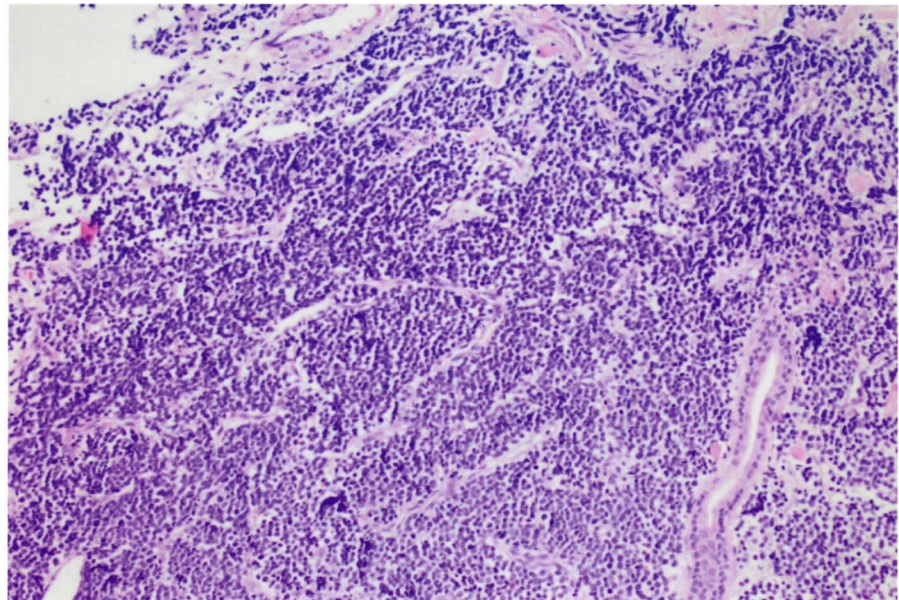


*1-2. ábra*

A jobb arcfélen a temporalis és zygomaticus régióra is kiterjedően kb. 10x15 cm-es, exopyticus, livid erythemás, infiltrált, részben vérző, részben pörkkel fedett tumor

*3. ábra*

Dermist infiltráló sejtűs tumorszövet, kis méretű, kerek, basophil, minimális cytoplasmájú tumorsejtek, helyenként a sejtek között eosinophil, acellularis anyaggal. HE 250x



## Neuroendocrin carcinoma cutan áttéte az arcon

GURZÓ LILLA ANNA DR., KUZMANOVSZKI DANIELLA DR.,  
KÁRPÁTI SAROLTA DR., HÁRSING JUDIT DR., TÍMÁR BOTOND DR.

**Szerkesztőbizottság elnöke:**

Dobozy Attila dr.

**Főszerkesztő:**

Temesvári Erzsébet dr.

**Főszerkesztő helyettes:**

Marschalkó Márta dr.

**Szerkesztő:**

Pónyai Györgyi dr.

**A szerkesztőbizottság tagjai:**

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Kobza Black Anikó dr.	Podányi Beáta dr.
Daróczy Judit dr.	Remenyik Éva dr.
Farkas Beatrix dr.	Schneider Imre dr.
Gyulai Rolland dr.	Simon Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Somlai Beáta dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Török László dr.
Husz Sándor dr.	Vasas Livia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kemény Lajos dr.	Wikonkál Norbert dr.

## TARTALOM

91. évf. 2015. 4. szám

<i>Gáspár Krisztián dr., Baráth Sándor dr., Kapitány Anikó dr., Szegedi Andrea dr.:</i> A természetes regulatív T sejtek szerepe atópiás dermatitisben .....	135
---	-----

### KAZUISZTIKA

<i>Hanyecz Anita dr., Kinyó Ágnes dr., Kálmán Endre dr., Gyulai Rolland dr.:</i> Akut generalizált exanthemás pustulosis két eset kapcsán .....	140
--	-----

<i>Török László dr., Kozma Péter dr., Kocsis Lajos dr., Bagdi Enikő dr., Krenács László dr.:</i> Az orális mucosa primer, indolens, intraepitheliális gamma/delta T-sejt lymphomája .....	144
--	-----

<i>Gurzó Lilla Anna dr., Kuzmanovszki Daniella dr., Kárpáti Sarolta dr., Hársing Judit dr., Tímár Botond dr.:</i> Neuroendocrin carcinoma cutan áttéte az arcon .....	148
--	-----

<i>Dalmády Szandra dr., Bottyán Krisztina dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr., Krenács László dr., Bagdi Enikő dr., Adamkovich Nóra dr., Kemény Lajos dr., Oláh Judit dr.:</i> Pyoderma háttérben diagnosztizált chronicus myelomonocyter leukaemia – Esetismertetés .....	154
--	-----

### TERÁPIA

<i>Gyulai Rolland dr.:</i> Az interleukin-17 gátlás alkalmazása a psoriasis kezelésében .....	158
--	-----

Könyvismertetés .....	163
-----------------------	-----

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:**

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

## CONTENTS

Vol. 91. N° 4. 2015.

*Krisztián Gáspár, Sándor Baráth, Anikó Kapitány, Andrea Szegedi:*

The role of natural regulatory T cells in atopic dermatitis.....135

### CASE REPORT

*Anita Hanyecz, Ágnes Kinyó, Endre Kálmán, Rolland Gyulai:*

Acute generalized exanthematous pustulosis with two case reports .....140

*László Török, Péter Kozma, Lajos Kocsis, Enikő Bagdi, László Krenács:*

Primer indolent intraepithelial gamma/delta T-cell lymphoma of the oral mucosa.....144

*Lilla Anna Gurzó, Daniella Kuzmanovszki, Sarolta Kárpáti, Judit Hársing, Botond Tímár:*

Cutaneous neuroendocrine carcinoma metastasis on the face .....148

*Szandra Dalmády, Krisztina Bottyán, Erika Varga, Irma Korom, László Krenács, Enikő Bagdi, Nóra Adamkovich, Lajos Kemény, Judit Oláh:*

Chronic myelomonocytic leukemia behind pyoderma .....154

### THERAPY

*Rolland Gyulai:*

Inhibition of interleukin-17 in the treatment of psoriasis .....158

Book review .....163

## A természetes regulatív T sejtek szerepe atópiás dermatitisben

### The role of natural regulatory T cells in atopic dermatitis

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.<sup>1</sup>, BARÁTH SÁNDOR DR.<sup>2</sup>, KAPITÁNY ANIKÓ DR.<sup>1</sup>,  
SZEGEDI ANDREA DR.<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,  
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék<sup>1</sup>  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Labormedicina Intézet<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) egy krónikus, remissziókat és relapszusokat mutató, kifejezett viszketéssel járó, nem fertőző, gyulladásos bőrbetegség. A növekvő ismeretanyag segít megérteni a betegség kialakulásának hátterében álló, klinikailag is releváns patofiziológiai eseményeket. A szerzők bemutatják a természetes regulatív T (nTreg) sejteket, és az AD kialakulásának hátterében álló immunológiai folyamatokban játszott szerepüket. Az nTreg sejtek számának változásai fontos indikátorai a betegség súlyosságának. Emellett a sejtek funkciójának zavara is megfigyelhető az atópiás mikroenvironment hatására.

**Kulcsszavak:**  
atópiás dermatitis - regulatív T sejtek -  
*Staphylococcus enterotoxin B*

#### SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, non-contagious, pruritic inflammatory skin disease showing frequent remissions and relapses. The expanding knowledge about the disease helps to understand the clinically relevant pathophysiological processes behind the development of the disorder. The authors present the natural regulatory T (nTreg) cells and their role in the immunological alterations in AD. The changes in the number of nTreg cells are important indicators of the severity of the disease. Besides the functional impairment of nTreg cells is apparent in the atopic microenvironment.

**Key words:**  
atopic dermatitis - regulatory T cells -  
*Staphylococcus enterotoxin B*

Az atópiás dermatitis (AD) egy gyakori, krónikus lefolyást mutató, remissziókkal és fellángolásokkal kísért gyulladásos bőrbetegség, melyet a bőr szárazsága és kifejezett viszketése jellemez.

Számos vizsgálat eredménye segítette a betegség patomechanizmusának megértését, de a pontos részletek máig sem tisztázottak. Az AD egy multifaktoriális betegség, hátterében genetikai prediszpozíció talaján a fiziko-kémiai bőrbarrier sérülése, valamint a természetes és szerzett immunválasz zavara (beleértve az immuntolerancia eltéréseit) játszik szerepet, ahol a tünetek kialakulását különböző környezeti faktorok (pl. allergiás szenzitizáció és mikrobiális elemek jelenléte) is súlyosbíthatják (1, 2).

Az immunválasz szabályozásában fontos szereplők a regulatív tulajdonsággal rendelkező T sejtek. Az egyik ilyen sejtcsoport a forkhead box P3-t (FOXP3) expresszáló CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>FOXP3<sup>+</sup> természetes (natural) regulatív T (nTreg) sejtek csoportja, melyek szerepe intenzív kutatások tárgya AD-ben. Ugyanakkor az nTreg funkciók jellemzőire vonatkozó vizsgálati eredmények el-

lentmondások a betegségben. Cikkünk az nTreg sejteket és az AD kialakulásában betöltött szerepüket mutatja be.

#### Az adaptív immunmechanizmusok változásai AD-ben

Az AD immunmechanizmusainak megértéséhez elengedhetetlen a szerzett immunválasz résztvevőinek, közülük is elsősorban a T sejteknek az ismerete. A T lymphocyták központi szerepet játszanak a betegség lefolyásában. A bőrt infiltráló T sejtek között nagy számban találjuk a bőr (cutan) lymphocytá-asszociált antigén (CLA)<sup>+</sup> memória és effektor T sejteket, melyekre a betegség akut fázisában a bőrben a barrier defektus következtében fenntartott T helper 2-típusú (Th2) citokin termelés (interleukin(IL)-4, IL-5, IL-13) jellemző (3). Megfigyelhetők azok az egymásra kölcsönösen ható és egymást erősítő események, miszerint a Th2 túlsúlyú gyulladás elősegíti a barrier károsodását, illetve a sérült barrieren keresztül átjutó kifejezett allergén

Levelező szerző: Dr. Gáspár Krisztián  
e-mail: nurk7@freemail.hu

expozíció Th2 túlsúlyt idéz elő. Az AD krónikus fázisa során a bőrben már nem csupán Th2 sejtek detektálhatók, hanem a Th2 sejtek mellett fontos szerepet játszanak a Th1 és Th22 sejtek is (1, 4). A vérben a bifázisos Th eloszlás a bőrrel ellentétben nem jellemző, itt Th2 túlsúly figyelhető meg a betegség akut és krónikus szakaszában is.

Az immunológiai barrier AD-ben lejátszódó változásainak részletes megismerése napjainkban új terápiák kifejlesztéséhez vezetett. Ilyen, jelenleg III. fázisú klinikai vizsgálatokban tesztelt biológiai terápiás kezelés az anti-IL-4R ellenes antitest (dupilumab), mely mind az IL-4, mind az IL-13 hatását blokkolja, ezáltal gyors és jelentős javulást hozva a súlyos klinikai tüneteket mutató, terápia-refrakter AD betegeknek (5).

## A természetes regulatív T sejtek

A jól működő immunrendszer alapvető feladata, hogy felismerje a saját és az idegen antigéneket, megkülönböztesse az ártalmas és az ártalmatlan behatásokat, és ezek alapján kontrollálja az immunválaszokat (a káros struktúrák ellen védekezzen a szervezet, míg a saját struktúrákat tolerálnia kell). A patológiás immunreakciók akár immundeficienciához, akár túlzott immunválaszhoz is vezethetnek. A folyamatok szabályozásában van szerepe a Treg sejteknek is, melyek a perifériás immuntolerancia fontos elemei. Feladataik közé tartozik az autoreaktív sejtek működésének szuppressálása, az immunológiai tolerancia kialakítása (6).

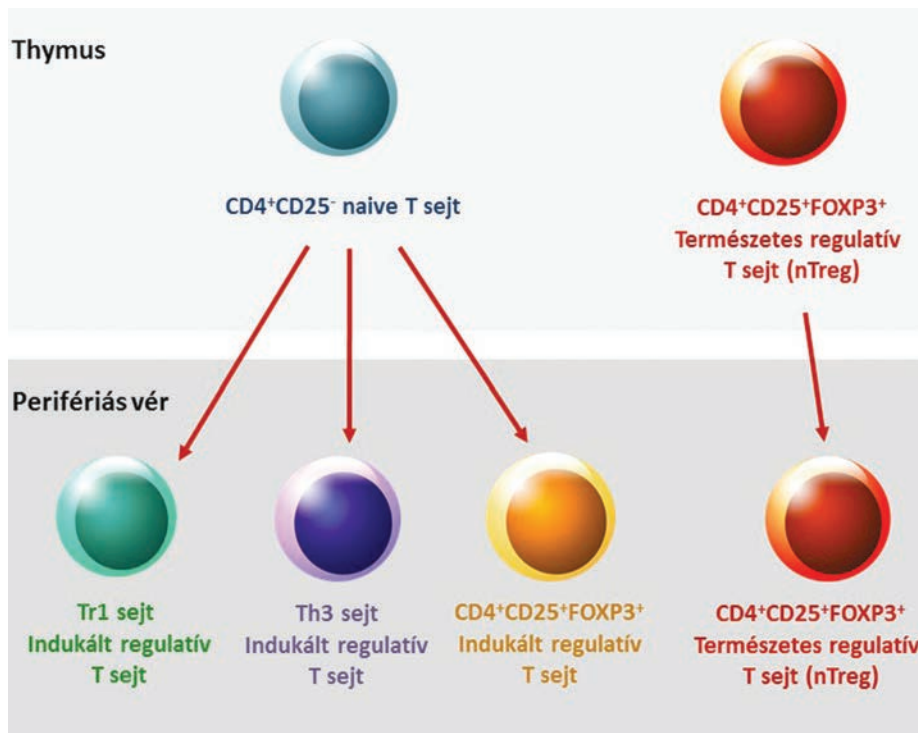
A Treg sejtek egészséges felnőttekben a CD4<sup>+</sup> sejtek 5-10%-át teszik ki. A sejteknek 3 fő csoportja ismert (kialakulásukat az 1. ábra mutatja be): a transzformáló növekedési

faktor-β (transforming growth factor-β) termelő TGF-β<sup>+</sup>FOXP3<sup>-</sup> Th3 sejtek, az IL-10 termelő IL-10<sup>+</sup> FOXP3<sup>-</sup> immunszuppresszív Tr1 sejtek, valamint a CD4<sup>+</sup> CD25<sup>bright</sup> FOXP3<sup>+</sup> Treg sejtek (7, 8). Ez utóbbi nTreg sejtek részt vesznek az allergénspecifikus immunválasz, így a normál immunhomeosztázis szabályozásában és az antigén prezentáló sejtek, effektor T sejtek és hízósejtek gátlásában is (9-11). Gátolják továbbá a T sejtek differenciációját, aktivációját, proliferációját, citokin szekrécióját, migrációját is. Ezen túlmenően az aktív nTreg-ek feladata az autoagresszív lymphoproliferatív betegségek kialakulásának megelőzése, az immunválasz modulálása infekciók, autoimmun folyamatok, malignus betegségek kialakulása során (12).

Az nTreg sejtek létrejötte a thymusban kétféle folyamat eredménye. Először a T sejt receptor szignál CD25 upregulációt okoz, létrehozva az nTreg prekurzorokat, majd az IL-2 szignál a FOXP3 expressziójához vezet (6). A humán nTreg sejtek a CD25 antigént fokozott mértékben expresszálják (CD25<sup>bright</sup>) szemben a CD25<sup>low</sup> sejtekkel, és szuppresszív tulajdonságokkal csak a CD25<sup>bright</sup> sejtek rendelkeznek. A CD25<sup>+</sup> sejtek tehát nem kizárólag regulatív sejtek, közöttük lehetnek effektor funkciókkal bíró sejtek is.

A regulatív funkció kimutatása ugyanakkor igen nagy technikai kihívás, mert nincs olyan kizárólagos és specifikus marker az nTreg sejteken, amely akár fenotípusukat, akár funkciójukat vagy aktivitásuk mértékét tükrözné. A regulatív T sejtek azonosítására a legelterjedtebb módszer az áramlási citometria. Napjainkban a fent említett CD4 és CD25 markerek mellett a Treg sejtek azonosításához használt, leginkább elfogadott molekula a FOXP3 transzkripció faktor jelenlétének, továbbá a CD127 sejtfelszíni molekula alacsony expressziójának detektálása. Pontosabb meghatározást tehet lehetővé a FOXP3 lókuszt demetiláltságának kimutatása. Ez a módszer identifikálhatja a szuppresszor funkcióval rendelkező sejteket (13), habár emberben a FOXP3 önmagában kevésbé meghatározó a regulatív tulajdonsággal bíró sejtek kimutatásában (6).

