

BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOROLOGY

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke / President of editorial board

Kemény Lajos

Főszerkesztő / Editor – in – chief

Temesvári Erzsébet

Főszerkesztő helyettes / Deputy editor – in – chief

Marschalkó Márta

Szerkesztő / Editor

Pónyai Györgyi

A szerkesztőbizottság tagjai / Editorial board

Baltás Eszter
Bata-Csörgő Zsuzsanna
Battyáni Zita
Csoma Zsanett
Daróczy Judit
Emri Gabriella
Friedman-Cserhalmi Péter
Gaál Magdolna
Gáspár Krisztián
Gyulai Rolland
Hanyecz Anita
Hidvégi Bernadett
Holló Péter
Hunyadi János
Kárpáti Sarolta
Kinyó Ágnes
Lengyel Zsuzsanna
Liszkay Gabriella

Medvecz Márta
Németh István
Oláh Judit
Papp Ildikó
Remenyik Éva
Szabó Éva
Szakonyi József
Szalai Zsuzsanna
Szegedi Andrea
Széll Márta
Szlávicz Eszter
Szolnoky Győző
Tisza Tímea
Tóth Béla
Töröcsik Dániel
Varga Erika
Varjú Gábor
Vasas Livia
Wikonkál Norbert

Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

1923–1948 Lehner Imre és Egyed Dávid
1948–1950 Rajka Ödön
1951–1965 Venkei Tibor
1966–1967 Nékám Lajos
1967–1979 Fülöp Éva
1980–1989 Török Ibolya és Korossy Sándor
1989–1993 Várkonyi Viktória

Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Szerkesztőségi tanácsadó: Bilicsi Erika

Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:

WellCom Grafikai Stúdió • www.wellcom.hu

ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

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

TARTALOM

99. évf. 2023. 5. szám

Veres Klára dr., Gál Andrea Izabella dr.:
Évfordulók 329

Pók Zsófia:
A Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályának története 330

*Szalai Zsuzsanna Zsófia dr., Gál Andrea Izabella dr., Veres Klára dr., Fodor Annamária dr., Novoth Béla dr.,
Péter György dr., Vass Viktória dr., Rimely Endre dr.:*
A jelen kérdései a gyermekkori arci tünetek és tumorok differenciáldiagnosztikájában 337

Veres Klára dr., Gál Andrea Izabella dr., Fodor Annamária dr., Garami Miklós dr., Csóka Monika dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:
Terápiás újdonságok a gyermekbőrgyógyászatban 342

Mikóczi Márió dr., Novoth Béla dr.:
A gyermekkori nagyméretű és óriás festéksejtes anyajegyek eltávolításának szempontjai 356

Győrbíró Csilla dr., Gál Andrea Izabella dr., Vass Viktória dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:
Perforáló dermatosisok áttekintése, fókuszban a Kyrle betegség 365

KAZUISZTIKA

Fodor Annamária dr., Vass Viktória dr., Csóka Monika dr., Jenővári Zoltán dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:
Congenitalis gyorsan növekvő óriás tumorok egy újszülött esetében 370

Solti Anna dr., Fodor Annamária dr., Nemesánszky Zsuzsanna dr., Péter György dr., Szepesi Ágota dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:
Leukemia cutis egy eset kapcsán 375

*Jagodich Mira dr., Nemesánszky Zsuzsanna dr., Veres Klára dr., Péter György dr., Balázs György dr., Csomor Judit dr.,
Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:*
Precursor B-sejtes lymphoblastos lymphoma cutan tünetei 380

Nemesánszky Zsuzsanna dr., Jagodich Mira dr., Solti Anna dr., Gedei Alexandra dr., Veres Klára dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:
Ártalmatlan bárányhimlő? Komplikált bakteriális bőr-, és légúti fertőzések a gyermekbőrgyógyászatban egy eset kapcsán 389

Martonosi Ágnes Rita dr., Mikóczi Márió dr., Molnár Diana dr., Szabó László dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:
Toxikus sokk szindróma gyermekkorban – fókuszban a nekrotizáló fasciitis 396

Schveibert Ágnes dr., Gál Andrea Izabella dr., Péter György dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:
Neuroblastoma: egy fontos differenciáldiagnózis csecsemőkorban 402

TERÁPIA

Fadgyas Balázs dr., Gergely Brigitta dr., Mikóczi Márió dr.:
Kamaszkori sinus pilonidalis: a localis kezeléstől a lebenyelforgatásig 405

Gyulai Rolland dr.:
A kettős (IL-17A és IL-17F) gátlás jelentősége a psoriasis kezelésében 411

CONTENTS
Vol. 99. No.5. 2023.

Klára Veres, Andrea Izabella Gál:
Anniversaries 329

Zsófia Pók:
History of the Department of Dermatology of Heim Pál Children's Hospital 330

Zsuzsanna Zsófia Szalai, Andrea Izabella Gál, Klára Veres, Annamária Fodor, Béla Novoth, György Péter, Viktória Vass, Endre Rimely:
Current issues of the differential diagnosis of facial skin signs and tumors in childhood 337

Klára Veres, Andrea Izabella Gál, Annamária Fodor, Miklós Garami, Monika Csóka, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
Recent Advances in Paediatric Dermatology Treatments: A Summary 342

Márió Mikóczi, Béla Novoth:
Aspects of removal of large and giant nevi in childhood 356

Csilla Györbíró, Andrea Izabella Gál, Viktória Vass, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
An overview of perforating dermatoses focusing mainly on Kyrle disease 365

CASE REPORT

Annamária Fodor, Viktória Vass, Monika Csóka, Zoltán Jenővári, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
Congenital rapidly growing giant tumors in a newborn 370

Anna Solti, Annamária Fodor, Zsuzsanna Nemesánszky, György Péter, Ágota Szepesi, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
A case of leukemia cutis 375

Mira Jagodich, Zsuzsanna Nemesánszky, Klára Veres, György Péter, György Balázs, Judit Csomor, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
The cutan symptoms of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma 380

Zsuzsanna Nemesánszky, Mira Jagodich, Anna Solti, Alexandra Gedei, Klára Veres, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
Harmless varicella? Complicated skin and soft tissue infections in childhood, a case report 389

Ágnes Rita Martonosi, Márió Mikóczi, Diana Molnár, László Szabó, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
Toxic shock syndrome in childhood – focusing on necrotising fasciitis 396

Ágnes Schweibert, Andrea Izabella Gál, György Péter, Zsuzsanna Zsófia Szalai:
Neuroblastoma: an important differential diagnosis in infancy 402

THERAPY

Balázs Fadgyas, Brigitta Gergely, Márió Mikóczi:
Pilonidal disease in adolescence: from the local treatment to flap rotation 405

Rolland Gyulai:
The importance of dual (IL-17A and IL-17F) inhibition in the treatment of psoriasis 411



Évfordulók

Az idei évben, 2023-ban ünnepeljük azt, hogy 100 évvel ezelőtt jelent meg a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle első száma. Idén van a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Gyermekbőrgyógyászati Osztály fennállásának 90 éves évfordulója is. Ezek a jubileumok alkalmat teremtenek arra, hogy az aktuális lapszám elején megjelenő beszámolókkal egy rövid időutazást tegyünk a múltba, majd áttekintsük a jelent és az aktuális differenciál diagnosztikai kérdéseket, és kitekintsünk a jövő terápiás lehetőségeire is. Az ünnepi lapszámunkban megjelenő cikkeivel felhívjuk a figyelmet a multidiszciplináris gondolkodás szükségességére, ezért sebész és plasztikai sebész kollégáink cikkeit is olvashatják, melyek szintén megerősítik a gyermekbőrgyógyászat multidiszciplináris jellegét.

Szalai Zsuzsanna Zsófia Professzor Asszony köszöntése

Az évfordulók arra is alkalmat adnak, hogy a szakma jeles képviselőit köszöntsük. Jelen lapszámunkban *Szalai Zsuzsanna Zsófia Professzor Asszonyt*, a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosát, 40 éves egészségügyi pályafutásának alkalmából köszöntjük, valamint abból az alkalomból, hogy közel 30 évet a Heim Pál Kórház és a gyermek-bőrbetegek szolgálatában töltött el. Ennek jelentős részében osztályvezetőként dinamikus és motiváló szakmai környezetet teremtett. Kiemelten fontos számára, hogy minden gyermek egyéni terápiát kapjon, külön figyelt a gyermekek pszichés státuszára és arra, hogy támogató családi légkör vegye őket körül. *Szalai Zsuzsanna Zsófia Professzor Asszony* világszinten elismert szakember, ami köszönhető alaposágának, tudásának, a szakma iránti alázatának és tiszteletének, mindezekre építve a legkritikább szindrómákat és szisztémás betegségeket is elsőként diagnosztizálja. Nemcsak a gyógyítást, hanem az oktatást is szíven viseli, hatalmas szakmai tudását önzetlenül adja át a kollégáknak. Az elmúlt 30 évben számos külföldi és belföldi kollégát tanított, ami szakmai pályafutásukban meghatározó volt. Fontos számára az ápolók továbbképzése és oktatása is: világszinten is egyedülálló tudással rendelkező nővéreket képezett ki.

Konferencia szervezőként a Gyermekbőrgyógyász munkacsoport konferenciáinak, valamint az EADV „Advanced Pediatric Dermatology” Fostering Kursusának szervezője.

Gyógyító munkája a legújabb kutatásokra épül, a nemzetközi konferenciákon bemutatott legaktuálisabb terápiákat itthon is bevezeti, rendszeresen publikálja.

Tudományos munkája során az ESPD titkára, majd elnöke, később a Tudományos Bizottságának, majd az ISPD Tudományos Bizottságának, illetve számtalan hazai és nemzetközi tudományos szervezetnek (EADV, ISAD, ETFAD, EDF, MDT) tagja. 2009-ben az MDT Kaposi érem díjazottja volt, a Szerb Bőrgyógyász Társaság tiszteletbeli tagjának választotta.

Számtalan gyermekgyógyászati témájú tankönyv társszerkesztője, a Harper-Textbook of Pediatric Dermatology társszerzője, valamint a Medicina könyvkiadó gondozásában megjelent Gyermekbőrgyógyászat című könyv szerkesztője. A rendszeres publikációk mellett az Acta Dermatovenerologica Croatia szerkesztőbizottsági tagja, illetve társszerkesztője az EJPD újságnak. Tudományos munkásságát 300 körüli publikáció és 21-es Hirsch index fémjelzi.

Elhivatottsága kivételes módon inspiráló, tanítványaiként igyekszünk ezt a szellemiséget tovább vinni és megőrizni.

Dr. Veres Klára, Dr. Gál Andrea

A Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályának története

History of the Department of Dermatology of Heim Pál Children's Hospital

PÓK ZSÓFIA

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Egészségügyi Szakkönyvtár, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A ma Heim Pál Gyermekkorházként ismert intézet elődjében, a Magyar Királyi Állami Gyermekmenhelyen gondozottak ellátására hívták életre a gyermekbőrgyógyászati osztályt. A cikk első részében a Gyermekmenhely és az abból kialakult Gyermekkorház története kerül ismertetésre. ezután pedig a magyar gyermekbőrgyógyászatot jelentősen meghatározó Bőrgyógyászati Osztály története kerül bemutatásra 1934-től napjainkig.