Ismert tulajdonság a T sejtek plaszticitása is, azaz nem minden T sejt alcsoport végérvényesen differenciált, hanem a sejtek plasztikusak, és megváltozott gyulladási milieu-ben a mikrokozonyzettól függően képesek a memória T sejtek különböző fenotípusát és funkcióját „felvenni” (14). Így az nTreg sejtek képesek akár Th2 sejté alakulni a FOXP3 expresszió csökkenése által (15). A folyamat fordítva is végbejuthat, valamint egyéb effektor T sejtek



1. ábra

A CD4<sup>+</sup> regulatív tulajdonsággal rendelkező T (Treg) sejtek formái

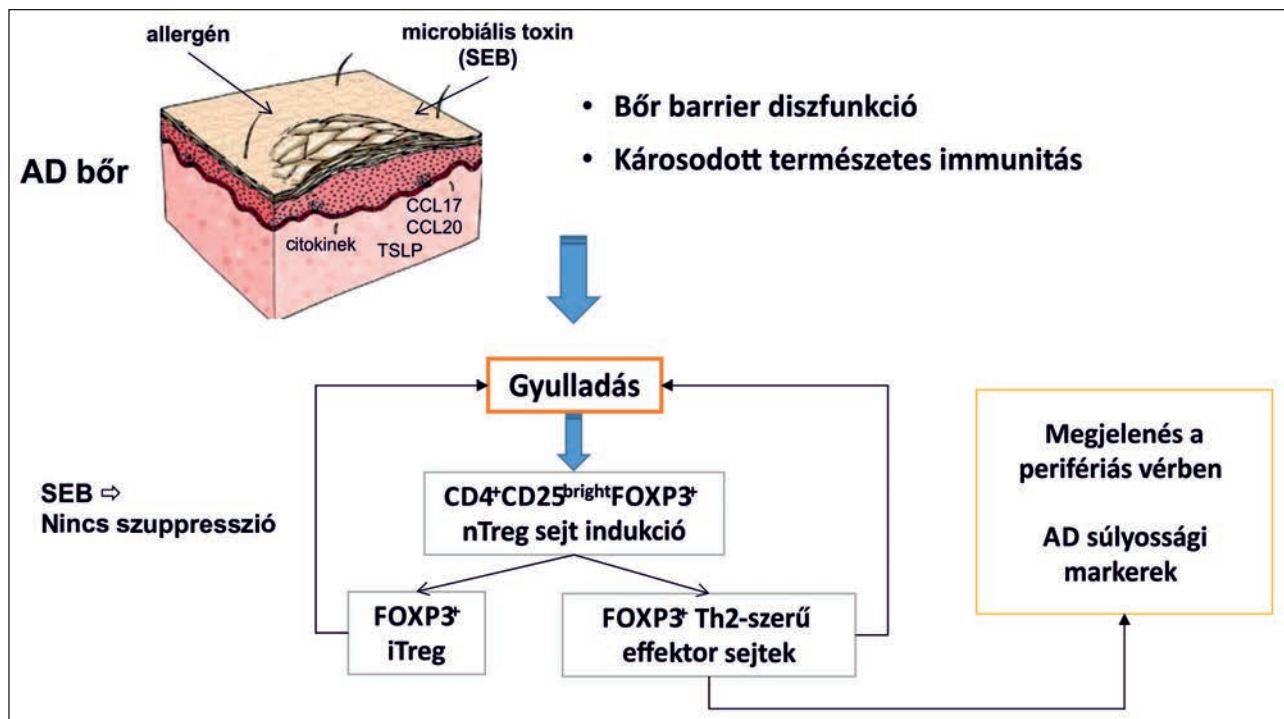
irányába is lejátszódhat. A folyamatban központi szerepet játszik a TGF- $\beta$ . Az nTreg sejtek kialakulása 3 fő mechanizmus szerint történhet. A sejtek nagy része a thymusban alakul ki („thymus” nTreg-ek). Ezek a FOXP3<sup>+</sup> sejtek már érésük során megszerzik regulatív irányú elkötelezettségüket, de emellett – például mikrobiális antigéneket bemutató CD103<sup>+</sup> dendritikus sejtek hatására – a periférián is végbemehet az nTreg-ek kialakulása („perifériás” nTreg-ek) (16), továbbá a hagyományos CD4<sup>+</sup> Th sejtek TGF- $\beta$  jelenlétében a T sejt receptor stimuláció hatására „indukált” Treg-eket hozhatnak létre *in vitro*, mely folyamat az effektor T sejtek citokin indukált differenciációjához hasonlóan történik. Az így létrejött differenciált Treg-ek a fenotípusban hasonló T effektor sejteket regulálják (12, 17).

### Az nTreg sejtek szerepe AD-ben

A Treg-ek emberben fiziológiás körülmények között nemcsak a perifériás vérben és a nyirokszervekben fordulnak elő, hanem számos olyan struktúrát hordoznak felszínükön, melyek a bőrbe való vándorlásukat segítik elő, ezáltal mintegy sugallva szerepüket az immunszabályozásban bőrgyulladás során. Ugyanakkor mégis kevés ismerettel rendelkezünk az nTreg sejtek szerepéről és funkciójáról atópiás bőrben. Érdekes megfigyelés, hogy a FOXP3 gén mutációja esetén nem keletkeznek nTreg-ek, és hiányukban immundiszreguláció, polyendokrinopatia,

enteropathia, X-hez kötött szindróma alakul ki, ahol AD-szerű tünetek (súlyos eczema, eosinophilia, emelkedett immunglobulin (Ig)E szint, allergiás légúti betegségek, ételallergia) is megjelennek (18). Ezen betegség megfigyelése vezetett ahhoz a kérdéshez, hogy vajon az nTreg-ek számbeli és/vagy funkcióbeli változásai szerepet játszanak-e az AD kialakulásában (6, 8, 19)?

Kevés és ellentmondásos eredményeket bemutató human vizsgálat történt az nTreg szám és funkció meghatározására AD-ben. Tejfehérje allergiásokot vizsgálva a perifériás vérben nem találtak eltérést az nTreg számban és funkcióban, ugyanakkor atópiás hajlamot mutató betegekben a pollenszezon idején alacsonyabb allergén-specifikus nTreg számot mértek a vérben (20). A felnőtt AD populációban számos vizsgálat a keringő CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>FOXP3<sup>+</sup> nTreg sejtek magasabb számát írta le és azok pozitív korrelációját a betegség súlyosságával, továbbá feltételezték, hogy ezek a sejtek nem működnek megfelelően (6, 21-23). Más kutatócsoportok azonban az egészséges donorpopulációban talált nTreg számmal megegyező mennyiségű sejtet találtak AD betegek perifériás vérében (24). Saját vizsgálatunkban a perifériás vérben karakterizáltuk az nTreg-ek, ezen belül a speciális, bőrbe érkező nTreg sejtek komplex mennyiségi és funkcionális változásait AD betegekben (25). Azt találtuk, hogy a regulatív funkcióval rendelkező nTreg és a bőrbe vándorló CLA<sup>+</sup> nTreg sejtpopulációk százalékos előfordulása szignifikánsan emelkedett volt AD betegek perifériás vérében az



2. ábra

A CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>FOXP3<sup>+</sup> nTreg sejtek feltételezett szerepe AD-ben. Az atópiás bőrfelszínen lévő allergén és bakteriális stimulusk gyulladáshoz vezetnek, mely a FOXP3<sup>+</sup> T sejtek helyi indukcióját okozza. Ezek a sejtek lehetnek regulatív funkcióval rendelkező indukált Treg-ek, melyek funkcióját a folyamatos SEB jelenlét elnyomhatja további bőrgyulladáshoz vezetve. Emellett a FOXP3<sup>+</sup> sejtek lehetnek átmeneti Th2-szerű effektor sejtek is, amik önmagukban is elősegíthetik az atópiás bőrgyulladást. A perifériás FOXP3<sup>+</sup> sejtek mennyisége mérhető, mely adat információt adhat a betegség súlyosságáról. (SEB: *staphylococcus* enterotoxin B; TSLP: thymus stromális lymphopoetin)

egészséges kontrollokhoz képest, és szignifikáns korrelációt mutatott a betegség súlyossági paramétereivel (25).

Hasonlóan az előzőekhez az atópiás gyulladásos bőrben talált nTreg sejtvizsgálatok eredményei is igen ellentmondásosak. Míg az egyik vizsgálat nem talált nTreg sejteket lézionális AD bőrben (26), addig egy másik nagy mennyiségű sejtet írt le a bőrben (27). Saját vizsgálataink szerint a CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> nTreg sejtek szignifikánsan emelkedett számát találtuk atópiás bőrben, továbbá az atópiás ráhelyezési teszt (atopy patch test) pozitív AD betegek biopsziáiban olyan epidermális sejtaggregátumokat figyeltünk meg, melyek szoros kapcsolatot mutattak a FOXP3<sup>+</sup> nTreg sejtekkel, utalva ezen sejtek AD kialakulásában betöltött elengedhetetlen szerepére (28).

Az AD betegek nagy százalékában írtak le *Staphylococcus aureus* kolonizációt. Az nTreg sejtek funkcióinak változásait AD-ben vizsgálva leírták, hogy *S. aureus* jelenlétében a regulatív sejtek elvesztették az effektor T sejteken való szuppresszív hatásukat (21). Korábbi vizsgálatainkban funkcionális tesztekkel azt is bizonyítottuk, hogy az nTreg szuppresszor funkciók aktivitás homeosztatisztikus körülmények között az atópiás betegekben megtartott, de dóziszfüggő *staphylococcus* enterotoxin B (SEB) stimuláció hatására károsodik (nTreg sejtek másodlagos funkciózavara), és a sejtek elveszítik szuppresszív képességüket mind az AD betegekben, mind az egészségesekben (25). Azaz az egyént körülvevő mikroökönyezet (folyamatos SEB jelenlét a betegek bőrén) jelenti a legnagyobb különbséget a betegekben az egészségesekhez viszonyítva (25, 29).

Az eddig közölt tudományos eredmények alapján egy hipotézis állítható fel az nTreg sejtek lehetséges szerepéről AD-ben (2. ábra). Az állandóan jelenlévő allergén és bakteriális stimulusok szignifikáns effektor T sejt aktivációhoz vezetnek az AD betegek bőrén. A bőrgyulladás során a FOXP3<sup>+</sup> T sejtek helyi indukciója figyelhető meg. Ha ezek a sejtek regulatív funkcióval rendelkező FOXP3<sup>+</sup> indukált Treg-ek (25), akkor az AD-ben tapasztalt folyamatos SEB jelenlét elnyomja funkciójukat további intenzív bőrgyuladáshoz vezetve. Ha ezek a sejtek átmeneti FOXP3<sup>+</sup> Th2-szerű effektor sejtek, akkor önmagukban is képesek az atópiás bőrgyulladás elősegítésére. Ezek a FOXP3<sup>+</sup> sejtek a periférián megjelenve mérhetők, és információt adnak a betegség súlyosságáról (30, 31).

## Összefoglalás

A regulatív T sejtek fontos kontroll funkciókat töltenek be az immunológiai folyamatokban, habár pontos feladatuk AD-ben még nem teljesen tisztázott. Az allergiás, autoimmun és krónikus gyulladásos kórképeket félresiklott effektor T sejt mediált immunválaszok jellemezik, melyeket részlegesen magyarázhatnak az nTreg sejtek mennyiségi és/vagy funkcionális változásai is.

A regulatív sejtek heterogenitása és a specifikus sejtmarkerek hiánya miatt azonban a különböző vizsgálatok nTreg-ek karakterizálására vonatkozó eredményei nehezen összehasonlíthatók (6, 8). Bár kezdetben feltételezték az nTreg sejtek alacsonyabb számát perifériás vérben AD so-

rán, az irodalmi adatok azt mutatják, hogy a betegek vérében az nTreg sejtek száma emelkedett, és számuk a betegség súlyosságával pozitív korrelációt mutat, mely a FOXP3<sup>+</sup> nTreg sejtek AD kialakulásában betöltött patogenetikai szerepére utal. A funkcionális tesztek bizonyítják, hogy a betegek perifériás vérében az nTreg sejtek primeren megtartják szuppresszor aktivitásukat, de SEB stimulus hatására az egészségesekhez hasonlóan elvesztik szuppresszív képességüket, azaz az egészségesekkel ellentétben, AD esetén a regulatív sejtek funkciójára a legnagyobb mértékű befolyással a beteget körülvevő mikroökönyezet van.

A munka elvégzéséhez az OTKA K108421 pályázat nyújtott segítséget.

## IRODALOM

1. *Bieber T.*: Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* (2010) 22, 125-137.
2. *Levin J., Friedlander S. F., Del Rosso J. Q.*: Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J Clin Aesthet Dermatol* (2013) 6, 16-22.
3. *Toda M., Leung D. Y., Molet S. et al.*: Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* (2003) 111, 875-881.
4. *Harskamp C. T., Armstrong A. W.*: Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin Cutan Med Surg* (2013) 32, 132-139.
5. *Beck L. A., Thaci D., Hamilton J. D. et al.*: Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *NEJM* (2014) 371, 130-139.
6. *Loser K., Beissert S.*: Regulatory T cells: banned cells for decades. *J Invest Dermatol* (2012) 132, 864-871.
7. *Buzás E.*: Immuntolerancia. In: Falus A, Buzás E, Rajnavölgyi É (szerk.): Az immunológia alapjai, Budapest: Semmelweis Kiadó; (2007) 169-172 p.
8. *Romagnani S.*: Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* (2006) 61, 3-14.
9. *Akdis M., Blaser K., Akdis C. A.*: T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* (2005) 116, 961-968.
10. *Honda T., Miyachi Y., Kabashima K.*: Regulatory T cells in cutaneous immune responses. *J Dermatol Sci* (2011) 63, 75-82.
11. *Samochocki Z., Alifier M., Bodera P. et al.*: T-regulatory cells in severe atopic dermatitis: alterations related to cytokines and other lymphocyte subpopulations. *Arch Dermatol Res* (2012) 304, 795-801.
12. *Caton A. J., Weissler K. A.*: Regulatory cells in health and disease. *Immunol Rev* (2014) 259, 5-10.
13. *Agrawal R., Wisniewski J. A., Woodfolk J. A.*: The role of regulatory T cells in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* (2011) 41, 112-124.
14. *Bangert C., Brunner P. M., Stingl G.*: Immune functions of the skin. *Clin Dermatol* (2011) 29, 360-376.
15. *Wan Y. Y., Flavell R. A.*: Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature* (2007) 445, 766-770.
16. *Geginat J., Paroni M., Maglie S. et al.*: Plasticity of human CD4 T cell subsets. *Front Immunol* (2014) 5, 630.
17. *Shevach E. M.*: From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity* (2006) 25, 195-201.
18. *Wildin R. S., Smyk-Pearson S., Filipovich A. H.*: Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* (2002) 39, 537-545.
19. *Boguniewicz M., Leung D. Y.*: Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* (2011) 242, 233-246.
20. *Romagnani S.*: The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* (2004) 112, 352-363.

21. *Ou L. S., Goleva E., Hall C. et al.*: T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* (2004) *113*, 756-763.
22. *Ito Y., Adachi Y., Makino T. et al.*: Expansion of FOXP3-positive CD4+CD25+ T cells associated with disease activity in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2009) *103*, 160-165.
23. *Palomares O., Yaman G., Azkur A. K. et al.*: Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur J Immunol* (2010) *40*, 1232-1240.
24. *Brandt C., Pavlovic V., Radbruch A. et al.*: Low-dose cyclosporin A therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis. *Allergy* (2009) *64*, 1588-1596.
25. *Gáspár K., Baráth S., Nagy G. et al.*: Regulatory T-cell subsets in atopic dermatitis: important indicators of disease severity with acquired functional impairment. *Acta Derm Venerol* (2015) *95*, 151-155.
26. *Verhagen J., Akdis M., Traidl-Hoffmann C. et al.*: Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* (2008) *117*, 176-183.
27. *Schnopp C., Rad R., Weidinger A. et al.*: Fox-P3-positive regulatory T cells are present in the skin of generalized atopic eczema patients and are not particularly affected by medium-dose UVA1 therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (2007) *23*, 81-84.
28. *Szegedi A., Barath S., Nagy G. et al.*: Regulatory T cells in atopic dermatitis: epidermal dendritic cell clusters may contribute to their local expansion. *Br J Dermatol* (2009) *160*, 984-993.
29. *Ong P. Y., Leung D. Y.*: The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* (2010) *30*, 309-321.
30. *Reefer A. J., Satinover S. M., Solga M. D. et al.*: Analysis of CD25hiCD4+ "regulatory" T-cell subtypes in atopic dermatitis reveals a novel T(H)2-like population. *J Allergy Clin Immunol* (2008) *121*, 415-422 e3.
31. *Lin Y. T., Wang C. T., Chao P. S. et al.*: Skin-homing CD4+ Foxp3+ T cells exert Th2-like function after staphylococcal superantigen stimulation in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* (2011) *41*, 516-525.

Érkezett: 2015. 06. 24.

Közlésre elfogadva: 2015. 06. 30.

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.



## Akut generalizált exanthemás pustulosis két eset kapcsán

### Acute generalized exanthematous pustulosis with two case reports

HANYECZ ANITA DR.<sup>1</sup>, KINYÓ ÁGNES DR.<sup>1</sup>, KÁLMÁN ENDRE DR.<sup>2</sup>,  
GYULAI ROLLAND DR.<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika<sup>1</sup>,  
Pécs, Magyarország  
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az akut generalizált exanthemás pustulosis akutan jelentkező, lázzal, kiterjedt erythemával, oedemával, valamint nem follicularis elrendeződésű, különösen a hajlatokra és végtagok hajlító felszínére lokalizálódó, nagyszámú pustulaképződéssel járó kórkép, melyet a szerzők két beteg esete kapcsán ismertetnek. Kiváltásáért az esetek döntő többségében gyógyszer-, leggyakrabban antibiotikumszedés tehető felelőssé. A prognózis jó, az etiológiai tényező elhagyásakor a bőrtünetek gyors regressziója várható.

Tárgyalásra kerülnek a betegség diagnosztikai kritériumai, ritkán fellépő, lehetséges szövődményei, a leggyakrabban kiváltó gyógyszerek és azok kóroki szerepét bizonyító vizsgálati lehetőségek, a differenciáldiagnosztikában fontosabb kórképek, továbbá a szerzők röviden összefoglalják a betegség háttérben álló, feltételezett immunológiai történéseket is.

#### Kulcsszavak:

akut generalizált exanthemás pustulosis -  
adverz gyógyszerreakció

#### SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis is characterized by acute appearance of disseminated non follicular pustules on erythematous, oedematous background located dominantly on body fold regions and flexural surfaces, accompanied with fever. The disease is discussed by presenting two case reports. In the vast majority of cases it is caused by drugs, mainly by antibiotics. The prognosis is good, rapid resolution of skin symptoms takes places after withdrawing the evoking drug.

The diagnostic criteria, rare complications, the most common evoking drugs, diagnostic tools, and the main differential diagnoses are discussed, furthermore, the authors briefly summarize the possible immunological background of the disease.

#### Key words:

acute generalized exanthematous pustulosis -  
adverse drug reaction

Az akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) elsőként Beylot és munkatársai írták le 1980-ban az akut generalizált pustulosus psoriasisra nagyban emlékeztető pustulosus jellegű gyógyszerreakcióként (1). Az AGEP akutan jelentkező, lázzal, kiterjedt erythemával, oedemával, valamint apró, nem follicularis elrendeződésű, különösen a hajlatokra és végtagok hajlító felszínére lokalizálódó, nagyszámú pustulaképződéssel járó kórkép. A betegség kiváltásáért az esetek döntő többségében gyógyszeres eredet, leggyakrabban antibiotikumszedés tehető felelőssé. A prognózis jó, a pustulák a gyógyszer elhagyását követően, szupportív terápia mellett gyorsan regrediálnak (2).

#### Esetismertetés

##### I. beteg

A 64 éves nőbeteg testszerte jelentkező erythemás alapú, nagyszámú pustulák jelentkezése miatt került felvételre. Anamnézisében

polyvalens gyógyszer-, köztük ciprofloxacin-érzékenység szerepel, a bőrtünetek előtt 6 nappal uroinfekció miatt alkalmazott norfloxacin kezelés szerepel. A laboratóriumi vizsgálatokkal leukocytosis (16600/mm<sup>3</sup>), balratolt vérkép és mérsékelt emelkedett CRP érték volt észlelhető. A pustula leoltása kórokozót nem igazolt. Szöveti mintavétel nem történt.