Kulcsszavak:

**Magyar Állami Királyi Gyermekmenhely –
Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati
Osztály – kórháztörténet –
művelődéstörténet – Földes Elemér –
Farkas Lili – Török Éva**

SUMMARY

The ancestor of today's Heim Pál Children's Hospital was the Royal Hungarian Children's Home. Here began the hospitalisation of children with skin diseases.

After a brief history of the Children's Home and the later Hospital, the author presents the history of the Department of Paediatric Dermatology from 1934 to the present day.

Key words:

**Royal Hungarian Children's Home in
Budapest – Heim Pal Children Hospital –
Department of Dermatology at Heim Pál
Children's Hospital – Elemer Foldes –
Lili Farkas – Éva Török**

A Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályának története

A történelem viharaiiban sok kezdeményezés, jól működő intézményrendszer és lelkes szakemberek munkája tűnne el, ha nem állítanánk nekik emléket. Jelen cikknek is ez az egyik célja: emléket állítani a gyermekvédelem egyik fontos intézményének, mely egyben a magyar gyermekbőrgyógyászat egyik bölcsője is volt.

Kevésbé ismert tény, hogy a ma Heim Pál Gyermekkorházként ismert intézet elődje a Magyar Királyi Állami Gyermekmenhely volt.

Alapítás

Amikor – hosszas előkészítés után, Széll Kálmán miniszterelnöksége idején (1901-ben kihirdetésre került a VIII. tv., az árva és elhagyott gyermekek állami gondoskodásba vételének deklarálása mellett) a törvényhozók ún. állami gyermekmenhelyek létrehozását is előírták.

„Az állami gyermekmenhely három feladatkört tölt be:

- az egyik, hogy felveszi a gyermeket;*
- a második, hogy visszatartja mindaddig, míg kihelyezéséről gondoskodik;*
- a harmadik, hogy a beteg gyermeket gyógyítja.*

Ennélfogva a gyermekmenhely közigazgatási hivatal, mely a gyermek jogviszonyaira vonatkozó összes jogügyletet lebonyolítja; gyermekszálló, amelyben a gyermek addig tartózkodik, míg az alkalmas vasúti vonat végleges elhelyezése céljából a vidékre nem szállítja; végre egy minden részletében szakszerűen és a modern higiéné követelményei szerint berendezett csecsemő- és gyermekkorház is (1).”

A törvény értelmében a fővárosin kívül 16 városban hoznak létre állami gyermekmenhelyet: Aradon (1904), Gyulán (1904), Debrecenben (1904), Kecskeméten (1904), Kolozsvárott (1904), Nagyváradon (1904), Pécsen (1904), Szabadkán (1904), Szegeden (1904), Veszprémben (1904), Kassán (1904), Marosvásárhelyen (1904), Munkácson (1905), Rimaszombaton (1905), Szombathelyen (1904), és Temesvárott (1904).



1. ábra
A Menhely főépülete

A fővárosi gyermekmenhely központi és országos adminisztrációs feladatot is kap, épületét Ybl Lajos tervei alapján a főváros által ingyenesen felajánlott, Orczy út – Üllői út szöglettelken építik fel (1., 2. ábra). A 6 pavilonból álló intézetbe már 1907-ben megtörténik a beköltözés, de a hivatalos átadásra csak 1908. június 4-én kerül sor, *Andrássy Gyula* belügyminiszter jelenlétében.

A Menhelynek kettős feladatot kellett ellátnia: gondoskodott ez egészséges csecsemők és gyermekek ellátásáról mindaddig, míg azok vidéki nevelőszülőkhöz nem kerültek. Ezen feladatra ún. „Transzport osztályokat” létesítettek. A beteg, alultáplált gyermekek pedig a kórházi részleg lakói lettek felgyógyulásukig. Ez 170 ágyas belgyógyászati, 40 ágyas sebészeti és 17 ágyas fertőtlenítő



2. ábra
A Menhely főépületét díszítő Zsolnay-dísz

osztály kialakítása révén vált lehetővé. Már kezdetektől fül-orr-gégész, szemész, és nőgyógyász szakorvos is részt vett a gyerekek ellátásában. A fellelt adatok szerint a belgyógyászati osztályon történt a bőrbeteg gyermekek ellátása is (2).

A Menhely az I. világháború idején

A feladatát a lehető legjobb módon ellátó intézet nem várt nehézségekkel szembesül az I. világháború idején. Hatalmas a zsúfoltság, a fertőző betegségek, az alultápláltság elsősorban az 1 éven aluli gyermekek körében követel áldozatokat. A Tanácsköztársaság idején helyzete még inkább romlik, anyagilag szinte teljesen ellehetetlenül; ráadásul közel 45%-al nő a felvételre kerülők száma. A Trianoni szerződés értelmében Magyarország területének 2/3-a elcsatolásra került. A menhelyek fele más ország fennhatósága alá tartozik, az itt maradt telephelyek gyermekeinek ellátása is a Menhely feladata lesz. Az állapotokat jól jellemzi az a tény, hogy egy ágyban már 2, sőt 3 gyermek is fekszik, és a Mária Valéria telepen kell barakkokat bérelni ellátásukra (3).

A Menhely fénykora (1925 – 1945)

Az 1920-as évek végére, az 1930-as évek elejére javul annyira a gazdasági helyzet, hogy fejlesztésekre is gon-

dolni lehessen. Ekkor hazánkban a második kórházépítési program zajlott, melynek következtében a gyermekmenhelyek gyógyító részlegei is jelentősen bővültek (4).

1925-ben veszi át a Menhely irányítását *Barabás Zoltán* gyermekgyógyász, akinek munkája révén javul a gyógyítás színvonala. *Barabás doktor* a Menhelyre került gyermekek sorsának lehető legjobb elrendezésére teszi fel az életét. Igazgatása alatt több szakterület számára gyógyító osztályt szervez (köztük a bőrgyógyászati osztályt is), szélesedik a diagnosztikai lehetőségek spektruma. A betegágyak száma 1934-ben már 420, 1944-ben pedig már 500 – mely révén a kórházi részleg Magyarország legnagyobb gyermekkórházává válhatott.

Kórházzá alakulás

A II. világháború után a Menhely Állami Gyermekvédő Intézet néven működik tovább. A gyermekvédelem országos rendszerének teljes megújítása nyomán a kórházi és gyermekvédelmi feladatok szétválnak, így 1953-tól csak gyógyító tevékenységet végez az intézmény. (A gyermekvédelmi feladatokat a GYIVI néven ismert, Gyermek- és Ifjúságvédelmi Intézet veszi át.) 1953-ban Bókay János Gyermekkórház néven kezdi meg működését az 555 (!) ágygal rendelkező kórház, majd 1957-ben – a Gyermekklinika kérésére – Heim Pál nevét veszi fel (3. ábra).



3. ábra

A Kórház az 1960-as évek elején

A magyar gyermekegészségügy központja

A kórház 1957-1978 közötti időszakát – *Sárkány Jenő* igazgatása alatt – a differenciálódás jellemzi. A '60-as évek elején már léteznek a Toxikológiai, a Fejlődési Rendellenességek osztálya, később az Intenzív, a Hematológiai, az Ortopédiai, a Kardiológiai, majd az Urológiai sebészeti osztály is megalakul. A széles spektrum tette lehetővé, hogy Magyarország legnagyobb gyermekkorházaként lássa el feladatát az intézet. Az egészségügyben bekövetkező szervezeti átalakítások nyomán a kórház lett az iskola-egészségügy szervezésének központja, a főváros vezető gyermekkorháza, majd mind nagyobb részt vállalt az orvosképzés területén is. Az Orvostovábbképző Intézet I. Gyermekgyógyászati Tanszéke *Sárkány Jenő professzor úr* igazgatása alatt szintén itt működött.

Jelentős változást hoz a '70-es évek elején megkezdődő metróépítés a kórház életébe: az eredeti épületek életveszélyessé váltak, ezért kórházi rekonstrukció kezdődik. A főépületet, és a B épületet lebontják. Elkezdődik egy új, ötemeletes főépület építése, melyet 1983-ban át is adnak. Újabb feladatok ellátását is felvállalja a kórház: a nevelőotthonok egészségügyi ellátását, az anyatejgyűjtés fővárosi szintű szervezését és szétosztását, további speciális szakrendelések indítását. (angiológia, mucoviscidosis, EEG rendelések) Az 1980-as évek végére teljes

spektrumú gyermekellátást biztosító gyermekkorházzá válik az intézet, mely orvosai révén magas szintű gyógyító tevékenységet folytat.

A közelmúlt

2005-ben a kórház életében alapvető változásokat okozott, hogy összevonásra került a Madarász utcai Gyermekkorházzal. Racionalizálásra, osztályok áthelyezésére volt szükség. 2007-ben a központi (A) épület földszintjén megnyílt az ország talán legmodernebb Gyermeksürgősségi osztálya. 2009-ben egy új, korszerű épületben folytathatta munkáját a belgyógyászati terület 80 ágygal, speciális endoszkópos és alváslaborral. A kórtermekben kényelmes elhelyezést biztosítanak a szülők számára is. Ugyancsak 2009-ben adták át az új, 30 ágyas Pszichiátriai Osztályt és a Gyermekfogászati Centrumot a Rottenbiller utcában.

Az 1907-ben, csupán 3 kórházi fekvőbeteg osztály helyett napjainkban már 13 áll rendelkezésre. Számos szakrendelő, több diagnosztikai laboratórium, gyógyszerár, tornaterem segíti a gyermekek gyógyítását. Az ismert anyagi nehézségek ellenére a gyógyító munka színvonala, az orvosok szakmai képzettsége, az ápoló személyzet elhivatottsága teszi lehetővé, hogy a Kórház működjön és minél több gyermeknek adja vissza egészségét.



4. ábra

A Kórház orvosai az 1930-as évek végén
(ülő sorban jobbról a 2. *dr. Földes Elemér*; az 5. *dr. Barabás Zoltán* főigazgató)



5. ábra

A Bőrgyógyászati osztálynak is helyt adó B épület az 1960-as években

A gyermekbőrgyógyászati osztály története

A Menhely kórházi részlegén kezdetben 3 gyógyító osztály működött: a sebészeti, a szemészeti és a belgyógyászati osztály. Ez utóbbi látta el a bőrbetegséggel diagnosztizált gyermekeket is. Az 1906-os évben készült beszámoló szerint (5) – „fölpír, csalánkiütés, izzag, sejtiszóvetlob, kelvény, bőrfarkas rüh és viszketés” miatt kerültek kezelésre a kis betegek.

A Menhely éves jelentéseiben a belgyógyászati esetek között, külön rovatban ismertetik a dermatológiai kezelések számát, és diagnózisát.