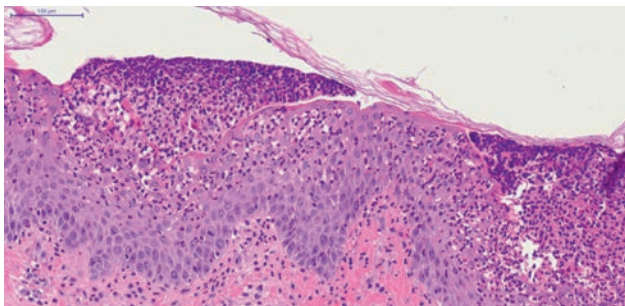
##### II. beteg

Az 50 éves férfibetegnél pharyngitis miatt indított amoxicillin/klavulánsav terápia kezdetét követően egy nappal erythroderma alakult ki, könyökhajlatban, combok hajlító felszínén, mellkason nagyszámú pustula megjelenésével kísértén (1. ábra). A beteg lázas állapotban került felvételre, laboratóriumi vizsgálatokkal leukocytosis (18800/mm<sup>3</sup>), balratolt vérkép, kifejezetten emelkedett LDH- és kreatininszint volt detektálható. A pustula leoltásából baktérium nem tenyésztett ki. A szövettani vizsgálat során a hámban kifejezett neutrophil spongiosis, eosinophil leukocyták, subcornealis pustulaképződés volt megfigyelhető. A papillaris dermisben a capillarisokban, illetve interstitialis jelleggel döntően granulocytákból álló reakció volt látható (2. ábra).



1. ábra

Axillaris hajlatban, felkar hajlító felszínén, erythemás alapon nagyszámú, nem follicularis jellegű, konfluáló pustula (II. beteg)



2. ábra

A hámban kifejtett neutrophil spongiosis, eosinophilek, subcornealis pustulaképződés, a papillaris dermisben döntően granulocytákból álló reakció látható (HE, 20x)

Az AGEP diagnosztikus kritériumai <sup>1</sup>	1. beteg	2. beteg
1. Pustulák jelenléte	✓	✓
2. Erythema	✓	✓
3. Jellegzetes lokalizáció	Hajlító felszínek	Hajlító felszínek
4. Pustulák eltűnését követő hámlás	✓	✓
5. Akut megjelenés (≤10 nap)	6 nap	1 nap
6. Tünetek gyors regressziója (≤5 nap)	3 nap	5 nap
7. Láz (≥38 °C)	–	✓
8. Leukocytosis (≥7000/mm <sup>3</sup> )	16600/mm <sup>3</sup>	18800/mm <sup>3</sup>
9. Jellegzetes szövettani kép	–	✓

1. táblázat

Sidoroff és mtsai. 2001

A kritériumok közül az I. esetben 7, a II. esetben 9 teljesül



3. ábra

Az alsó végtag hajlító felszínén a pustulák regresszióját követő hámlás (II. beteg)

A Sidoroff által leírt kritériumrendszer alapján (Sidoroff és mtsai., 2001) mindkét beteg esetében az AGEP diagnózisa került felállításra, az I. beteg a kritériumok közül 7, a II. beteg 9 kritériumnak felelt meg egyértelműen (1. táblázat). Szisztémás, nagy dózisú kortikoszteroid és lokális antiphlogisztikus terápia hatására a pustulák 3, illetve 5 nap alatt hámló maradványtüneteket hátrahagyva regrediáltak (3. ábra).

A későbbiekben a II. beteg esetében amoxicillin/klavulánsavval epikután tesztelés történt (20 mg/ml koncentrációban hidrofíl, illetve vazelin alapú készítményekben, 48 órás okklúzióban), melynek során mind a 48, mind pedig a 96 órás leolvasás során pozitív eredményt (izomorf reakció) kaptunk (4. ábra). A teszt egyértelmű pozitívítására tekintettel a 7. napon történő leolvasástól eltekinttünk.



4. ábra

Epikután tesztelés a II. beteg esetében  
Balra: pozitív eredmény amoxicillin/klavulánsavval (20 mg/ml koncentrációban – fent hidrofíl, lent vazelin alapú készítményben).  
Jobbra: negatív kontroll a vívőanyagokkal

## Megbeszélés

Az AGEP akutan jelentkező, lázzal, kiterjedt oedemával, erythaemával kezdődő megbetegedés, melyet nagyszámú, döntően a hajlatokra és a végtagok hajlító felszínére lokalizálódó, nem folliculáris eloszlású, steril, <5mm átmérőjű pustula megjelenése követ. Ritkán erythaema multiforme-szerű target léziók, vesiculák, hólyagok és purpurák is előfordulhatnak (2, 3). Kezdeté típusosan igen gyors, általában 1-3 nappal a gyógyszer bevezetése után jelentkezik. Az esetek 25%-ában nyálkahártya érintettség előfordulhat, mely általában enyhe és csak egy lokalizációban észlelhető. A tenyerek, talpak általában megkíméltek. A pustulák időnként összefolyhatnak pseudo-Nikolsky jelenséget képezve. A folyamat önkorlátozó jellegű, a prognózis jó, a gyógyszer elhagyását követően a pustulák hámlás hátrahagyásával általában 1-2 héten belül felszívódnak. Szisztémás érintettség nem jellemző, de ritkán lymphadenopathia, hepatosplenomegalia, enyhe vesekárosodás előfordulhatnak, melyek szintén spontán gyógyulnak a kiváltó tényező eliminálását követően. Életet veszélyeztető állapot ritkán, leginkább szekunder infekció miatt jöhet létre. A mortalitás 5 % körül van (2, 4, 5).

A pustulák bakteriológiai és mycológiai vizsgálata jellemzően negatív (2). Neutrophilia a betegek 80%-ában észlelhető, kísérő eosinophiliával (30%) vagy anélkül (4, 5). A szövettani vizsgálat során neutrophil, illetve eosinophil leukocytákat tartalmazó subcornealis pustulák, epidermalis spongiosis, a papillaris dermis oedemája, polymorf perivascularis infiltrátum és a keratinocyták fokális nekrozisa észlelhető. Néhány esetben leukocytoclasticus vasculitistről is beszámolnak (2).

Az AGEP kiváltásában az esetek közel 90%-ában gyógyszerek tehetők felelőssé. Leggyakrabban antibiotikumok, főként béta-laktám antibiotikumok és makrolidek okozzák, de többek között kinolonok, tetracyclinek, aminoglikozidok, szulfonamidok, metronidazol, terbinafin, kalcium-csatorna-blokkolók, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, paracetamol, furosemid, carbamazepin kóroki szerepét is leírták (6). Az EuroSCAR (European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions) tanulmány kétféle mintázatot ír le a betegség kezdetével kapcsolatban. Az

antibiotikumokra adott reakció általában egy napon belül kezdődött, míg az összes többi gyógyszer esetében ezen időtartam átlagosan 11 nap volt. A különbség oka, illetve, hogy a háttérben esetleg előzetes szenzitizáció állhat-e, további vizsgálatok tárgyát képezik (7). Nem gyógyszeres eredetű, egyedi eseteket közöltek parvovírus B19 infekció, higany-, lakkexpozíció, illetve pókcsepés kapcsán (6).

Habár a betegség pathomechanizmusa nem teljesen tisztázott, számos elmélet létezik erre vonatkozóan. *Britschgi és mtsai.* T sejt-mediált mechanizmust feltételeznek, mely szerint az infiltráló gyógyszer-specifikus T sejtek nagymennyiségű neutrophil-aktiváló kemokint, CXCL8-t termelnek, neutrophil-gazdag gyulladási reakciót hozva létre. A T sejtek továbbá interferon- $\gamma$ -t, interleukin-4-et és interleukin-5-öt is szekretálnak, melyek további eosinophil és neutrophil aggregációt váltanak ki. A T-helper sejtek valószínűleg a vesiculaképződésért, a cytotoxikus T sejtek a helyi szövetdestrukcióért, a neutrophil granulocyták pedig a steril pustulaképződésért tehetőek felelőssé (8, 9). Mindezen történéseket tehát feltehetően egy kezdeti szenzitizáció előzi meg, amely alapján az AGEP a késői típusú (IV/d) hiperszenzitivitási reakcióba sorolandó be (10). Egy másik lehetséges mechanizmus szerint gyógyszer vagy infekció által indukált antigén-antitest komplexek a komplement rendszert aktiválják, és ez okozza a neutrophilek kemotaxisát (11). Egy korábbi közleményben az AGEP és a HLA-B\*51 allél közötti lehetséges kapcsolatról számolnak be, jelenleg azonban a betegség szigorúan HLA-függő entitása nem bizonyított (12, 13).

Mivel a patogenezisben a T sejtek központi szerepet játszanak, a kiváltó szer azonosításának lehetséges módjai a lymphocytá transzformációs teszt és az epikután tesztelés. Ez utóbbi során a feltételezett kiváltó gyógyszerrel az irodalomban ajánlott koncentrációban 48 órás okklúziót követően a 48. és 96. órában, valamint a 7. napon történik a leolvasás. II. betegünk esetében a *Brockow és mtsai.* által ajánlott amoxicillin tesztkoncentrációt (20 mg/ml) alkalmaztuk, azonban a fals reakciók elkerülése érdekében ajánlott több koncentráció tesztelése (ez amoxicillin esetében 2,5-25 mg/ml közötti tartományt jelent). Pozitív esetben az AGEP alapjelenségeihez hasonló, erythaemás ala-

	AGEP	Psoriasis pustulosa
Psoriasis az anamnézisben	Lehetséges	Többnyire igen
Lokalizáció	Döntően hajlatok	Generalizáltabb
Pustulák fennállásának ideje	Rövidebb	Hosszabb
Láz fennállásának ideje	Rövidebb	Hosszabb
Gyógyszeres anamnézis	Nagyon gyakori	Kevésbé gyakori
Arthritis	Ritka	30%-ban
Szövettan	Subcornealis/intraepidermalis pustulák, papillaris dermis oedemája, neutrofil-gazdag infiltrátum a dermisben	Subcornealis/intraepidermalis pustulák, papillomatosis, acanthosis, parakeratosis

2. táblázat

Az AGEP és az akut generalizált pustulosus psoriasis differenciáldiagnosztikája

pon megjelenő pustulák kialakulása várható. Az értékelést bővíti továbbá a pozitív epikután próbából vett minta szövettani vizsgálata, melyben az AGEP-nek megfelelő hisztológiai képet látunk (8, 14, 15, 16, 17, 18).

Differenciáldiagnosztikai szempontból a két kórkép hasonlósága miatt legfontosabb az akut generalizált pustulosis psoriasistól (von Zumbusch típus) történő elkülönítése. A szövettani vizsgálat során a dermisben vagy pustulákban lévő eosinophilek, nekrotikus keratinocyták, neutrophil dermalis infiltráció jelenléte, illetve az epidermalis psoriasiform eltérések hiánya jellemzőek az AGEP-re. A differenciáldiagnózisban a 2. táblázatban feltüntetett szempontok közti különbségek mind segítségünkre lehetnek. Fontos továbbá az AGEP DRESS-szindrómától (drug reaction, rash, eosinophilia, systemic symptoms), toxicus epidermalis necrolisistól, illetve subcornealis pustulosis dermatosistól (Sneddon-Wilkinson betegség) történő differenciálása (19).

Az akut generalizált exanthemás pustulosis ritkán előforduló, gyógyszer által kiváltott adverz reakció, melynek ismerete fontos a gyakorló bőrgyógyász számára. Mint ahogy azt II. bemutatott esetünkben láthattuk, a kiváltásért felelős gyógyszer azonosításának egyik lehetséges és egyszerűen kivitelezhető módja az epikután tesztelés. Differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet, azonban felismerve a kórképet és minél előbb elhagyva a kiváltó gyógyszert, a tünetek gyors regressziójára, jó prognózisra számíthatunk.

#### IRODALOM

1. Beylot C., Bioulac P., Doutre M. S.: Acute generalized exanthematous pustulosis (four cases). *Ann Dermatol Venerol* (1980) *107*, 37-48.
2. Roujeau J. C., Bioulac-Sage P., Bourseau C. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* (1991) *127*, 1333-1338.
3. Kim H. J., Jung K. D., Lee K. T. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis caused by diltiazem. *Ann Dermatol* (2011) *23*, 108-110.
4. Halevy S., Kardaun S. H., Davidovici B. és mtsai.: EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol* (2010) *163*, 1245-1252.
5. Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J. N. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical pattern. *J Cutan Pathol* (2001) *28*, 113-119.
6. Lee D., Kang J. N., Hwang S. H. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by Parvovirus B19 infection. *Ann Dermatol* (2014) *26*(3), 399-400.
7. Sidoroff A., Dunant A., Viboud C. és mtsai.: Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): results of a multinational case-control study (EuroSCAR) *Br J Dermatol* (2007) *157*, 989-996.
8. Britschgi M., Steiner U. C., Schmid S. és mtsai.: T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* (2001) *107*, 1433-1441.
9. Britschgi M., Pichler W. J.: Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2002) *2*, 325-331.
10. Moreau A., Dompormartin A., Castel B. és mtsai.: Drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch tests. *Int J Dermatol* (1995) *34*, 263-266.
11. Beylot C., Doutre M. S., Beylot-Barry M.: Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* (1996) *15*, 244-249.
12. Bernard P., Lizeveaux-Parneix V., Miosecc V. és mtsai.: HLA et prédisposition génétique dans les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) et dans les exanthèmes maculopapuleux (EMP). *Ann Dermatol Venerol* (1995) *122*, 38-39.
13. Pavlos R., Mallal S., Ostrov D. és mtsai.: Fever, rash and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2014) *2*(1), 21-33.
14. Lazarov A., Livni E., Halevy S.: Generalized pustular drug eruption: confirmation by in vitro test. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (1998) *10*, 36-41.
15. Wolkenstein P., Chosidow O., Flechet M. L. és mtsai.: Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnsons syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* (1996) *35*, 234-236.
16. Vicente-Calleja J. M., Aguirre A., Landa N. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem: confirmation by patch testing. *Br J Dermatol* (1997) *137*, 837-839.
17. Brockow K., Garvey L. H., Aberer W. és mtsai.: Skin test concentrations for systemically administered drugs – ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* (2013) *68*(6), 702-712.
18. Naisbitt D.: Drug hypersensitivity reactions in the skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* (2004) *194*, 179-196.
19. Alkhachroum A. M., Kazzaz N.: A case of acute generalized exanthematous pustulosis associated with polyarteritis nodosa, responding to systemic steroids. *J Community Hosp Intern Med Perspect* (2015) *5*(2), 10.3402/jchimp.v5.26645.

Érkezett: 2015. 06. 11.

Közlésre elfogadva: 2015. 06. 15.

## Az orális mucosa primer, indolens, intraepitheliális gamma/delta T-sejt lymphomája

### Primer indolent intraepithelial gamma/delta T-cell lymphoma of the oral mucosa

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, KOZMA PÉTER DR.<sup>2</sup>, KOCSIS LAJOS DR.<sup>3</sup>, BAGDI ENIKŐ DR.<sup>4</sup>, KRENÁCS LÁSZLÓ DR.<sup>4</sup>

Megyei Kórház Bőrgyógyászat<sup>1</sup>, Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti Osztály<sup>2</sup>, Patológia<sup>3</sup>, Kecskemét, Daganat Patológiai Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium<sup>4</sup>, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan gamma/delta T-sejt lymphoma az érett cytotoxikus gamma/delta T-sejtek neoplastikus proliferációja agresszív lefolyással. A szerzők 78 éves beteget mutatnak be, akinél ez a lymphoma ritka gingiva fekély formájában manifesztálódott intraepitheliális infiltrációval és indolens lefolyással. Felhívják a figyelmet a T-sejt lymphomák szájnyálkahártya előfordulására és a gamma/delta T-sejt lymphoma indolens lefolyására.

#### SUMMARY

The cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma is neoplastic proliferation of mature cytotoxic gamma/delta T-cells with aggressive course. The 78 years old patient is shown who has this lymphoma manifested in the rare form of gingival ulcer with intraepithelial infiltration and indolent course. The attention is called to the occurrence of T-cell lymphomas in the oral mucosa and the indolent course of the gamma/delta T-cell lymphoma.

#### Kulcsszavak:

gamma/delta T-sejt lymphoma - orális lokalizáció - indolens lefolyás

#### Key words:

gamma/delta T-cell lymphoma - oral localisation - indolent course

A szájnyálkahártyára lokalizálódó primer T-sejt lymphoma rendkívül ritka. A közölt esetekben rendszerint a bőr vagy ritkábban a gastrointestinális traktus primer T-sejt lymphomájának propagációja talaján írtak le szájnyálkahártya részvételt a betegség terminális szakában. Mycosis fungoides vonatkozásában az orális részvétel mintegy az esetek egy százalékában fordult elő (1-5). A következőben primer, indolens, intraepitheliális CD8+ szájnyálkahártya lymphomát ismertetünk gamma/delta fenotípussal.

#### Esetismertetés

78 éves férfibeteg, akinél a fogorvosa a bal felső maxilláris gingivára kiterjedő elváltozást vett észre. A beteg a lézió keletkezésére nem emlékezett. Vizsgálatakor a maxilláris gingiván, a középvonaltól kissé jobbra 1,5 cm nagyságú, kissé infiltrált tapintatú, felszínes fekély volt észlelhető (1. ábra). A szájnyálkahártya többi részén, ill. a kültakarón lymphomára utaló elváltozás nem volt, a tájéki nyirokcsomói nem voltak tapinthatók.