Az 1920-as években az esetek száma növekedett, a súlyosabb kórképek ellátása a Szent István Kórházban működő felnőtt bőrgyógyászati osztályon kialakított néhány ágyas gyermekbőrgyógyászati kórteremben történt. Egyre nagyobb volt az igény arra, hogy a Menhelyen bőrgyógyászati osztály létesüljön.

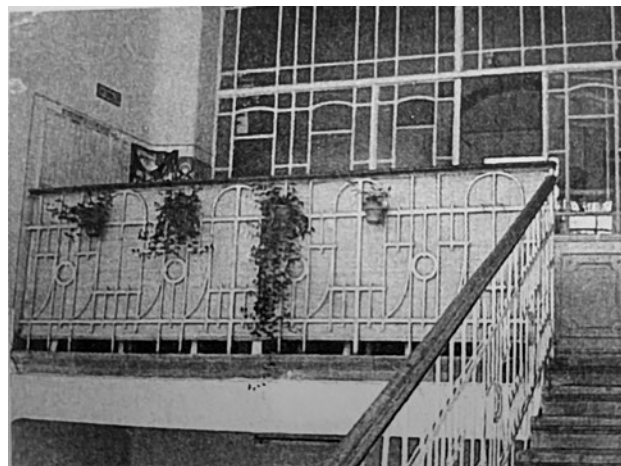
Barabás Zoltán igazgató kezdeményezésére végül 1934-ben elkezdte gyógyító tevékenységét az osztály. *Földes Elemér* szakorvos vezetésével (4. ábra). Az osztályon 1937-ben 8 csecsemő, 22 gyermek és 6 felnőtt ágy állt a betegek rendelkezésére. (Ez utóbbi a magánbetegek kezelésére volt fenntartva.) Az osztály ebben az évben 532 beteget kezelte, és meg kell említenünk, hogy csak a menhelyre került gyerekek kezelését ellátó járóbeteg rendelésen 900 esetet regisztráltak. Ezek között baktériumok okozta bőrbetegség, bujakór, járványos betegség, gombás betegség, élősdiék által okozott bőrbetegség, (elsősorban rüh) hyperkeratosis, allergiás bőrbetegség, hajgomba szerepel

leggyakrabban. Az osztály akkori személyzetéről sajnos egyelőre nincsenek adataink (6).

1945 után

Az intézet átalakulása nem hozott változást az osztály működésében. A fekvőbeteg ellátás mellett folytatódott a járóbetegek ellátása is – és a kórházzá alakulás után a poliklinika egyik legnagyobb forgalmú járóbeteg rendelője lett a bőrgyógyászati.

1953-ban *Földes Elemér* után helyettesként *Faragó László* veszi át az osztály vezetését, majd 1954-ben *Far-*



6. ábra

A Bőrgyógyászati Osztály bejárata a B épületben

kas Lilit nevezik ki osztályvezető főorvossá. Az osztály ekkor már 50 ágygal működik. 1956-tól az ún. B épületben kerül a bőrgyógyászat elhelyezésre (5, 6 ábra), a főorvos mellett egy bőrgyógyász szakorvos és egy gyermekgyógyász áll a betegek rendelkezésére. *Farkas főorvosnő* kiváló kapcsolatokat alakít ki a kórház többi osztályával, rendszeres konzultációkat tartott a Bőrgyógyászati Klinikával, és sikerült egy magas szakmai színvonalon álló nővérgárdát is kinevelnie. Az Ő nevéhez fűződik a továbbképző előadások rendszeresítése, a gyermekbőrgyógyászati dokumentáció és a diaposzítív gyűjtemény létrehozása (7).

Az osztály története 1970-1999 között

Farkas Lili nyugdíjba vonulása után *Török Éva* kerül az osztály élére (7. ábra). Ő korábban a Bőr- és Nemikórtani Klinika tanársegédjeként dolgozott és külföldi tanulmányútjainak köszönhetően széles látókörű bőrgyógyászként kerül a kórházba. A gyógyítás mellett továbbra is nagy hangsúlyt fektet az oktatásra: orvoshallgatók képzése mellett továbbképző tanfolyamokat is szervez, az osztályon kezelt esetek bemutatásával összekötve. Az osztályvezető mellett egy alorvos, egy központi gyakornok és egy gyermekgyógyász szakorvos látja el a teendőket. Ezen időszakban az osztály teljes ágykihasználással működik, (7), a járóbeteg rendelés (heti 18 óra) forgalmának növekedése miatt teljes állású dermatológust kell kinevezni az ambuláns betegek ellátására. 1972-ben már 1400 fő az osztály betegforgalma.



7. ábra
Prof. Dr. Török Éva

A Metró építésekor sajnos, a bőrosztálynak is helyt adó épület olyan mértékben instabillá válik, hogy azt életveszélyessé nyilvánítják. 1974 tavaszán 25 ágy megtartásával egy másik épületbe kerül az osztály, majd újabb 3 év múlva, immár 12 ágygal egy még kisebb helyre költöztetik. Sőt az osztály bezárását is tervezik, ám *Török Éva* töretlen lelkesedéssel és kitartással helyet keres – és az osztály 1979-ben a János Kórház területén kap otthont. Itt az osztály 30 ágygal működik, ám az ambuláns betegek ellátása továbbra is az Üllői úton történik. Közel 4 éven át tart ez a kétlaki állapot, míg végül 1983 augusztusában, az újonnan átadott Főépület 5. emeletén, 40 betegágygal folytathatja munkáját a bőrgyógyászati osztály (8). Ekkor már a főorvoson kívül 3 bőrgyógyász és egy gyermekgyógyász szakorvosjelölt alkotja az osztály orvosi gárdáját, később allergológus is csatlakozik hozzájuk.