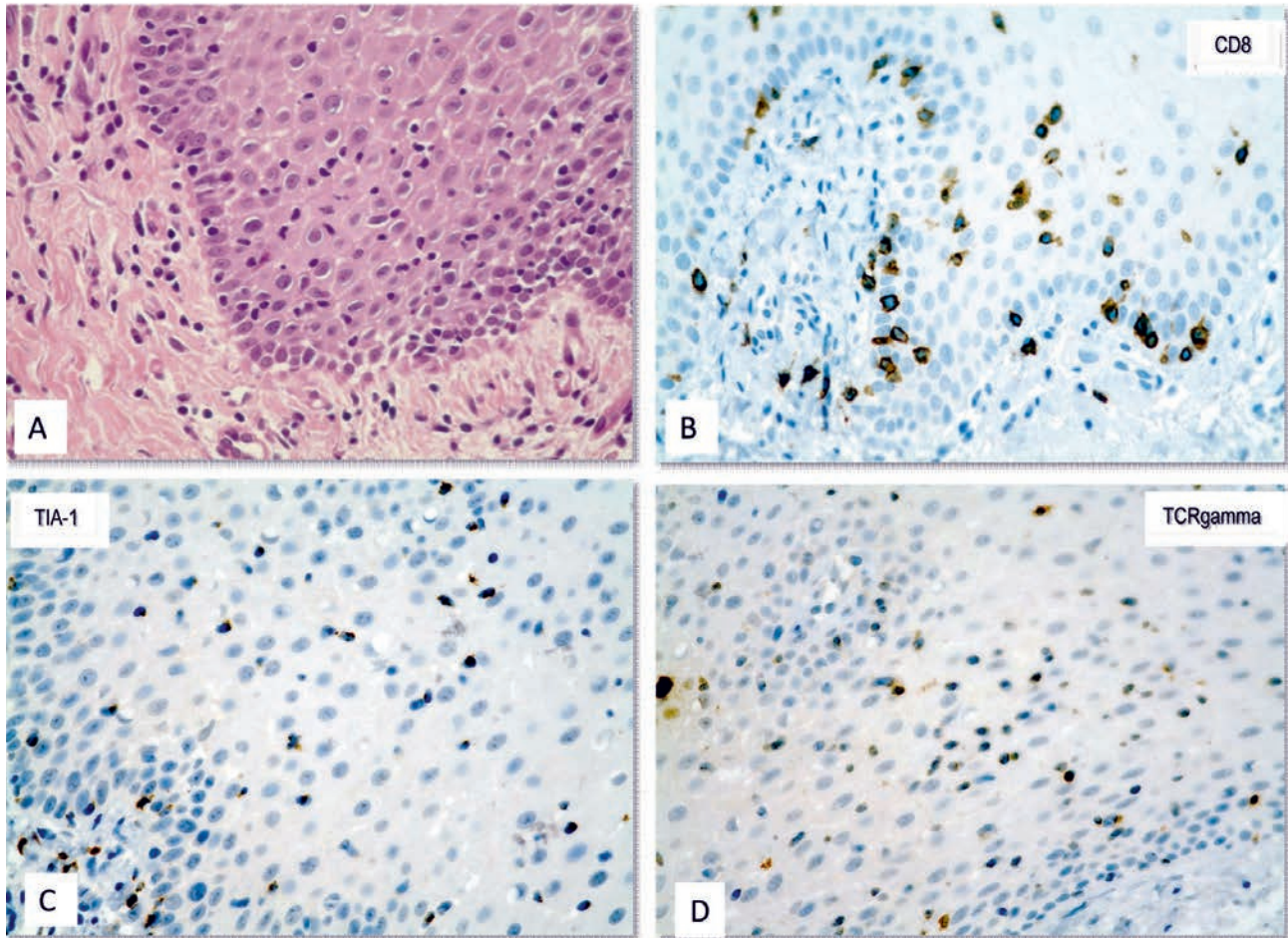
A lézióból incíziós biopszia történt, melynek szövettana a következő: A hyperplasiás laphám mucosában mononukleáris sejtszaporulat látható többnyire pagetoid jelleggel. Az intraepitheliális



1. ábra

Felszínes fekély a maxilláris gingiván

lymphocyták hyperchromak, cerebriform maggal rendelkeznek és a hámot különböző magasságban, egyes helyeken a hámteljes szélességében infiltrálják. Immunmorfológiai vizsgálattal az intraepitheliális sejtek CD3+, CD8+, TIA-1+ fenotípusúak, míg a submucosában vegyes összetételű, kevert CD4 és CD8+ sejtpopuláció foglal



2. ábra

A: Atípusos intraepitheliális lymphocyták akumulációja. B: CD8, C: TIA-1, D: TCRgamma konstans lánc pozitívítások. Eredeti nagyítások: x200

helyet. A TCR gamma génátrendeződés vizsgálata monoklonális T-sejtek jelenlétére utal (2. ábra). Kivizsgálás: arckoponya, mellkas, hasi és kismedencei CT, valamint a nyaki UH vizsgálat kóros teremtét nem ábrázolt, a hasi UH a máj jobb lebenyében cystosus elváltozást írt le. A laboratóriumi vizsgálatokban csak az enyhe LDH emelkedés említésre méltó. 3 hónap múlva megtörtént a maradék daganat eltávolítása. A szövettani vizsgálat a korábbi leletnek megfelelő epitheliotrop, cytotoxikus CD8+ T-sejt lymphomára jellemző, atípusos lymphocytá beszűrődést igazolt. Az ismételt elvégzett TCR gamma génátrendeződés monoklonális sejteket, és a TCR gamma lánc pozitívítása gamma/delta fenotípust igazolt.

A betegnek az onkoteam sugárterápiát javasolt, amelyet nem fogadott el. 12 hónapos követés alatt sem a szájnyálkahártyán, sem pedig a bőrön újabb lymphomára utaló tünet nem jelentkezett.

### Megbeszélés

Mycosis fungoides kapcsán a betegség előrehaladott szakaszában kialakuló lymphomás manifesztációk kifehélyesedett, erythemás plakkok, ill. daganatok képében nyilvánulnak meg, de lehet leukoplakiás forma is a nyelven (2). A tünetek leggyakoribb lokalizációja a gingiva, a lágyszájpad és a nyelv (4). Korábbi adatok szerint a CD8+ fenotípusnál láttak többször orális részvételt (1). Differenciáldiagnosztikailag az intraorális lymphomát egyéb malignus daganattól (leukaemia), krónikus mycotikus infekciótól, bakteriális folyamatoktól (syphilis, tuberculosis) és trauma következményétől kell elhatárolni.

Esetünk több különlegességgel is rendelkezik, és nomenklatura kérdést is felvet. A lymphomát primeren észleltük, csak orálisan, a diagnózis felállításakor egyéb bőr, ill. belső szervei lymphomát nem találtunk. A lymphoma CD8+ cytotoxikus volt, és a ritka gamma/delta TCR genotípussal rendelkezett. A lymphoma csak intraepitheliális infiltrációval rendelkezett, és indolens lefolyást mutatott, legalábbis az egy éves megfigyelés alatt a gamma/delta típus ellenére. Ez arra utal, hogy a gamma/delta lymphoma, legalábbis bizonyos körülmények mellett nem szükségszerűen agresszív, amelynek terápiás következményei is lehetnek (6-7). Végül felmerül a terminológia kérdése is, hogy hogyan nevezzük az ilyen lymphomákat? Vannak, akik a lymphoma helyett indolens lefolyásnál inkább klonális cytotoxikus T-sejt lymphoproliferatív betegségről beszélnek, melynek a célja az agresszív kezelések és a beteg felesleges izgalmainak elkerülése.

### IRODALOM

1. Sirois D. A., Miller A. S., Harwick R. D. és mtsai.: Oral manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. (1993) 75, 700-705.
2. Gomez de la Fuente E., Rodriguez-Peralto L., Ortiz L. és mtsai.: Oral involvement in mycosis fungoides: report of two cases and literature review. Acta Derm Venereol. (2000) 80, 299-301.

3. *Chua M. S., Veness M. J.*: Mycosis fungoides involving the oral cavity. *Australas Radiol.* (2002) *4*, 336-339.
4. *Wain E. M., Setterfield J., Judge M. R. és mtsai.*: Mycosis fungoides involving the oral mucosa in a child. *Clin Exp Dermatol.* (2003) *28*, 499-501.
5. *May S. A., Jones D., Medeiros L. J. és mtsai.*: Oral-cutaneous CD4-positive T-cell lymphoma: a study of two patients. *Am J Dermatopathol.* (2007) *29*, 62-67.
6. *de Wolf-Peeters C., Achten R.*: gd T-cell lymphomas: a homogeneous entity? *Histopathology* (2000) *36*, 294-305.
7. *Endy D. C., Weening R. H., Peters M. S. és mtsai.*: Indolent course of cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* (2013) *40*, 896-902.

Érkezett: 2015. 05. 26.

Közlésre elfogadva: 2015. 06. 15.

**BŐRGYÓGYÁSZATI**  
**ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI**  
**ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Phone: 267-4685

## Neuroendocrin carcinoma cutan áttéte az arcon

### Cutaneous neuroendocrine carcinoma metastasis on the face

GURZÓ LILLA ANNA DR.<sup>1</sup>, KUZMANOVSZKI DANIELLA DR.<sup>1</sup>, KÁRPÁTI SAROLTA DR.<sup>1</sup>,  
HÁRSING JUDIT DR.<sup>1</sup>, TÍMÁR BOTOND DR.<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,  
Budapest, Magyarország<sup>1</sup>,  
I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, Magyarország<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőrön jelentkező malignus tumorok diagnosztikája, kezelése az onkodermatológiai ellátás szerves része. Az arcon előforduló neoplasiák lehetnek primer bőrtumorkok, belszervi malignus folyamatok cutan metastasisai, cutan lymphomák és pseudolymphomák, ritkán sarcomák.

A szerzők egy 88 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinél az arci régióban rapid növekedést mutató tumor jelentkezett, mely klinikailag mind primer bőrtumor, mind belszervi neoplasia cutan metastasisának lehetőségét is felvetette. A pontos diagnózis felállításához szövettani, illetve immunhisztokémiai analízis történt, mely neuroendocrin carcinoma cutan metastasisát igazolta.

**Kulcsszavak:**  
neuroendocrin carcinoma - cutan áttét -  
arci lokalizáció

#### SUMMARY

The diagnosis and treatment of malignant tumours in the facial area is an important part of oncodermatology practice. Tumours of this site can be primary skin tumours, cutaneous metastases of malignant neoplasms of certain internal organs, cutaneous lymphomas, pseudolymphomas, rarely sarcomas.

The authors report the case of an 88-year old male patient who presented with a rapidly growing tumour in the facial area. The clinical presentation suggested a primary skin tumour or a cutaneous metastasis of a neoplasm of an internal organ. The histological examination and immunohistochemical analysis showed neuroendocrine differentiation: cutaneous metastasis of neuroendocrine carcinoma with chromogranin A, synaptophysin, CD 56, CD 117 positivity.

**Key words:**  
neuroendocrine carcinoma - cutaneous  
metastasis - facial area

#### Esetismertetés

A 88 éves férfibeteg anamnézisében évek óta ismert és kezelt hypertonián kívül érdemi megbetegedés nem szerepelt. Elmondása szerint egy éve észlelte az arc jobb oldalán vérvékeny seb jelentkezését, mely az utóbbi 1 hónapban hirtelen növekedésnek indult.

Háziorvosa 2014 augusztusában a Szent Imre Kórház fül-orr-gégészeti ambulanciájára utalta, ahol a vérvékeny terimből szövettani mintavétel történt (II. sz. Patológiai Intézet). A szövettani vizsgálat kissejtes karakterű tumort véleményezett, felvetette kissejtes tüdőcarcinoma cutan metastasisának lehetőségét. Mellkas-, illetve arcröntgen vizsgálata kóros eltérést nem mutatott, pulmonológus mellkas CT elvégzését javasolta, melyre a beteg nem ment el.

2014 szeptemberében jelentkezett klinikánkon, a jobb arcfélen a temporalis és zygomaticus régióra is kiterjedően kb. 10x15 cm-es, exophyticus, livid-erythemás, infiltrált, vérvékeny, részben pörkkel és varral fedett tumort észleltünk (1., 2. ábra). Dermatoszkópos vizsgálattal bizarr morfológiájú, aberráns erek, lividvörös úrok voltak láthatóak, melanocyaer eredetre utaló pigmenthálót, csíkokat,

rögöket nem láttunk. A klinikai kép alapján Merkel-sejtes carcinoma, B-sejtes lymphoma, basalioma lehetősége is felmerült, de belszervi tumor cutan metastasisát sem lehetett kizárni, ezért ismételt biopszia után a szövettani vizsgálatot immunhisztokémiai analízissel egészítettük ki.

Szövettani vizsgálata hematoxin-eozin festéssel dermist infiltráló, sejtűs tumorszövetet mutatott, a tumorsejtek jellemzően kis méretűek, kerek, basophilak, minimális cytoplasmájúak, továbbá helyenként a sejtek között eosinophil, acellularis anyag volt látható (3., 4. ábra).

Immunhisztokémiai analízis során intenzív pozitivitás volt megfigyelhető pancytokeratinnal, CD56-tal, CD99-cel, CD117-tel, gyenge pontszerű pozitivitás Chromogranin A-val, synaptophysinnal, továbbá negativitás CK20-szal, CD20-szal, LCA-val, PAX5-tel, CD5-tel, CD79a-val, CD3-mal, cyclin-D1-gyel, TTF1-gyel, TdT-vel.

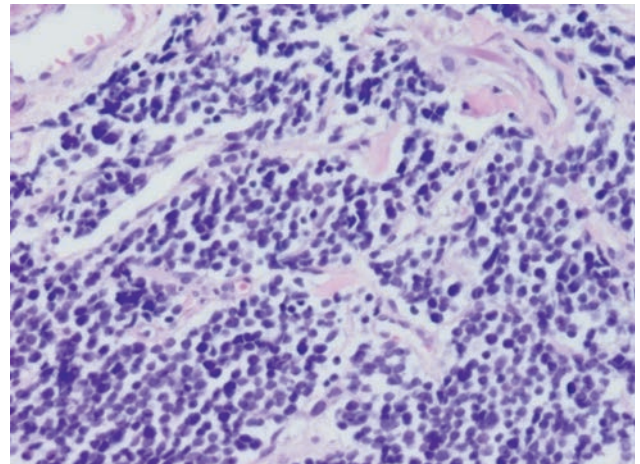
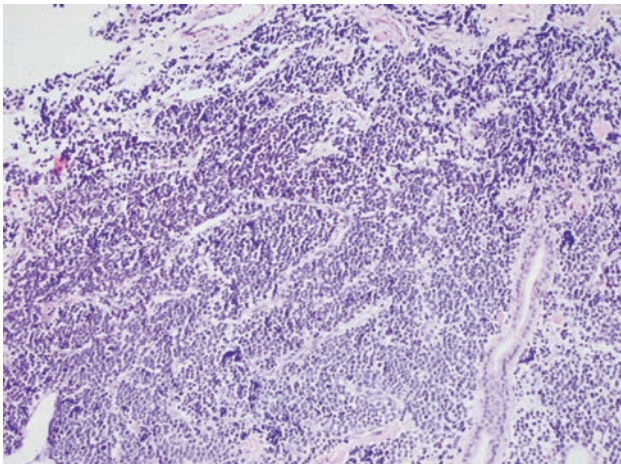
A CK-20 negativitás kizárta a klinikum alapján felmerült Merkel-sejtes carcinoma, a CD20 és CD79 negativitása a B-sejtes lymphoma, míg a CD3 és CD5 negativitása a T-sejtes neoplasia lehetőségét. A chromogranin-A, synaptophysin, CD56, CD99, CD117 pozitivitás a neuroendocrin eredetet támasztotta alá (3, 4,





1., 2. ábra

A jobb arcfélen a temporalis és zygomaticus régióra is kiterjedően kb. 10x15 cm-es, exopyticus, livid erythemás, infiltrált, részben vérző, részben pörkkel fedett tumor



3., 4. ábra

Dermist infiltráló sejtdús tumorszövet, kis méretű, kerek, basophil, minimális cytoplasmájú tumorsejtek, helyenként a sejtek között eosinophil, acellularis anyaggal. HE 250x, 400x

5, 13, 20). A szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat alapján a patológus kissejtes neuroendocrin carcinoma cutan metastasisát véleményezte.

Kivizsgálása során laboratóriumi leletei közt elevált LDH szinten kívül érdemi eltérés nem mutatkozott, kétirányú mellkasröntgen vizsgálata továbbra sem igazolt kóros eltérést, fej-nyaksebészeti konzílium a kuratív sebészi ellátását nem találta kivitelezhetőnek. Hasi, kismedencei, nyaki, axillaris és inguinalis ultrahang

vizsgálatok kifejezett diffúz májlaesiót, továbbá a jobb supraclavicularis régióban secunder folyamat (több megbomlott erezettségű, echoszegény nyirokcsomó 5-16 mm nagyságban) jelenlétét igazolta.

A primer folyamat tisztázása céljából további kivizsgálást tervezünk, melybe a beteg nem egyezett bele, kontroll vizsgálatra nem jelentkezett. 2 hónappal később ismételt megkeresésünk során értesülünk arról, hogy betegünk otthonában exitált, sectio nem történt.

## Megbeszélés

Az arcon számos malignus folyamat kialakulhat; a krónikus napfényexpozíció következményeként a malignus bőrtumorok közül leggyakrabban basaliomát, spinaliomát, de nem ritka, hogy lentigo malignát, illetve lentigo maligna talaján kialakult lentigo melanoma malignumot látunk. Továbbá e lokalizációban a melanoma malignum egyéb klinikai variánsai, ritka bőrtumorok, pl. Merkel-sejtes carcinoma is előfordulnak számos praemalignus és benignus lézió mellett (1. táblázat) (2). A hajás fejbőrre és arci ré-

gióra belszervi neoplasiák is adhatnak cutan metastasist. Ritka, hogy a bőrattét az első klinikai jel, azonban gyakoribb, hogy egy ismert tumor ad bőrmestastasist (1, 3, 15, 16, 17, 18, 19). A feji lokalizációban jelentkező, cutan metastasist adó belszervi tumorokat, illetve a cutan metastasis előfordulási gyakoriságát a 2. táblázatban tüntetjük fel (1, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Az arcon és hajás fejbőrön előforduló daganatok differenciáldiagnosztikája a nagyfokú heterogenitás miatt sokszor nem könnyű feladat (1. táblázat). Esetünkben az arci lokalizációban jelentkező carcinoid tumor cutan metastasisa, mint első diagnosztikai

<b>Benignus bőrtumorok</b>	
<i>Cysták</i>	
Epidermalis cysta	<i>Faggyúmirigy daganatok</i>
Trichilemmalis cysta	Sebaceous hyperplasia
Vellus haj cysta	Sebaceous adenoma
Apocrin cystadenoma/hidrocystoma	<i>Kötőszöveti eredetű tumorok</i>
Eccrin cystadenoma/hidrocystoma	Fibroma molle
Steatocystoma multiplex	Dermatofibroma
<i>Hámeredetű tumorok</i>	Papula fibrosa nasi
Keratosi seborrhoeica	Fibromatosisok
Keratoacanthoma	Angiofibromák
Világossejtes acanthoma	<i>Éreredetű bőrtumorok</i>
Nagysejtes acanthoma	Pyogen granuloma
Warty dyskeratoma	Epitheloid haemangioma
<i>Bőrfüggelék daganatok</i>	Haemangioma
Trichoblastoma	Senilis/cherry angioma
Trichoepithelioma	Lymphangioma circumscriptum
Pilomatricoma	<i>Izomeredetű benignus tumorok</i>
Desmoplasticus trichoepithelioma	Leiomyoma
Trichilemmoma	Harátcsíktolt izom hamartoma
Trichoadenoma	<b>Praecancerosisok és in situ carcinomák</b>
Trichofolliculoma	Keratosi solaris/actinicus keratosi
Pilar sheath acanthoma	Morbus Bowen
Invertált follicularis keratosi	Lentigo maligna
Trichodiscoma	<b>Malignus bőrtumorok</b>
<i>Egyéb</i>	Basalioma
Solaris lentigo	Spinalioma
Benignus lichenoid keratosi	Melanoma malignum
Lipoma	Merkel sejtes carcinoma
Cutan myxoma	<b>Függeléktumorok:</b>
Melanocytás naevusok	Trichoepithelialis vagy tricholemmalis carcinoma
Naevocytás naevusok	Porocarcinoma
Vascularis malformációk	Faggyúmirigy carcinoma
Neurofibroma	Dermatofibrosarcoma protuberans
<i>Verejtékmirigy eredetű daganatok</i>	Cutan angiosarcoma
Cylindroma	Cutan lymphomák és pseudolymphomák
Syringoma	
Eccrin poroma	
Világossejtes (clear cell) hidradenoma	
Syringocystadenoma papilliferum	
Eccrin spiradenoma	
Chorioid syringoma	
Moll-mirigy adenoma	

1. táblázat

Az arcon és hajás fejbőrön előforduló benignus, praemalignus és malignus léziók

Belső szervek tumorok cutan metastasisai	
Primer folyamat	Cutan metastasis előfordulási gyakorisága (%)
Emlő carcinoma	69%
Colon carcinoma	9-19%
Gyomor carcinoma	1-6%
Endometrium carcinoma	1%
Tüdő carcinoma	4-24%
Vesesejtes carcinoma	3,30%
Neuroendocrin carcinoma	<1%
Ovarium carcinoma	4%
Cervix carcinoma	<2%
Szájüreg carcinoma	12%
Mellékvese carcinoma	<1%
Prostata carcinoma	<1%
Pancreas carcinoma	0,48%
Hepatocellularis carcinoma	<2%

2. táblázat

Az arcon és hajás fejbőrön jelentkező, cutan metastasist adó belső szervek tumorok, illetve a cutan metastasis előfordulási gyakorisága

pont extrém ritka entitás, tekintettel arra, hogy a carcinoid tumorok a ritka malignus kórképek közé tartoznak.