Az 1970-es évek II. felében kezdődik meg az ekcémás gyermekek táboroztatása az osztály szervezésében. Az első években az NDK-ba, a Keleti-Tengerhez viszik a kis betegeket.

Az osztály a magyar gyermekbőrgyógyászat szakmai központjává válik: a konzultációk, a nemcsak bőrgyógyászoknak szervezett továbbképzések országos megbecsültséget eredményeznek. Ez a korszak *Török Éva* 1999-es nyugdíjba vonulásával zárul.

Az osztály az ezredforduló után

1999-ben *Szalai Zsuzsanna Zsófia* veszi át az osztály irányítását. A kórházi ellátásra szoruló esetek száma évi 1500-1800, az ambulancia betegforgalma eléri a 20-22 ezret. Az igények nyomán plasztikai sebészeti konzultációs, valamint angiológiai munkacsoport alakul és a *Farkas Lili* által megalapozott diatár fejlesztése is folyamatos. Folytatódik az atópiás gyermekek táboroztatása, melyet önkéntesek segítségével, pályázati támogatással sikerül akár külföldön, akár belföldön megvalósítani. Az osztály továbbra is kiemelkedő szerepet tölt be az orvosképzésben: a IV.-V. éves orvostanhallgatók oktatása mellett a rezidensképzésben és a gyermekbőrgyógyászok továbbképzésben is. Ezen időszakban indul meg az ún. „atópia iskola” hálózatának kialakítása, és az éves gyermekbőrgyógyász konferenciák szervezése is. A külföldi gyermekbőrgyógyászati konferenciák rendszeres előadói az osztály orvosai, és nagy megtiszteltetés az is, hogy *Szalai Zsuzsanna Zsófia* tölti be az Európai Gyermekbőrgyógyász Társaság (ESPD) titkári majd elnöki tisztségét (9). A rezidens képzésben külön szerepet vállalnak az osztály munkatársai. Az osztály külföldön is elismert, továbbképzésre Ciprusból, Nepálból, Lengyelországból, Németországból, Malajziából, Izraelből is érkeznek bőrgyógyász kollégák hosszabb rövidebb távú továbbképzésre, néha egy-egy évre is. A továbbképzések egyik fontos pillére a Medicina könyvkiadó gondozásában 2020-ban megjelent Gyermekbőrgyógyászat könyv.

Közel 90 év – külső és belső nehézségekkel, küzdelmekkel teli időszak. Ám a cél ma is ugyanaz, mint a kez-

detekben: visszaadni a gyermekek egészségét. Ebben pedig nemcsak az orvosok, hanem az ápolók és a háttérben tevékenykedők is kivették és kiveszik a részüket. Köszönet mindenkinek, aki hivatásának tekinti a gyógyítást!

IRODALOM

1. *Ruffy P.*: Az állami gyermekvédelem. Budapest: (K..n.). (1914). 362 p.
2. *Körmendiné Pók Zs.*: Könyvtárak az egészségügy szolgálatában Magyarországon. In: Czeglédi L, Verók A. (szerk.): Könyvtár és történet (2014) 101-145. Liceum K.
3. *Körmendiné Pók Zs.*: A Budapesti Magyar Királyi Állami Gyermekmenhely története és irodalma. Kaleidoscop : Művelődés-, Tudomány- és Orvostörténeti Folyóirat. (2016) 7(13), 576-642. DOI: 10.17107/KH.2016.13.576-642
4. *Kapronczay K.*: Kórházak. In: Kapronczay K. (Ed.): Fejezetek 125 év magyar egészségügyének történetéből (2001) 110-128. Tarsoly.
5. *Ruffy P.*(szerk.): Jelentés az állami gyermekmenhelyeknek 1906. évi munkásságáról. Pátria. (1908) 151 p.
6. *Barabás Z.* (összeáll.): Évi jelentés a budapesti m. kir. állami gyermekmenhely 1937. évi működéséről. Csernai. (1938). 26 p.
7. *Török É.*: A gyermekbőrgyógyászat múltja és jelene. Heim Pál Híradó. (1974) 10(1), 36-38.
8. *Kapu E.*: 30 éves a bőrgyógyászati osztály. Heim Pál Híradó. (1984.) 22(1), 30-32.
9. *Pók Zs.*: A magyar gyermekbőrgyógyászat története. In: Szalai Zs.(szerk.): Gyermekbőrgyógyászat (2020) 2-5. Semmelweis Kiadó

Érkezett: 2023.08.18.

Közlésre elfogadva: 2023.08.28.

A jelen kérdései a gyermekkori arci tünetek és tumorok differenciáldiagnosztikájában

Current issues of the differential diagnosis of facial skin signs and tumors in childhood

SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹ GÁL ANDREA IZABELLA DR.,¹
VERES KLÁRA DR.¹, FODOR ANNAMÁRIA DR.¹, NOVOTH BÉLA DR.²,
PÉTER GYÖRGY DR.³, VASS VIKTÓRIA DR.⁴, RIMELY ENDRE DR.⁵

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály¹
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, I. számú Gyermek Sebészeti
és Traumatológiai Osztály²,

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Onkológiai Osztály³,

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Patológiai Osztály⁴,

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermek MR és CT Diagnosztikai Központ⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

Gyermekkorban az arcon megjelenő bőrelváltozások általában nagy riadalmat keltenek a szülőknél, de néha az orvosokban is. A kérdés az, hogy jóindulatú, átmeneti jelenségről van-e szó, vagy sürgős beavatkozást igénylő állapottal állunk szemben. Felnőttek esetében a szövettani mintavétel a kétes esetekben segítséget nyújt, azonban ez gyermekkorban különösen megfontolandó, a narkózis, a kötézés – sebgyógyulás és a maradandó heg következményei miatt. A cikk összefoglalja a javasolt diagnosztikai lépéseket ebben az életkorban. Az algoritmusok korát éljük, ahol a mesterséges intelligenciára támaszkodunk majd a jövőben, azonban ez az összefoglaló különös hangsúlyt fektet arra, hogy az egyes tünetek értékelése mellett a megfelelő orvosi tapasztalat és intuíció a differenciáldiagnosztika megkerülhetetlen és pótolhatatlan részét képezi ma még.

Kulcsszavak:

arci tumorok, gyermekkor, újszülöttkori
bőrtünetek, differenciáldiagnosztika,
mesterséges intelligencia

SUMMARY

The skin lesions on the face of a child, usually causes a great alarm for both the parents and the doctors. The diagnostic checkup is not easy. The basic question is, if it is a benign, temporary phenomenon, or it is a condition requiring an urgent intervention. Histology helps in adult cases. In childhood, as the intervention is usually performed under anaesthesia with additional stress, bandages, wound-healing leaving permanent scars it is worth considering. The article summarizes the algorithms that should be followed during diagnostic steps at this age. We will rely on artificial intelligence, preparing algorithms for our diagnostic work in the future. This article particularly emphasises, that experience and intuition are essential for the perfect diagnosis.

Key words:

facial tumors – childhood – neonatal skin
signs – artificial intelligence

A gyermekkori arci tumorok diagnózisa és kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel, gyermekbőrgyógyász, onkológus, radiológus, sebész és pszichológus segítségére is szükség lehet bizonyos esetekben.

A különböző transziens bőrállapotok megjelenése mindennapos az újszülöttkorban, még később, kisdededkorban

is akár (1, 2, 3, 4, 5), míg a gyermekkorban előforduló arci tünetek, különösen a tumorok megjelenése ritka. A gyermekkori halálozás első helyén a balesetek állnak, a daganatos betegségek okozta halálozás pedig a második helyet foglalja el. Siegel és munkatársai szerint 20 éves életkor előtt 1:260 a valószínűsége egy daganatos betegség elő-

fordulásának (6, 7). A legkomlyabb kihívás ezen eltérések mérlegelése, megkülönböztetése, és egy olyan terápiás terv kialakítása, amely során elkerülhetjük a felesleges beavatkozásokat, torzító hegek szükségtelen létrejöttét, amelyek különös jelentőségűek az arcon kozmetikai és pszichés szempontból is (8, 9, 10, 11). Ugyanakkor az onkológiai szempontból gyanús elváltozások diagnosztizálásával, kezelésével nem késlekedhetünk. Az algoritmusok mentén jó, vagy megközelítőleg jó döntés hozható, a szakmai tapasztalat azonban nem elhanyagolható körülmény, még a mesterséges intelligencia korában sem, különösen ebben a betegcsoportban és ebben a különleges arci lokalizációban.

Anyag – módszer

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (HOGYI) Bőrgyógyászati Osztályára és Ambulanciájára kerülő betegek körében előforduló, arca lokalizálódó elváltozásokkal jelentkező esetek áttekintése és a diagnosztikai munka során követett algoritmus felállítása kerül bemutatásra az elmúlt 30 év anyagában.

A HOGYI bőrgyógyászati osztálya és ambulanciája évente 20-22000 gyermeket lát el átlagosan évtizedek óta, az ambuláns betegforgalom nagy részét a különböző krónikus bőrbetegségekben szenvedő betegek ellátása teszi ki. A nyári időszakban az infektiós kórképek fordulnak elő gyakrabban, míg télen a betegek számottevő hányada allergiás eredetű kórképek és autoimmun eredetű bőrbetegségek miatt kerül ellátásra.

Az onkológiai jellegű betegségek előfordulása ritka, gyakoriságuk megegyezik a külföldi irodalmi adatokkal. A legtöbb daganatos megbetegedéssel társuló szindrómát okozó mutáció már jelen van a fogantatáskor a csírasejtekben. Ezért születés után már láthatóak olyan jellegzetes bőrtünetek, melyek megléte esetén bizonyos örökletes szindrómákra gyanakodhatunk. Például epi-

dermoid ciszták esetében, ha családi adenomatózissal társulnak, a vékonybél polipózis (Gardner szindróma) irányában szükséges vizsgáldnunk, de számtalan hasonló példát említhetnénk. (12,13).

Milyen szempontok segítik a diagnosztikus munkánkat?

Az 1. ábra mutatja, hogy az algoritmus szerint elsődleges szempontként szóba jövő differenciál diagnosztikai kérdés az elváltozás színe, a második fontos szempont a tumor mérete. A harmadik kérdéskör a denzitás és a felszín, amelynek különös jelentősége van, ezért a tapintási lelet sosem hagyható figyelmen kívül. A tumor megjelenésének ideje, illetve a fennállásának időtartama szintén jelentős az elkülönítő diagnosztikában. Egyes elváltozások megjelenésére kevésbé számítunk bizonyos életkorokban, ezért számtalan kórképet kizárhatunk pusztán az életkor alapján. Napjaink online világában és a felgyorsult életritmus mellett az utolsó szempont, az intuíció kicsit háttérbe szorult, de ez igen fontos, ha nem a legfontosabb lépés az orvosi munka során.