A carcinoid tumorok (NET – neuroendocrin tumorok) ritka, lassan növekvő, rendszerint a daganat felismerésekor már áttétekkel bíró, a neuroendocrin rendszerből kiinduló neoplasiák. Heterogén daganatok eltérő megjelenéssel, biológiai viselkedéssel. Kiinduló sejtjeik a neuroendocrin sejtek, melyek jellemzője, hogy különféle peptideket és neuroaminokat szekretálnak és tárolnak. Túlnyomó többségük hormonálisan inaktív, tüneteket nem okoz, azonban töredéküknél a termelt bioaktív anyagok jellegzetes tünetegyüttes, carcinoid szindróma kialakulását okozzák. A WHO 2010-es kritériumrendszere szerint az osztályozásuk alapja az anatómiai elhelyezkedés, differenciáció és klinikai megjelenés (3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 21).

A tumorok anatómiai elhelyezkedése alapján két fő lokalizáció jellemző: gastrointestinalis és pulmonalis lokalizáció, ugyanis ezek a daganatok általában a gastroenteropancreaticus rendszerből (GEP-NET), illetve a bronchusokból, tüdőből indulnak. Érinthetnek továbbá számos belső elválasztású mirigy (pl. pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, mellékvese stb.), a perifériás idegrendszert, urogenitalis traktust (3, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 21).

A klasszifikáció második szempontja a differenciáció: jól differenciált NET sejtek nagy mennyiségű secretoros granulummal rendelkeznek, ennek megfelelően számos neuroendocrin markerük van, míg az alacsonyán differenciált tumorok limitált biomarker expressziót mutatnak. Főbb biomarkerként a chromogranin-A, neuronspecifikus enoláz (NSE) és synaptophysin emelendők ki (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 21).

A klinikai megjelenés tekintetében funkcionális (szekretoros tulajdonságú, tüneteket okozó: carcinoid szindróma) és nem funkcionális (szekretoros tulajdonsággal nem rendelkező, azonban tüneteket közvetve jelenléte és adott esetben metastasis képzése révén okozó) NET-eket különböztethetünk meg. A funkcionális NET-ekre

jellemző a carcinoid szindróma, mely alatt azon klinikai tünetek összességét értjük, amelyek nem elsősorban a tumor tömegével magyarázhatóak, hanem a tumor által termelt bioaktív anyagok távoli hatásával (3, 8, 9, 10, 11, 12, 21). Azonban a legtöbb neuroendocrin tumor nem termel olyan hormont, ami panaszokat okozó tünettel jár, ilyenkor rendszerint a daganat szövettani vizsgálata, immunhisztokémiai analízis perdöntő.

Esetünkben a neuroendocrin carcinoma első tünete az arci lokalizációban jelentkező cutan metastasis volt. A primer folyamat tisztázására irányuló kivizsgálást bár elindítottuk, betegünk együttműködésének hiányában komplettálni nem tudtuk.

Az arcon és hajás fejbőrön jelentkező gyorsan növekvő, vérzékeny képletek minden esetben felvetik malignitás gyanúját, azonban a pontos diagnózis tisztázásához a rutin hematoxin-eozinnal végzett szövettani vizsgálaton túl egyéb módszerek – így az immunhisztokémiai vizsgálatok – is szükségesek lehetnek.

A ritka faciális régióban kialakult carcinoid tumor cutan metastasisának bemutatásával a szerzők az arci és fejbőri lokalizációban jelentkező daganatok differenciáldiagnosztikai nehézségeire szeretnék felhívni a figyelmet, továbbá az immunhisztokémiai analízis elvégzésének fontosságára, mely esetükben nélkülözhetetlennek bizonyult az egzakta diagnózis felállításában.

## IRODALOM

- Schwartz R. A.: Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol.* (1995) 33, 161-182.
- Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É. és mtsai.: *Bőrgyógyászat és venerológia.* 2014.
- DeLellis R. A.: The neuroendocrine system and its tumors. *Am J Clin Pathol* (2001) 115 (Suppl 1), 5-16.
- Heath M., Jaimés N., Lemos B. et al.: Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* (2008) 58, 375-381.
- Lin X., Saad R. S., Luckasevic T. M. et al.: Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasm of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* (2007) 15, 407-414.
- Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D. et al.: The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: a review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas* (2010) 39(6), 707-712.
- Tan E. H., Tan C. H.: Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin. Oncol.* (2011) 2(1), 28-43.
- Klöppel G.: Oberdorfer and his Successors: From carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol* (2007) 18, 141-144.
- Dolcetta-Capuzzo A., Villa V., Albarello L. et al.: Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. *Cancer* (2013) 119, 36-44.
- Klöppel G., Perren A., Heitz P. U.: The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* (2004) 1014, 13-27.

11. *Gustafsson B. I., Kidd M., Chan A. et al.*: Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* (2008) *113*, 5-21.
  12. *Modlin I. M., Oberg K., Chung D. C. et al.*: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* (2008) *9*, 61-72.
  13. *Lin O., Olgac S., Green I. et al.*: Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol.* (2003) *120*, 209-216.
  14. *Fogaça M. F., Fedorciw B. J., Tahan S. R. et al.*: Cutaneous metastasis of neuroendocrine carcinoma of uterine origin. *J Cutan Pathol.* (1993) *20*, 455-458.
  15. *Lookingbill D. P., Spanger N., Helm K. F.*: Cutaneous metastases in patients with mucinous carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol.* (1993) *29*, 228–236.
  16. *Christina Yin Bin Wong, Meghan A. Helm et al.*: The Presentation, Pathology, and Current Management Strategies of Cutaneous Metastasis. *N Am J Med Sci.* (2013) *5(9)*, 499–504.
  17. *Krathen R. A., Orengo I. F., Rosen T.*: Cutaneous metastasis: A meta-analysis of data. *South Med J.* (2003) *96*, 164–167.
  18. *Dorairajan LNI, Hemal A. K., Aron M. et al.*: Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int.* (1999) *63(3)*, 164-167.
  19. [www.dermnetnz.org/lesions/metastasis.html](http://www.dermnetnz.org/lesions/metastasis.html)
  20. *Nancy Gardner PhD.*: Understanding the Biochemical Markers. Carcinoid Symposium. ARNP GI Tumor Program H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL. April 12, (2002)
  21. *Rindi G., Arnold R., Bosman F. T. et al.*: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed, Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds), International Agency for Research on cancer (IARC), Lyon (2010) p.13.
- Érkezett: 2015. 06. 01.  
Közlésre elfogadva: 2015. 06. 26.

## Pyoderma háttérben diagnosztizált chronicus myelomonocyter leukaemia – Esetismertetés

### Chronic myelomonocytic leukemia behind pyoderma

DALMÁDY SZANDRA DR.<sup>1</sup>, BOTTYÁN KRISZTINA DR.<sup>1</sup>, VARGA ERIKA DR.<sup>1</sup>,  
KOROM IRMA DR.<sup>1</sup>, KRENÁCS LÁSZLÓ DR.<sup>2</sup>, BAGDI ENIKŐ DR.<sup>2</sup>,  
ADAMKOVICH NÓRA DR.<sup>3</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>1</sup>, OLÁH JUDIT DR.<sup>1</sup>

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,  
Szeged, Magyarország<sup>1</sup>,  
Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Szeged, Magyarország<sup>2</sup>,  
SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai  
Központ, Haematológiai Osztály, Szeged, Magyarország<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A malignus haematológiai betegségek igen gyakran szövődnek változatos bőrtünetekkel, létrehozva specifikus (leukaemia cutis) és aspecifikus bőrléziókat (pl.: paraneoplasticus leukaemia–asszociált szindróma). Szerzők egy 51 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek a pár hét alatt kialakult, pyodermának vélt bőrtüneteinek háttérben – az elvégzett rutin labor, valamint hisztológiai és molekuláris genetikai vizsgálatok segítségével – chronicus myelomonocyter leukaemia diagnózisát állították fel. Az eset bemutatásával a szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy néha a banálisnak tűnő bőrtünetek háttérben súlyos kórállapotok bújhatnak meg. A helyi kezelésekre nem reagáló szokásosnak tűnő bőrtünetek esetén a rutin laboratóriumi vizsgálatoknak mindenképpen létjogosultságuk van, mivel a szisztémás betegségek felismerését és a pontos diagnózis felállítását ezek elősegítik.

#### SUMMARY

Malignant haematological disorders usually occur with various skin symptoms creating specific (leukemia cutis) and non-specific skin lesions (for example paraneoplastic leukemia-associated syndromes). We report a case of a 51-year-old female who has been suffering from skin lesions for a few weeks, mimicking pyoderma. Associated with these atypical skin lesions, chronic myelomonocytic leukemia was confirmed with histological and molecular genetic tests. This case reveals that common cutaneous skin lesions could be markers of underlying severe diseases. Therapy – resistant cutaneous symptoms warrant further histological verification and examinations. With the presentation of this case, we wanted to emphasize the importance of routine examinations, particularly in the cases of local treatment – resistant skin lesions. Results from routine laboratory tests can raise the possibility of underlying systemic disease and can help to set up the right diagnosis.

#### Kulcsszavak:

leukaemia cutis - chronicus myelomonocyter leukaemia

#### Key words:

leukemia cutis - chronic myelomonocytic leukemia

Belgyógyászati kórképek számos formája okoz specifikus (elsődleges) és aspecifikus (másodlagos vagy reaktív) tüneteket a bőrön. Társulhatnak immunológiai, daganatos, haematológiai, endokrinológiai vagy fertőző betegségekhez is. Jelen közleményben egy pyodermával szövődött haematológiai betegség kapcsán hívjuk fel a figyelmet az onkológiai éberségre, és összefoglaljuk a gyakorlat szempontjából fontos ismereteket.

#### Esetismertetés

Az 51 éves nőbeteg testszerte megjelenő, több mint 2 hónapja kialakult és helyi kezelése mellett szóródó, hevesen viszkető, égő érzéssel kísért pyodermának imponáló bőrtünetek miatt vettük fel osztályunkra. A beteg társbetegségei közül kiemelendő az inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegség, hipertónia, schizoaffectiv zavar, cervicobrachialis szindróma és a lumboischialgia. Anamnézisében egyre fokozódó gyengeség, láz, valamint impetigo és scabies miatti több hetes bőrgyógyászati kezelés szerepelt. Osztályos felvételekor



1. ábra

A dekoltázs bőrén 2-4 mm átmérőjű, gyulladt, excoriált, helyenként pörkkel fedett papulák láthatók



2. ábra

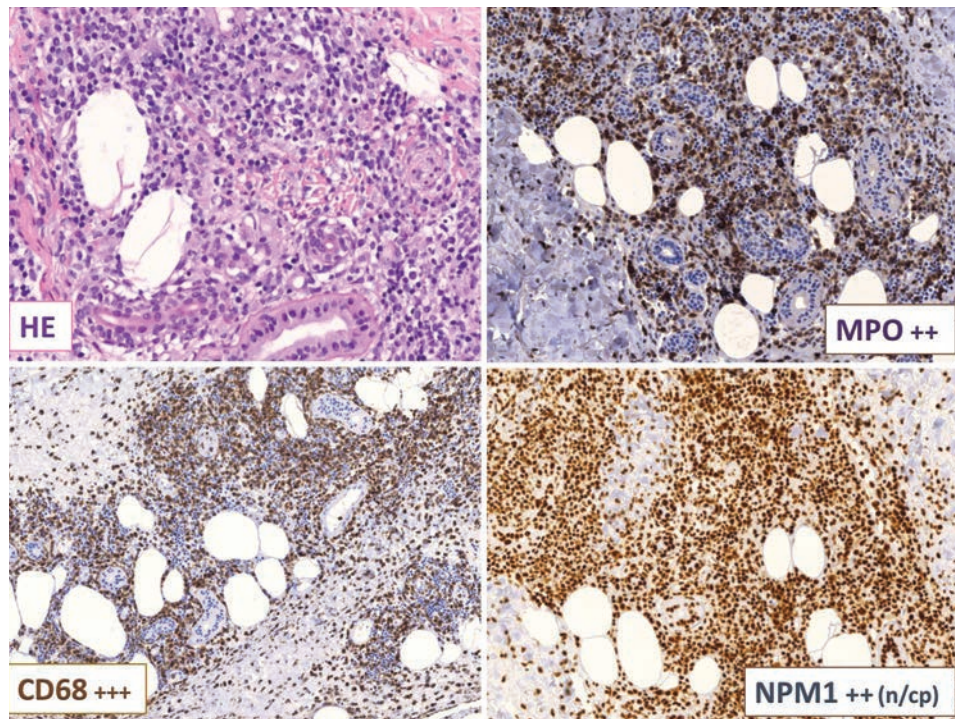
Az alkaron kissé multiforme karakterű, virágágszerűen előemelkedő plakkok és pörkkel fedett eróziók jelentkeztek

az arcon, a szájzug körül, a törzsön, mellkason, végtagokon elszórtan több igen fájdalmas, 2-4 mm átmérőjű, gyulladt, excoriált, helyenként pörkkel fedett papula és plakk uralta a klinikai képet. A multiforme karakterű, virágágszerűen előemelkedő plakkok területén néhol zavaros bennéki hólyagok is felfedezhetők voltak (1., 2. ábra). Fenti bőrtüneteken kívül a hónaljban egy fájdalmas csomót tapintottunk, és conjunctivitis színesítette a klinikai képet.

Rutin laboratóriumi és bakteriológiai vizsgálatokat végeztünk, valamint helyi antiszeptikus kezelést kezdtünk. A vizsgálatok során feltűnően magas vörösvértest-süllyedést (113 mm/h), súlyos vérszegénységet (hemoglobinn: 61 g/l, hematokrit: 18%) és jelentős thrombocytopeniát (48 G/l) találtunk, azonban az összes fehérvérsejtszámában nem volt eltérés (8,47 G/l). Az LDH értéke ugyan normál tartományon belüli volt (LDH: 488 U/l), azonban a vérképben tapasztalt szokatlanul magas monocytaszám (3,18 G/l) alapján kenetellenőrzés történt, melynek során a monocyták mellett változatos morfológiájú atypusos lymphocyták is ábrázolódtak. Bakteriológiai vizsgálatok húgyúti fertőzés mellett egy felszíni pustulából történt leoltás tenyésztési eredménye alapján *Staphylococcus aureus* fertőzést is igazoltak. A fenti fertőzések miatt antibiotikum (ciprofloxacin 2x500 mg per os) kezelést vezetünk be, és a beteg anaemiáját transzfúzióval rendeztük. A talált vérvékeltérések miatt haematológussal is konzultáltunk. Közben a kivizsgálás folytatásaként a tünetes bőrből sebészeti mintavétel történt szövettani értékelés céljából. Mivel a histopathológiai vizsgálat kifejezett mononuclearis sejt beszűrődést igazolt a bőrben, emellett a vérvékeltérés mind az akut leukaemia, mind a chronicus myeloproliferatív betegség fennállásának lehetőségét felvetette, ezért diagnosztikus csontvelői biopsziára is sor került.

A bőr szövettani vizsgálata során (3. ábra) az irhában, a subcutisba betérjedő perivascularis, periappendicularis megjelenésű mononuclearis beszűrődést találtunk. Citomorfológiailag a laesionalis sejtek a lymphocytáknál mérsé-

keltlen nagyobb, túlnyomórészt indentált magvú, jól kivehető cytoplasmájú atypusos myeloid sejteknek feleltek meg. Immunmorfológiai vizsgálattal ezek a myeloid sejtek homogén, erős CD68 pozitívítást mutattak részleges myeloperoxidáz (MPO) koexpresszióval. A nucleophosmin-1 fehérje (NPM1) a laesionalis sejteknek megfelelően nuclearis és cytoplasmaticus festődést adott, ami NPM1c mutáció jelenlétét támogatta. A csontvelőben 80%-os cellularitás mellett a magas sejtek 60%-a legalább atypusos myeloid sejt volt, mely az erythropoesist is nagymértékben háttérbe szorította. (A CD34 prekursor sejtek száma elhanyagolható volt.) Az atypusos myeloid sejtek jelenléte, azok myeloperoxidáz (MPO) és CD68 koexpressziója, valamint az immunmorfológiai és a molekuláris genetikai eredmények (a JAK2 és BCR-ABL PCR vizsgálatok negatívak) a myelo-



3. ábra

Hematoxin-eozin (HE) festéssel a kifehélyesedett hám, valamint az irhában és a subcutisba betérjedő perivascularis és periappendicularis mononuclearis beszűrődés látható. Elszórtan atypusos myeloid sejtek és a hám felett nagyszámú baktérium is felfedezhető. Immunmorfológiai vizsgálattal a nucleophosmin-1 fehérje (NPM1) nuclearis és cytoplasmaticus festődést, a sejtek részleges myeloperoxidáz (MPO) koexpressziót és homogén, erős CD68 pozitívítást mutatnak

dysplasias/myeloproliferatív neoplasia, chronicus myelomonocyter leukaemia, CMML-1-es típusát igazolták. Az NPM1c mutáció a bőrinfiltrációban is kimutatható volt.

Az első klinikai észlelésüinktől számított 2 héten belül a pontos, molekuláris biológiai eredményekkel alátámasztott diagnózist sikerült felállítanunk, és ennek értelmében a beteget további kezelések céljából a haematológiára irányítottuk. A beteg bőrtünetei helyi anti-septicum és lokális steroid kezelés alkalmazása mellett lassú javulást mutattak. Ezt követően a páciens rendszeres ellenőrzése a SZTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Haematológiai Osztályán történt, ahol számos alkalommal részesült transzfúzióban. Kezdetben a szövettani és immunfenotípzálással nyert adatok alapján specifikus haematológiai kezelést nem tartottak szükségesnek. Az egyre gyakoribbá vált pneumóniás epizódok miatt 2014 novemberében elvégzett flow cytometriás vizsgálat azonban már felvetette az alapbetegség blastos transzformációjának lehetőségét, a beteg viszont sem az ismételt csontvelővizsgálatba, sem a megajánlott kemoterápiába nem egyezett bele.

## Megbeszélés

A vérképzőszervek malignus proliferációi igen sokszínű képet mutathatnak a kültakarón, közülük a leukaemiák különböző formái társulnak gyakran bőrtünetekkel. A nem specifikus bőrléziókat a malignus alapbetegség talaján létrejött szövődmények és a paraneoplasztikus leukaemia-asszociált szindrómák hozzák létre. A neutropenia következtében bőrfertőzések, a thrombocytopenia miatt pedig bevérzések jelennek meg. A leukaemiához társult szindrómák közül a leggyakoribbak a cutan vasculitisek és a neutrophil dermatosisok (Sweet-szindróma, pyoderma gangrenosum, subcornealis pustularis dermatosis, erythema elevatum diutinum) (1-3).

Leukaemiában a malignus haemopoeticus sejtek okozta specifikus bőrinfiltrációt összefoglaló néven „leukaemia cutis”-nak nevezzük, mely megjelenhet viszkető, fájdalmas macula, papula, plakk vagy nodus, ritkábban fekély vagy haemorrhagiás bulla klinikai képében. A leukaemiás sejtek általában perivascularisan, periadnexalisan helyezkednek el, de beszűrhetik a kötőszövetet és a subcutan zsírszövetet is. Ritkán, az érfalak érintettsége esetén, leukaemiához társult specifikus vasculitis is létrejöhethet. Bőrinfiltrációt mind a myeloid, mind a lymphoid sejtvonal malignus elfajulásainál láthatunk: akut (AML) és chronicus myeloid leukaemia (CML), T- és B-sejtes lymphoblastos leukaemia/lymphoma, myelodysplasiás szindróma (MDS) és a kevert myeloproliferatív szindrómák (MPN/MDS) egyaránt járhatnak különféle kísérő bőrléziókkal. AML esetében a sejtek általában nagyok, ovális sejtmaggal és basophil citoplazmával bírnak. CML-nál változatos morfológiájú és kierésű sejteket találhatunk (1-6).

A chronicus myeloid leukaemiák közül a myelomonocyter forma (CMML) ritka kórkép, az incidenciája 1:100000-ra tehető évente. Az atypusos chronicus myeloid leukaemia (ACML), a juvenilis myelomonocyter leukaemia (JMML) mellett a CMML is a myelodysplastikus szindróma/myeloproliferatív betegségek (MDS/MPN) csoportjába sorolható. Perifériás monocytosis (>1 G/l), a Philadelphia kromoszóma és BCR-ABL fúziós gén negativitásával és az esetek egy részében a PDGFRB (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta) gén defektusával jár.

Legalább egy myeloid sejtvonalat érint, és a blast sejtek aránya mind a periférián, mind a csontvelőben kevesebb, mint 20%. A CMML a perifériás vérben található kóros myeloblastok arányától függően 2 típusba sorolható. Az 1-es típusban (CMML-1) a perifériás vérben kevesebb, mint 5% a myeloblast, a csontvelőben pedig kevesebb, mint 10%, míg a 2-es típusban (CMML-2) 5-20% a periférián és 10-20% a csontvelőben a myeloblastok aránya (7-10). A diagnózis felállítása a klinikai kép, a laboratóriumi vizsgálati eltérések és a csontvelő hisztológia együttes értékelésével lehetséges, a pontos specifikáláshoz flow cytometriás vizsgálat elvégzésére is szükség van (9).

A CMML férfiakban gyakoribb, általában 55-60 éves korban jellemző és 20%-ban véletlen folytán kerül felismerésre. Leggyakrabban vérzést, hasi panaszokat, fertőzéseket, valamint pericardiális-, pleurális-érintettséget, hepato-, splenomegáliát, bőr- és gingiva beszűrtséget okozhat, mindemellett általában mindhárom vérképző sejtvonal érintett. Ritkán autoimmun vasculitissal és arthritissel is társulhat. CMML esetében a bőr érintettsége nagyon ritka. Az első bőr infiltrációval járó CMML-ás esetet *Duguid és munkatársai* írták le 1983-ban (11). Leggyakrabban bevérzéseket, maculopapulosus bőrelváltozásokat, bőrfertőzéseket láthatunk az érintett betegeken. Irodalmi adatok arra engednek következtetni, hogy a bőrinfiltráció prognosztikai jelentőséggel bírhat, és jelezheti az akut leukaemiába való átalakulást és a blastos transzformációt is. Szakirodalomból ismert, hogy a bőrléziók egyrészt hamarabb megjelenhetnek, mint a laboratóriumi eredményekben látható perifériás monocytosis, másrészt utalhatnak az agresszív kórlefolásra is (8, 12-14).

Összességében a CMML igen rossz prognózisú betegség, melynél a csontvelő- vagy az őssejt-transzplantáció nyújtja a legtöbb reményt a gyógyulásra. A prognózist elsősorban a perifériás és csontvelői blast arány határozza meg (7), de az anaemia mértéke, a fehérvérsejtek száma és a belszervek érintettsége is jelentős befolyásoló tényezők. A betegség 15-30%-ban akut leukaemiába transzformálódhat, és ekkor az átlagos túlélés idő mindössze 24-36 hónapra csökken (15).

Az eset ismertetésével felhívjuk a figyelmet, hogy néha a banálisnak tűnő bőrtünetek háttérben súlyos kórállapotok bújhatnak meg. A helyi kezelésekre nem reagáló, makacs bőrtünetek esetén a rutin laboratóriumi vizsgálatoknak – mint például a vérkép – mindenképpen létjogosultsága van, és nem hagyható el a szövettani mintavétel sem, mely a diagnózis pontosítását és a megfelelő oki kezelések megválasztását elősegíti.

## IRODALOM

1. Varga J., Varga E., Bata-Csörgő Zs. és mtsai.: Leukaemia cutis. (2011) 87, 19-20.
2. Patterson J. W.: Cutaneous infiltrates: Lymphomatous and leukemic. In: Weedon's Skin Pathology. 2nd Ed. (Wneddon D ed.) Elsevier Health Sciences, (2002) 1118-1120.
3. Cho-Vega J. H., Medeiros L. J., Prieto V. G. és mtsai.: Leukemia cutis. Am J Clin Pathol. (2008) 129, 130-142.
4. McCollum A., Bigelow C. L., Elkins S. L. és mtsai.: Unusual skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia. South Med J. (2003) 96, 681-684.

5. *Su W. P., Buechner, S. A., Li C. Y.*: Clinicopathologic correlations in leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol.* (1983) *11*, 121-128.
6. *Watson K. M. T., Mufti G., Salisbury J. R. és mtsai.*: Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol.* (2006) *31*, 218-221.
7. *Orazi A. B.J., Germing U. és mtsai.*: Chronic myelomonocytic leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press. (2008) 76-81.
8. *Mathew R. A., Bennett J. M., Liu J. J. és mtsai.*: Cutaneous manifestations in CMML: Indication of disease acceleration or transformation to AML and review of the literature. *Leuk Res.* (2012) *36*, 72-80.
9. *Orazi A., Germing U.*: The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: Myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia.* (2008) *22*, 1308-1319.
10. *Emanuel P. D.*: Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* (2008) *22*, 1335-1342.
11. *Duguid J. K., Mackie M. J., McVerry B. A.*: Skin infiltration associated with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* (1983) *53*, 257-264.
12. *Dyachenko P., Rozenman D., Bennett M.*: Unusual skin and testicular lesions in a patient with CMML. *Eur J Intern Med.* (2006) *17*, 290-291.
13. *Pont V., Miquel F. J., Grau T. C. és mtsai.*: Skin involvement in chronic myelomonocytic leukaemia as a predictor of transformation into acute myeloid leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2001) *15*, 260-262.
14. *Avivi I., Rosenbaum H., Levy Y. és mtsai.*: Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: A review of the literature. *Leuk Res.* (1999) *23*, 323-330.
15. *Motllo C., Xicoy B., Sancho J. M. és mtsai.*: Massive skin infiltration followed by central nervous system infiltration in a patient with chronic myelomonocytic leukemia. *Med Clin (Barc).* (2010) *135*, 186-187.

Érkezett: 2015. 05. 26.

Közlésre elfogadva: 2015. 06. 15.



## Az interleukin-17 gátlás alkalmazása a psoriasis kezelésében

### Inhibition of interleukin-17 in the treatment of psoriasis

GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika,  
Pécs, Magyarország

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az interleukin (IL-)17 családba tartozó citokinek gátlására nemrégiben három új monoklonális antitest típusú gyógyszer került klinikai vizsgálatra, illetve az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (European Medicines Agency) a közelmúltban psoriasis kezelésére törzkönyvezte az első IL-17A ellenes antitestet, a szekukinumabot. Az IL-17 citokin család és az úgynevezett T helper (TH)17 sejtek ismerete ezért napjainkra már a klinikai gyakorlat szempontjából is elengedhetetlenné vált. A közlemény röviden összefoglalja az IL-17 citokinek és a TH17 sejtek fiziológiás funkcióit, illetve gyulladásos immunbetegségekben (pl. psoriasis) betöltött kóros szerepét, valamint bemutatja az IL-17 gátlás psoriasisban történő klinikai alkalmazásáról összegyűlt eredményeket.

#### Kulcsszavak:

psoriasis, interleukin-17 - szekukinumab - ixekizumab - brodalumab

#### SUMMARY

Recently, three new monoclonal antibodies targeting the interleukin (IL) 17 pathway entered clinical evaluation programs, and the European Medicines Agency recently approved secukinumab, the first anti-IL-17A antibody, for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. Therefore, clinicians should be familiar with the IL-17 cytokine family and the so called T helper (TH)17 cells. This review summarizes the current knowledge on the physiological and pathogenic roles of IL-17 and TH17 cells in certain immune mediated diseases (e.g. psoriasis), and presents the available evidence on the use of IL-17 inhibitors in the treatment of psoriasis.

#### Keywords:

psoriasis, interleukin-17 - secukinumab - ixekizumab - brodalumab

#### AZ IL-17 CITOKIN CSALÁD ÉS A TH17 SEJTEK

Az IL-17A nevű citokint több, mint 20 évvel ezelőtt, 1993-ban fedezték fel. Az IL-17 család azóta további citokinekkel bővült, jelenleg 6 tagot számlál (IL-17A-F). Az IL-17B, IL-17C és IL-17D citokinekről viszonylag kevés ismerettel rendelkezünk, az IL-17E-t átnevezték IL-25-té, míg az IL-17F sok tekintetben hasonlít az IL-17A-ra. Az IL-17 citokin család felfedezése végső soron egy új T-sejt típus, az úgynevezett T helper (TH)17 sejtek azonosításához is vezetett. A TH17 sejtek által termelt citokinek (IL-17 mellett főként IL-21 és IL-22) jelentősen különböznek a TH1 és TH2 sejtek citokin mintázatától. A naív T sejtekből IL-1 $\beta$ /IL-23 stimuláció hatására képződő TH17 sejtek elsődleges funkciója az extracelluláris patogének és gombák elleni védelem biztosítása. Az IL-17 receptor hiányos egerek igen fogékonyak a Gram-negatív baktérium *Klebsiella pneumoniae*

és a sarjadzó gomba *Candida albicans* által okozott fertőzésekre. Az IL-17 nagymennyiségű felszabadulása *Bacteroides fragilis*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis* vagy gombás fertőzések során arra utal, hogy a TH17 választ csak speciális kórokozók váltják ki, és az azokkal szembeni védekezéshez a TH17 sejtek alapvető jelentőségűek. Ugyanakkor a TH17 sejtek jelenléte és a TH17 citokinek túltermelése számos gyulladásos és immun-mediált betegség (psoriasis, spondylitis ankylopoetica) kialakulásában is fontos szerepet tölt be (1). Az IL-17 hiányos egerekben például bizonyos immun-mediált betegség (pl. arthritis, encephalitis) modellek nem vagy csak jelentősen enyhébb tünetekkel válthatók ki. Ehhez hasonlóan IL-17 receptor gátlók vagy IL-17A ellenes monoklonális antitestek alkalmazásával megelőzhető volt egyes autoimmun betegségek kialakulása kísérletes állatmodellekben.

\* Szponzorált közlemény

Levelező szerző: Dr. Gyulai Rolland

e-mail: gyulai.rolland@pte.hu

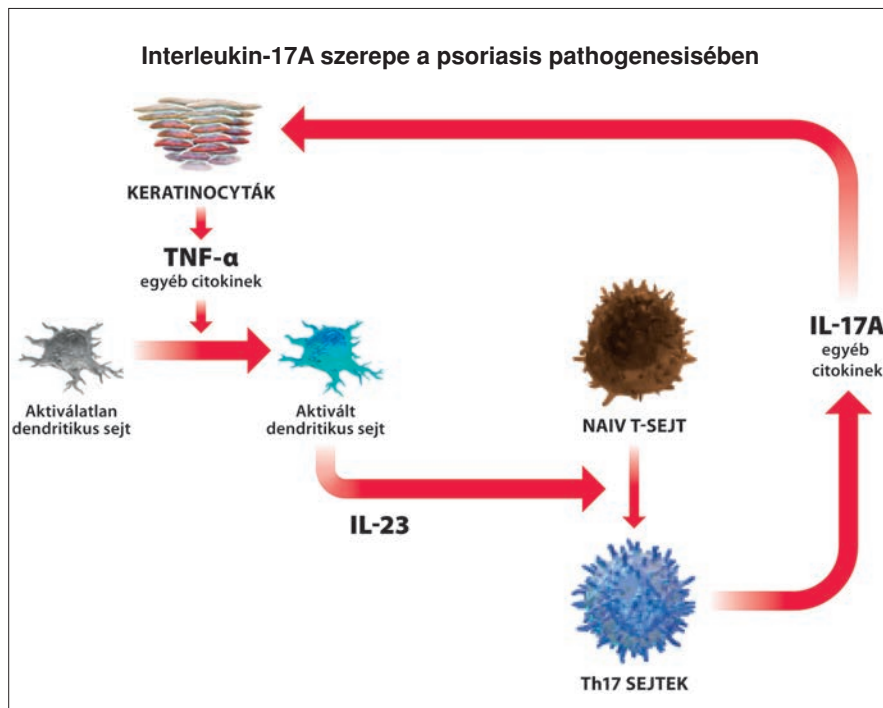
Az IL-17 citokin család tagjai homo- (pl. IL-17A/A) vagy heterodimér (pl. IL-17A/F) formában aktívak. A citokinhez hasonlóan a hatást közvetítő IL-17 receptor-komplex (IL-17R) is dimér szerkezetű. A receptort felépítő alegységek az alábbiak lehetnek: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD és IL-17RE, azonban a komplex egyik alegysége legtöbbször IL-17RA. A dimerizáció, illetve a receptorok ligand specificitása klinikai jelentőséggel is bír: az IL-17A ellenes antitestek például mind az IL-17A/A homodimérek, mind az IL-17A/F heterodimérek gátolni képesek, de az IL-17F/F homodimérek nem. Az IL-17RA inhibitorok ugyanakkor gyakorlatilag valamennyi IL-17 citokin receptorhoz kötődését gátolják, mivel az IL-17RA a receptorkomplexek szinte állandó alkotórésze.

### AZ IL-17 SZEREPE A PSORIASIS PATOGENEZISÉBEN

A pikkelysömör kialakulásának okait és mechanizmusát az utóbbi évek során számos részletében sikerült feltárni, ami hozzájárult a betegség kezelési lehetőségeinek ugrászerű fejlődéséhez. A psoriasis kialakulásában korábban a TH1 sejtek elsődleges szerepét feltételezték (2), napjainkra azonban egyértelművé vált, hogy psoriasisban mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer kórosan működik, a TH1 sejtek mellett pedig a TH17 sejtek is alapvető fontosságúak (3).

Az IL-17 és a TH17 sejtek szerepére psoriasisban számos adat utal (4). Már egy, a kilencvenes évek végén megjelent közlemény beszámolt az IL-17 mRNS emelkedett szintjéről psoriasisos tünetes bőrben (5). IL-17 termelő sejteket mind a psoriasisos epidermisből, mind a dermisből ki lehetett mutatni (5, 6). Érdekes módon a legtöbb immun-mediált betegséggel (reumatoid arthritis, Crohn betegség) ellentétben az IL-17 szintje a szérumban psoriasisban nem emelkedett (7). Ez arra utal, hogy psoriasisban az IL-17A termelés elsődleges szereplője a bőrben lévő TH17 sejtek. A TH17 sejtek képződését/aktiválódását a dendritikus sejtekből felszabaduló IL-23 indítja el (1. ábra). Az aktivált TH17 sejtek a rájuk jellemző IL-17, IL-21 és IL-22 termelésével a keratinociták és az endotél sejtek aktivációját idézik elő. A psoriasisos hámsejtek fokozott proliferációval és kóros differenciálódással reagálnak a felszabaduló citokinekre, és maguk is jelentős citokin forrássá válnak. Az aktivált T-sejtek és keratinociták által termelt citokinek (pl. IL-1, IL-6 és tumor nekrozis faktor [TNF]- $\alpha$ ) és kemokinek (pl. CCL20) további sejtek, neutrofil granulociták, myeloid dendritikus sejtek és újabb TH17 sejtek bőrbé vándorlását okozzák. Az IL-17A továbbá a hám barrier funkciójának károsodását is előidézi a fillagrin kifejeződésének csökkentése révén. A folyamatban feltehetően szerepet játszik az úgynevezett szabályozó T sejtek kóros működése is: a gátló T sejtek nem megfelelő működése teret enged a gyulladásos folyamatok kontrollálatlan lefolyásához (8).

Mindezek végső soron egy önfenntartó gyulladásos folyamat kialakulását eredményezik a bőrben, melynek klinikai megjelenési formája a pikkelysömörös plakk lesz.



1. ábra

Környezeti és genetikai faktorok hatására a keratinocyták stimulált állapotba kerülnek, így megindul a TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , és IL-6 termelése (2). A felszabaduló citokinek elősegítik a dendritikus sejt differenciálódását aktivált dendritikus sejté (2). Az aktivált dendritikus sejtek IL-23-at termelnek, amelyek a naiv T-sejtek differenciációját segítik elő Th17 sejtekké. Ezen sejtek többek között IL-7A-t termelnek, amely receptora a keratinocytákon helyezkedik el, s így közvetlenül serkentik azokat, így bezáródik a gyulladásos hurok.

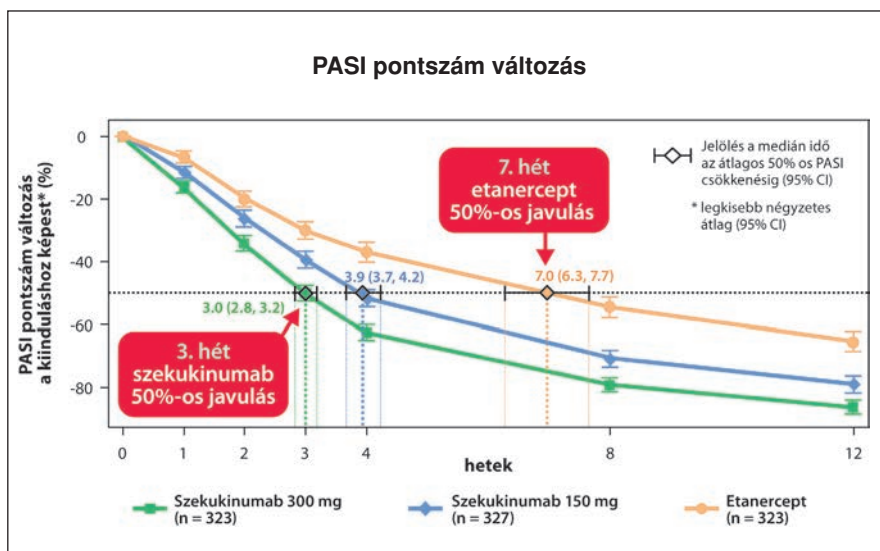
### IL-17 GÁTLÓ TERÁPIA A PIKKELYSÖMÖR KEZELÉSÉBEN – KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Az IL-17 citokin útvonal gátlására 3 monoklonális antitest típusú molekula fejlesztését kezdték meg. A brodalumab egy anti-IL-17-receptor (anti-IL-17RA) monoklonális antitest, mely magas affinitással kötődik a humán IL-17RA-hoz. Az IL-17RA blokkolása gátolja az IL-17A, az IL-17F, az IL-17A/F heterodimér és az IL-17E (IL-25) biológiai hatásait. Az ixekizumab humanizált immunglobulin G4 (IgG4), a szekukinumab teljes mértékben humán IgG1 típusú monoklonális antitestek. Az ixekizumab és a szekukinumab szelektíven kötődik az IL-17A-hoz és semlegesíti annak biológiai hatá-

sait. Mindhárom szert subcutan alkalmazásra fejlesztették ki. Míg az ixekizumabbal jelenleg 3. fázisú klinikai vizsgálatok folynak közepes- súlyos psoriasis indikációban, a brodalumab fejlesztését felfüggesztették. A szekukinumabra ugyanakkor az Európai Bizottság már kiadta az Európai Unió egész területére érvényes forgalomba hozatali engedélyt.

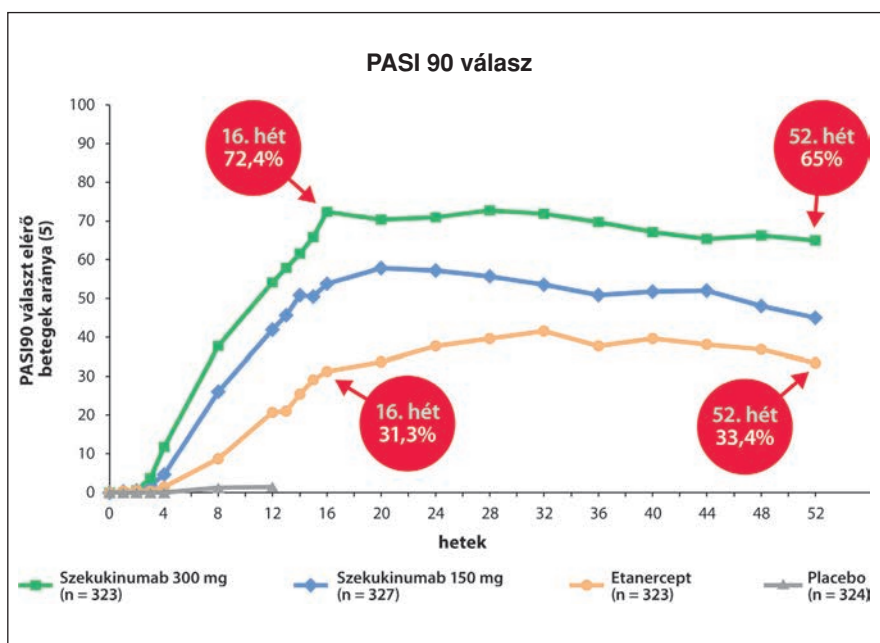
### Szekukinumab

A dóziskereső 2. fázisú vizsgálat során 125 beteg részesült placebo, 25 mg, 75 mg vagy 150 mg szekukinumab kezelésben a 0., 4. és 8. héten. A PASI75 javulást elérő betegek aránya a 150 mg-os csoportban 82% volt, míg a PASI90 értéket ebben a csoportban a betegek 52%-a érte el (9). A szekukinumab további értékelését négy 3. fázisú vizsgálatban végezték el, melyekbe több, mint 3000 beteget vontak be. Az ERASURE vizsgálatban a betegek 300 mg vagy 150 mg szekukinumabot vagy placebo-t kaptak (5 hétig hetente, majd 4 hetente). A FIXTURE vizsgálatban hasonló szekukinumab és placebo karok mellett az egyik karon a betegek etanercept kezelésben részesültek. A 12. hétre a PASI75 javulást elérő betegek aránya a két vizsgálatban a 300 mg szekukinumab karon 81,6% és 77,1%, a 150 mg szekukinumab karon 71,6% és 67,0% volt (placebo esetén 4,5% és 4,9%, etanercept esetén 44,0%) (10) (2A. és 2B. ábra). A FEATURE vizsgálatban a betegek a subcutan szekukinumabot előretöltött fecskendővel saját maguknak adták 300 mg vagy 150 mg dózisban (5 hétig hetente, majd 8. héten). A PASI75 aránya a 300 mg-os karon 75,9%, a 150 mg-os csoportban 69,5% volt, míg placebo esetén 0% (11). A SCULPTURE vizsgálatban a betegek a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan 300 mg vagy 150 mg szekukinumab kezelésben részesültek, a 12. héttől azonban a PASI75 javulást elérő betegek vagy továbbra is rögzített intervallumokban, vagy szükség szerint kapták a kezelést (12). A vizsgálat alapján a rögzített intervallumú kezelés magasabb hatékonysággal párosul. Egy további, CLEAR elnevezésű



2A. ábra

Fixture vizsgálat eredményei (10). Az ábra adaptációja a Langley és mtsai. közleménye alapján készült (10). Az 50%-os átlagos PASI pont csökkenésig eltelt medián időtartam 300 mg szekukinumab kezelés esetén 3 hét, amely szignifikánsan rövidebb ( $p < 0,001$ ) az etanercepthez képest (7 hét).



2B. ábra

Fixture vizsgálat eredményei (1B). Az ábra adaptációja a Langley és mtsai. közleménye alapján készült (10). A kezelés során a kiindulási PASI értékhez képest 90%-os javulást elérő betegek arányát mutatja mindegyik szekukinumab 300 és 150 mg kezelés mellett, etanercept, valamint placebo mellett. Középsúlyos és súlyos plakkos psoriasisos betegek 300 mg dózisú szekukinumab kezelése a betegek többségében teljesen vagy majdnem teljesen helyreállította a bőr eredeti épességét a 16. hétre, amely hatás 52 héten át tartóan fennmaradt.

vizsgálat a 300 mg szekukinumab (5 hétig hetente, majd 4 hetente) kezelést az usztekinumab (alkalmazási előírat szerinti) kezeléssel hasonlított össze (13). A szekukinumab karon a betegek 79%-a ért el a PASI 90 javulást (PASI90), szemben az usztekinumab karon elért

57,6%-kal. A hatás kialakulása szekukinumab esetén szignifikánsan gyorsabb volt: a 4. hét végére a PASI75 értéket elért betegek aránya a szekukinumab karon 50,0% volt, míg usztekinumab esetén 20,6%.

#### *Brodalumab*

A 2. fázisú dóziskereső brodalumab klinikai vizsgálatba 198 beteget vontak be. A betegek 70 mg, 140 mg vagy 210 mg subcutan brodalumabot kaptak a 0., 1., 2., 4., 6., 8., és 10. héten, vagy 280 mg-ot a 0., 4. és 8. héten. A 12. héten mért PASI75 érték 33%, 77%, 82% és 67% volt a 4 terápiás csoportban (14). Az AMAGINE-1 nevű 3. fázisú klinikai vizsgálatban 2 hetente alkalmazott 140 mg vagy 210 mg subcutan brodalumab kezelésben részesültek a betegek (placeboval összehasonlítva) (15). A 12. héten a két aktív karon a PASI75 érték 60,3% és 83,3% volt, a PASI90 érték 42,5% és 70,3% (az eredményeket az AAD 2015 márciusi kongresszusán előadás formájában közölték). Az AMAGINE-2 és AMAGINE-3 jelű vizsgálatokban a 2 hetente alkalmazott 140 mg vagy 210 mg subcutan brodalumab kezelést usztekinumab (előírat szerinti) kezeléssel hasonlították össze (az eredményeket a szponzor közölte, de még nem publikálták).

#### *Ixekizumab*

A 2. fázisú vizsgálatban részt vevő 142 középsúlyos-súlyos psoriasisos beteg subcutan 10 mg, 25 mg, 75 mg vagy 150 mg ixekizumabot, vagy placebo kapott a 0., 2., 4., 8., 12., és 16. héten. A 12. héten mért PASI75 értékek [29% (10 mg), 77% (25 mg), 83% (75 mg) és 82% (150 mg)] valamennyi terápiás karon szignifikánsan magasabbak voltak, mint a placebo csoportban. A PASI90 értékek az 50 mg, 75 mg és 150 mg karon 50%, 59% és 71% voltak (16). A 12 hetes aktív kezelési időszakot követően a betegek egy összesen 52 hetes nyílt vizsgálatba léphettek át, ahol 4 hetente 120 mg ixekizumabot kaptak subcutan. A nyílt vizsgálatba bevont 120 betegből 103 fejezte be a vizsgálatot az 52. héten – a PASI75 érték az 52. héten 77% volt (17). Az UNCOVER-1-3 elnevezésű 3. fázisú ixekizumab vizsgálatokba összesen csaknem 4000 beteget vontak be. A vizsgálatokban a betegek subcutan 160 mg indukciós kezelést követően 2 vagy 4 hetente 80 mg ixekizumabot kaptak placebo (UNCOVER-1) vagy etanercept (UNCOVER-2-3) kontrollós formában. Bár az UNCOVER-1 vizsgálat eredményeit a szponzor közzétette, azok tudományos közlésére nem került sor. Az UNCOVER-2/UNCOVER-3 vizsgálatokban a 12. hétre a PASI75 javulást elérő betegek aránya a 2 hetes kezelési karokon 89,7%/87,3% volt, míg a 4 hetes kezelési karokon 77,5%/84,2% (placebo 2,4%/7,3%, etanercept 41,6%/53,4%). A PASI90 érték a 2 hetes kezelési karokon 70,7%/68,1% volt, míg a 4 hetes kezelési karokon 59,7%/65,3% (placebo 0,6%/3,1%, etanercept 18,7%/25,7%) (18).

#### *Biztonságosság*

A 2. és 3. fázisú vizsgálatok során mindhárom IL-17 gátló szer esetén hasonló nemkívánatos eseményeket jelentet-

tek. A leggyakoribb mellékhatás a nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és fejfájás voltak. Szekukinumab és ixekizumab esetén a fertőzések (ezen belül a nem invazív Candida fertőzések) aránya magasabb volt, mint a placebo karon, de hasonló volt az etanercept karhoz. Helyi reakció az injekció beadás területén brodalumab és ixekizumab esetén észleltek, szekukinumab esetén nem. Az ixekizumab vizsgálatokban 2 esetben észleltek Crohn betegséget (egy esetben már meglévő Crohn betegség fellángolását, egy esetben új Crohn betegség jelentkezését). Mindhárom szer magasabb dózisa esetén előfordult neutropenia, de ez többnyire enyhe volt, és nem tette szükségessé a kezelés leállítását. 2015. májusban a brodalumab fejlesztését végző Amgen bejelentette, hogy leállítja az együttműködését a fejlesztés másik résztvevőjével, az Astra Zeneca-val, mert a brodalumab klinikai vizsgálatok során szuicid készítmények és viselkedés gyakoriságának emelkedését észlelték.

### **IL-17 GÁTLÓ TERÁPIA A PIKKELYSÖMÖR KEZELÉSÉBEN – JELEN ÉS JÖVŐ**

A klinikai vizsgálatok hatékonysági és biztonságossági adatai alapján 2015. január 15-én az Európai Bizottság a szekukinumabra (Cosentyx) vonatkozóan kiadta az Európai Unió egész területére érvényes forgalomba hozatali engedélyt (19). Az alkalmazási előírás szerint a szekukinumab a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőttek számára, akiknek szisztémás kezelése szükséges. A javasolt adag 300 mg szekukinumab subcutan injekcióban, bevezető adagolásként a 0., 1., 2. és 3. héten, amit a 4. héten kezdett havonkénti fenntartó adagolás követ. A forgalomba hozatali engedély és az alkalmazási előírás szerint tehát a szekukinumab kezeléshez nem szükséges a beteg klasszikus antipszoriátikus szerrel/szerekkel vagy fototerápiával történő előkezelése, ami fontos eltérés a korábbi biológiai szerek alkalmazási előírásával szemben. A közlemény véglegesítésekor a szekukinumab Magyarországon még nem volt kereskedelmi forgalomban.

A klinikai vizsgálatok során a hatékonysági eredmények valamennyi IL-17 gátló szer esetén kimagaslóak voltak: a jelenleg hatékonysági standardnak tekintett 12 hetes PASI75 értéket valamennyi IL-17 gátló szer magasabb dózisa esetén a betegek több, mint 80%-a elérte. Az IL-17 gátló szerek továbbá összehasonlító, fej-fej melletti vizsgálatokban hatékonyabbnak bizonyultak a jelenleg alkalmazott biológiai szereknél: a szekukinumab mind az etanerceptnél, mind az usztekinumabnál, a brodalumab az usztekinumabnál, az ixekizumab pedig az etanerceptnél. A vizsgálatokban ráadásul a betegek jelentős része (magasabb dózisoknál ez meghaladta a 70%-os arányt) a csaknem teljes tünetmentességet jelentő PASI90 javulást is elérte. Ez felveti, hogy pikkelysömörben a jelenlegi 75%-os javulási cél helyett a jövőben a tünetek 90%-os csökkenése is elfogadottá válhat terápiás célként. A vizsgálatok alapján a hatékonyság az idővel jórészt megmarad, azonban a jelenlegi biológiai terápiás szerekhez hasonló több éves utánkövetési adatok még nem állnak rendelkezésre az IL-17 gátlókról.

Természetesen felmerül a kérdés, hogy a kimagasló hatékonyság hogyan befolyásolja a mellékhatás profilt. Bro-

dalumab esetén, publikált adatok hiányában, a biztonságosság egyelőre nem ítéhető meg egyértelműen. Az ixekizumab esetén a közelmúltban publikált adatok a szer engedélyezéséhez vezethetnek, hiszen jelentős biztonságossági kérdések nem merültek fel. A klinikai vizsgálatok a szekukinumab esetén nem tártak fel olyan nemkívánatos hatást, ami a gyógyszer klinikai gyakorlatba való bevezetését ellenjavallta volna. A két szer rövidtávú haszon-kockázat profilja egyértelműen pozitívnak tűnik, azonban a hosszú távú biztonságos alkalmazás megítéléséhez elengedhetetlen a valós klinikai gyakorlatból származó nemkívánatos események szisztematikus feldolgozása és értékelése.

*A szakmai cikk megjelenését a Novartis Hungária Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma az előadó eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*

*Lezárás dátuma: 2015. 08. 13.  
HU1508366804*

## IRODALOM

1. *Bystrom, J., Taher, T. E., Muhyaddin, M. S. és mtsai.:* Harnessing the Therapeutic Potential of Th17 Cells. *Mediators Inflamm.* (2015) *2015*, 205156.
2. *Gyulai, R. és Kemény, L.:* The immunology of psoriasis: from basic research to the bedside. *Orv. Hetil.* (2006) *147*, 2213-2220.
3. *Kim, J. és Krueger, J. G.:* The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol. Clin.* (2015) *33*, 13-23.
4. *Di Cesare, A., Di Meglio, P. és Nestle, F. O.:* The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* (2009) *129*, 1339-1350.
5. *Teunissen, M. B., Koomen, C. W., de Waal Malefyt, R. és mtsai.:* Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* (1998) *111*, 645-649.
6. *Lowes, M. A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J. és mtsai.:* Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.* (2008) *128*, 1207-1211.
7. *Arican, O., Aral, M., Sasmaz, S. és mtsai.:* Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* (2005) *2005*, 273-279.
8. *Sugiyama, H., Gyulai, R., Toichi, E. és mtsai.:* Dysfunctional blood and target tissue CD4 CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J. Immunol.* (2005) *174*, 164-173.
9. *Papp, K. A., Langley, R. G., Sigurgeirsson, B. és mtsai.:* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br. J. Dermatol.* (2013) *168*, 412-421.
10. *Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M. és mtsai.:* Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N. Engl. J. Med.* (2014) *371*, 326-338.
11. *Blauvelt, A., Prinz, J. C., Gottlieb, A. B. és mtsai.:* Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br. J. Dermatol.* (2015) *172*, 484-493.
12. *Mrowietz, U., Leonardi, C. L., Girolomoni, G. és mtsai.:* Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J. Am. Acad. Dermatol.* (2015) *73*, 27-36.e1.
13. *Thaci, D., Blauvelt, A., Reich, K. és mtsai.:* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2015) (Published online June 16, 2015).
14. *Papp, K. A., Leonardi, C., Menter, A. és mtsai.:* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* (2012) *366*, 1181-1189.
15. *Papp, K. A., Reich, K., Leonardi, C. és mtsai.:* Efficacy and safety of brodalumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of AMAGINE-1, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study through week 12. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2015) *72*, AB233.
16. *Leonardi, C., Matheson, R., Zachariae, C. és mtsai.:* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.* (2012) *366*, 1190-1199.
17. *Gordon, K. B., Leonardi, C. L., Lebwohl, M. és mtsai.:* A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2014) *71*, 1176-1182.
18. *Griffiths, C. E., Reich, K., Lebwohl, M. és mtsai.:* Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* (2015) (Published online June 10, 2015).
19. Cosentyx alkalmazási előírás, EU/1/14/980/002-007, 2015. 04.17

## KÖNYVISMERTETÉS

Ebisawa M., Ballmer-Weber B. K., Vieths S., Wood R. A.:

### FOOD ALLERGY: MOLECULAR BASIS AND CLINICAL PRACTICE

S. KARGER AG 2015

Chemical Immunology and Allergy Vol 101

ISBN: 978-3-318-02340-4

A „*Chemical Immunology and Allergy*” kiadványok 101. tagjaként jelent meg ez évben az élelmiszer-allergia témakört az új kutatási és gyakorlati eredmények alapján 28 fejezetben összefoglaló könyv. A kiadvány az élelmiszer-allergia – intolerancia tüneteinek, diagnosztikájának történelmi áttekintésével indul. Az első fejezetekben a szerzők a valódi immunmechanizmus alapján kialakuló klinikai tüneteket (bőr, respiratórikus, gastrointestinalis, cardiovascularis) IgE mediat, kevert és nem IgE mediat, valamint nem IgE mediat (cellularis) mechanizmusok szerint klasszifikálják. Sajátos felosztás szerint osztályozzák a nem allergiás „adverz” reakciókat, valamint e tüneteket kiváltó, feltételezett mechanizmusokat. További fejezetek az élelmiszer allergének molekuláris és immunológiai jellemzőit, az allergének szenzibilizációs tulajdonságait (I. osztályú allergének, II. osztályú allergének), valamint a jelenleg ismert kereszt-reaktivitások rendszerét adják meg. Az utóbbiak a fehérje családok szerinti kereszt-reaktivitásban: a PR-10 proteinek, profilinok, lipid transfer proteinek, a Bet v 6-kapcsolódó proteinek, valamint a PR-5 fehérjék szerint taglaltak.

A további fejezetek az élelmiszer-allergia epidemiológiai adataiban elsősorban a gyermek populáció felméréseit, különös tekintettel *Schnabel E 2007* vizsgálatait részletezik, melyben az európai gyakoriságot 1,7- és 11,7% között regisztrálták (a legmagasabb Finnországban, a legalacsonyabb gyakoriságot Ausztriában mérve). A csecsemő és gyermekkori allergia provokálta klinikai tünetek mellett az intolerancia reakciók e korra jellemző megjelenéseit is tárgyalják.

Az élelmiszer-allergia a felnőttkor kiemelt egészségügyi problémája. Az általános populáció több, mint 30%-a véli sajátjának e kórképet, ugyanakkor legfeljebb 1-4%, kinél ezt bizonyítani is lehet. A felnőttekre jellemző az orális allergia szindróma mellett a vörös húshoz köthető *galactose-alfa-1,3-galactose* allergia, melyet a szerzők e körcsoportra jellemzőként ítélték meg.

Az élelmiszer-allergia diagnosztikájában elsősorban az IgE választ kiváltó specifikus allergén komponensek preferenciája a jellemző, e mellett a lymphocytá stimulációs teszt és az *atopy patch* teszt felhasználhatósága is részletezett. Az *in vivo* tesztek között a diagnosztikus eliminációs diéta, valamint az orális provokáció leírása is megtalálható (a várható mellékhatások részletezésével).

A terápiás fejezetek a klinikai tünetek akut el-látásától (anaphylaxia) az orális immunterápiáig terjednek.

A provokáló allergének jellemző klinikai tüneteit, bizonyított allergénjeit és a kereszt-reaktivitások lehetőségeit önálló fejezetek részletezik, úgy, mint a tehéntej, tojás, mogyoró, gabona és hüvelyesek, halak, gyümölcsök és zöldségfélék.

A gastroenteralis megjelenésű élelmiszer-allergia klinikai tüneteiben az élelmiszer protein indukálta enteropatia, az enterocolitis szindróma, a proctocolitis valamint a élelmiszer protein

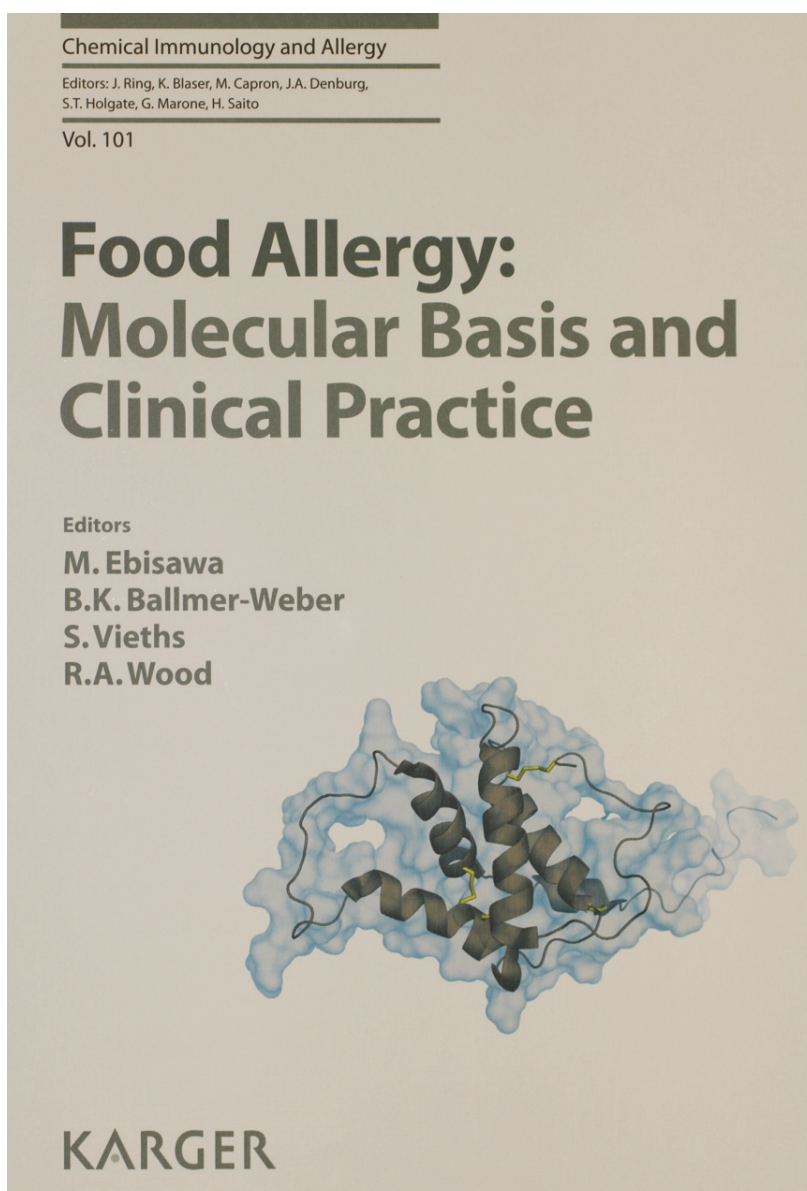
csecsemőkori intolerancia, colica, továbbá a carbohidrat malabszorpció és élelmiszer intolerancia, a lactos intolerancia, coeliakia említett, a diagnosztikus lehetőségek és a diétás megkorlátások kiegészítésével. Különálló fejezetben részletezett az eosinophil oesophagitis.

Az atopias ekzema és élelmiszer-allergia kapcsolatát részletező fejezetben a kórkép patomechanizmusában a bőr barrier diszfunkció mellett az emésztő traktus barrier diszfunkcióival is megismerkedhetünk.

Az utolsó fejezetekben a patogenezistől függő speciális diéták, az élelmiszer-allergia pszihoszociális vonatkozásai, az élelmiszer-összetevőkre vonatkozó jelölési szabályok országokénti változatai, az élelmiszer-allergia életminőséget befolyásoló jellemzői, valamint a prevenció lehetőségei olvashatók.

A könyv az élelmiszer-allergia diagnózisának nehézségeivel, valamint a klinikai tüneteivel szembesülő szakorvosoknak a napi betegellátást nagyban segítő olvasmányként ajánlható.

Temesvári Erzsébet dr.



Rosenblatt A., de Campos Guidi H. G.,  
Belda Jr. W.:  
**MALE GENITAL LESIONS – THE  
UROLOGICAL PERSPECTIVE**  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.  
ISBN 978-3-642-29016-9

A neves német kiadó férfi genitális léziókról szóló könyve, habár alcíme alapján az urológus szakma képviselőinek és szempontjai alapján került publikálásra, a venerológiában jártas és kevésbé jártas bőrgyógyászok számára is igazi hiánypótló mű. A nemibeteg gondozókban és STD ambulanciákon megforduló, egyre növekvő számú páciensek nemi úton terjedő fertőzéseinek diagnosztizálása és kezelése általában magától értetődő, ám a nagyon gyakran – akár mellékleletként – észlelt, nem specifikus balanitisek, atípusos tünetek, anogenitális léziók, vagy akár klasszikus dermatózisok genitális manifesztációi diagnosztikus kihívás elé állíthatják a gyakorló bőrgyógyászt.

Ebben próbál segítséget nyújtani a fenti könyv. Hat egyértelműen tagolt fejezet segíti az eligazodást, a könyv így akár valóban a betegellátás közben forgatható kézikönyvvé válhat. A mű felmérhetetlen értéke az a több, mint 700 színes fotó és táblázat, amely egyrészt a (blikk)diagnosztikát segíti, másrészt a legtöbb kórkép klinikai fényképe mellett differenciáldiagnosztikai felvételek is láthatóak. Egy-egy ritkább betegség fényképét látva rácsodálkozhatunk, hogy ezt egyszer már magunk is láttuk, de talán nem is gondoltunk erre a diagnózisra.

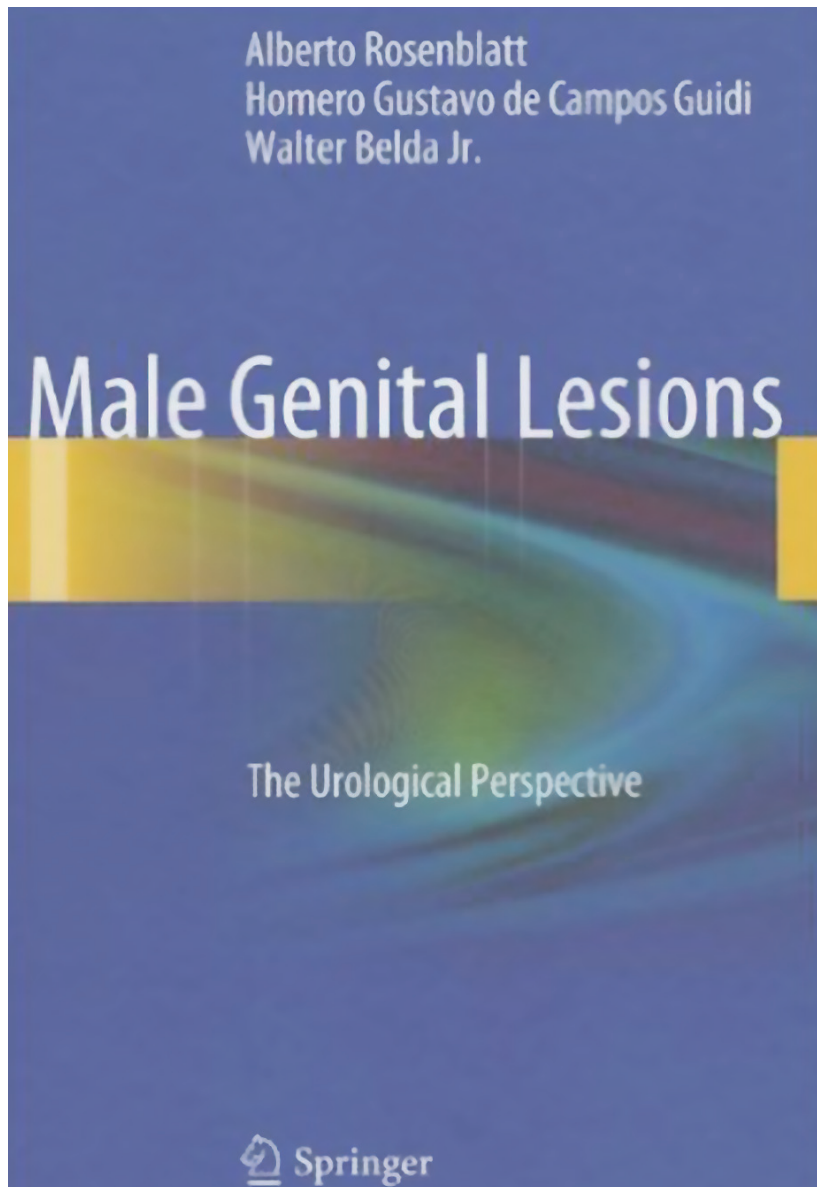
Az első fejezetben a férfi nemi szervek fejlődéséről és anatómiájáról olvashatunk, ezt követően az ezen a téren alkalmazott diagnosztikai módszerek kerülnek bemutatásra. A második fejezet a nem fertőzések eredetű kórképeket veszi sorra, itt leginkább klasszikus bőrbetegségek (pl. seborrhoeás dermatitis, autoimmun bullosisok, pyoderma gangrenosum stb.) genitális manifesztációjáról tájékozódhatunk. A fejezetet olvasva kiemelendő, hogy a nemi régióban jelentkező tünet lehet az első, amely egy későbbi generalizált dermatózisra utalhat!

A harmadik fejezet az STD-k, illetve egyéb fertőzések témakörét öleli fel, a nemzetközi guideline-oknak megfelelő diagnosztikai és terápiás javaslatokkal. Külön differenciáldiagnosztikai segítség a genitális ulcerációkkal foglalkozó alfejezet. A negyedik fejezet teszi a könyvet valódi kézikönyvvé: itt a kórképek a tünetek morfológiája (pl. papulosus, vesicularis, pigmentált stb.) alapján vannak csoportosítva. Az ötödik fejezet kifejezetten a szisztémás (bőr)betegségek genitális manifesztációit tárgyalja, majd az utolsó fejezetben olvashatunk a férfi nemi szerv daganatos betegségeiről – nem csak az urológusokat érintő

erythroplasia Queyrat, vagy az intraepitheliális neopláziák kerülnek említésre, hanem pl. a basalioma, a spinalioma és a melanoma malignum is.

A könyv hihetetlenül gazdag képanyagával és részletgazdag információtartalmával hatalmas segítséget biztosít a férfi genitális tájékon található tünetek bőrgyógyászati rendelésben történő korrekt felismeréséhez.

Tamási Béla dr.



# KONGRESSZUSI NAPTÁR 2015

## **ESDR 2015 - 45th Annual ESDR Meeting**

Rendezvény időpontja: 2015.09.09-12.

Helyszín: Hollandia, Rotterdam

Információ: <http://www.esdr.org>

## **25. Deutscher Hautkrebskongress**

Rendezvény időpontja: 2015.09.10-12.

Helyszín: Németország, München

Információ: <http://www.ado-kongress.de/>

## **16th European Burns Association Congress 2015**

Rendezvény időpontja: 2015.09.16-19.

Helyszín: Németország, Hannover

Információ: <http://www.eba2015.de/>

## **49. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. und 1st International Symposium of the CRC/Transregio FungiNet**

Rendezvény időpontja: 2015.09.16-19.

Helyszín: Németország, Jena

Információ: <http://www.dmykg-kongress.de/>

## **13. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie**

Rendezvény időpontja: 2015.09.17-19.

Helyszín: Németország, Erfurt

Információ: <http://www.abd-tagung.de/>

## **5th Congress of Euro-Asian Association of Dermatovenerologists (EAAD)**

Rendezvény időpontja: 2015.09.18-20.

Helyszín: Lettország, Riga

Információ: <http://www.eaad2015riga.org/>

## **32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie e. V. (DGDC)**

Rendezvény időpontja: 2015.09.24-26.

Helyszín: Németország, Saarbrücken

Információ: <http://www.dgdc-tagung.de/>

## **24th EADV Congress**

Rendezvény időpontja: 2015.10.07-11.

Helyszín: Dánia, Koppenhága

Információ: <http://www.eadv.org/nc/news/article/24th-eadv-congress//6/e0b4035c5e9ed551c9532520bf4a4035/>

## **IV. Harkányi Psoriasis Konferencia**

Rendezvény időpontja: 2015.10.16-17.

Helyszín: Magyarország, Harkány

Információ: <http://www.harkanykorhaz.hu/hu/tartalom/181/iv.-harkanyi-psoriasis-konferencia>

## **11th EADO Congress and the 8th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma Skin Cancer Centers**

Rendezvény időpontja: 2015.10.28-31.

Helyszín: Franciaország, Marseille

Információ:

<http://www.eado-melanomacenters-marseille2015.com/>

## **50. Kolloquium der Würzburger Dermatologischen Gesellschaft „Dermatologie im neuen Gewand“**

Rendezvény időpontja: 2015.10.25.

Helyszín: Németország, Würzburg

Információ:

<http://www.derma.de/de/kalender/uebersicht/detail/browse/8/article/3778/1044/>

## **MDT 88. Nagygyűlés 2015**

Rendezvény időpontja: 2015.11.26-28.

Helyszín: Magyarország, Budapest

Információ:

<http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/MDT2015>

## **Jahrestagung der Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie**

Rendezvény időpontja: 2015.12.04-06.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ:

<http://www.oegdv.at/web/index.php/jahrestagung-2015>

## **13th EADV Spring Symposium**

Rendezvény időpontja: 2016.05.19-22.

Helyszín: Görögország, Atén

## **16th World Congress on Cancers of the Skin**

Rendezvény időpontja: 2016.08.31-09.03.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ: <http://www.wccs2016.com/>

## **ESDR 2016 - 46th Annual ESDR Meeting**

Rendezvény időpontja: 2016.09.06-10.

Helyszín: Németország, München

## **25th EADV Congress**

Rendezvény időpontja: 2016.09.28-10.2.

Helyszín: Ausztria, Bécs

## **26th EADV Congress**

Rendezvény időpontja: 2017.09.13-17.

Helyszín: Svájc, Genf

## **EADV Fostering Kurzusok**

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-offer-2015/>

## **Trainee Course – New Skin Imaging Techniques**

24-26 September 2015 in Nice, France

## **Trainee Course – Advance Paediatric Dermatology**

6-7 October 2015 in Budapest, Hungary



NYOMDAIPARI KFT

1145 Budapest, Bosnyák u. 20-22.

Tel.: 383-0773, 460-0105 • e-mail: [folpress@t-online.hu](mailto:folpress@t-online.hu)

Felelős vezető: Várlaki Imre