1. Szín

Ha az arcon sárgás-barnás színű tumort látunk, leggyakrabban juvenilis xanthogranuloma, ritkán cutan mastocytosis jöhet szóba, de az igen ritka előfordulású xanthelasmoid mastocytosisra is gondolhatunk. Vöröses színű tumor esetében rendszerint hemangiómára, vascularis tumorokra számítunk, de ritka előfordulású infantilis myofibroma lehetősége is felmerülhet. A bőrszínű tumorok leggyakrabban nevoid képletek, de esetenként follicularis mucinosist, nevus psiloliparust is megfigyelhetünk (14, 15, 16, 17, 18, 19).



1. ábra

Arci tumorok differenciál diagnosztikus algoritmus



2. ábra

Trichoepithelioma az arcon

**a****b****c**

3. a, b, c ábra

Verrucosus epidermalis nevus az arcon, évek múlva phacomatosis pigmento-keratotica tünetei jelennek meg

2. Méret

Az arcon megjelenő tumorok lehetnek néhány milliméteres elváltozások. Ilyen méretű képletek például a gyermekkorban gyakran észlelt molluscum contagiosumok, amelyek 2-3 mm-esek, de általában 5 mm-nél nem nagyobbak. Ebben a mérettartományban gondolnunk kell a ritka előfordulású trichoepitheliomákra is (2. ábra).

A közepes méretű tumorok 5-20 mm átmérőjűek, mint például a különböző epitheliomák, atheromák, de a ritka előfordulású leukemia cutis is számításba veendő. A nagy méretű, 20-30 mm átmérőjű elváltozások közé sorolandók a lipomák, medián cysták.

3. Denzitás és felszín

A tumor tapintási lelete talán még a színénél és a méreténél is lényegesebb. Egy infantilis capillaris hemangioma, vagy lymphangioma puha tapintási lelete, vagy egy hideg panniculitis tömöttebb tapintata, a beszűrődés mértéke, a folyamat körülírt jellege szintén különös jelentőséggel bír (20). Természetesen ilyenkor a differenciál diagnosztika egyik fontos szempontja, az évszak és a külső hőmérséklet is szerepet játszik az elkülönítésben.

A tumor felszíne gyermekkorban folyamatosan változik. Vegyük például az epidermalis nevusok esetét. Újszülött korban nevus sebaceus szerű elváltozást láthatunk, majd az évek során a felszín fokozatosan verrucosussá válhat (3. a, b, c ábra).

Jól látható, hogy a végleges diagnózis felállítására évek múlva kerülhet csak sor. Ugyanígy a Goltz szindróma teljes klinikuma is fokozatosan alakul ki (21, 22, 23, 24, 25). Gyakran előfordul, hogy a szülő nem érti, hogy miért változik a diagnózis. Ilyenkor érdemes részletesen elmagyarázni, hogy ugyanazon betegség különböző életkori megjelenési formáiról van szó.

A felszín tapintási lelete szempontjából érdekes differenciáldiagnosztikai jel lehet az úgynevezett „édesítőszer granulátum-jel”, vagyis amikor két ujjal tapintva a felszínt olyan érzést tapasztalunk, mintha egy zacskóban szemcse-szerű anyag volna. Ez metasztatízis, vagy malignus lézió diagnosztikus jele lehet.

4. A megjelenés ideje

Az arci tumor amennyiben már újszülöttkorban jelen van, általában jóindulatú elváltozást sejtet. A rapid megjelenés, a gyors progresszió azonban óvatosságra int. Például a gyermekkorban megjelenő lymphomatoid papulosis eseteiben, ahol a tünetek néhány hét alatt alakulhatnak ki (4. ábra) (26, 27, 28), ilyenkor a szoros obszerváció kiemelt fontosságú a későbbiekben esetlegesen megjelenő lymphoproliferatív betegség miatt.

5. Életkor

Egyes tumorok megjelenésének ideje, illetve a megjelenés valószínűsége különböző. A diagnosztikus tevékeny-



4. ábra
Lymphomatoid papulosis tünetei

ségünk legfontosabb lépése abban áll, hogy a lehetséges kórokokat kizárjuk és számba vesszük az életkor alapján gyakoribb előfordulású képleteket. A congenitalis melanocytas nevisok esetében például újszülöttkorban extrém ritkán kell congenitalis melanomával számolnunk. Az eltávolítás szükségességéről, időzítéséről munkacsoport dönt, az esetleges pszichés megfontolások számbavétele kiemelkedően fontos ilyen esetekben. Ide sorolhatjuk azokat a rosszindulatú daganatokat is, (spinalioma, basalioma, keratoacanthoma), amelyek előfordulása igen ritka gyermekkorban, csak olyan különlegesen ritka kórképek esetén kell az előfordulásukkal számolnunk, mint például a xeroderma pigmentosum esetében.

6. Intuición

Az egyes arcon megjelenő tumorosus képletek tapintásakor a megérzéseinkre is hagyatkoznunk kell. Itt nem csak a korábban tanultakra, vagy az irodalmi adatokra támaszkodunk. Ha rossz érzésünk van a betegség természetét illetően, akkor még abban az esetben is folytatni kell a diagnosztikai tevékenységeinket, ha egyébként a megkapott képalkotó vizsgálatok eredményei és a társszakmáktól kért konzíliumok véleményei az elgondolásunk ellen szólnak. Említhetném az arci hemangiomának gondolt újszülött esetét, ahol az első ultrahang, majd az elvégzett color-Doppler vizsgálat is egybehangzóan az infantilis capillaris hemangioma diagnózisát támasztotta alá, a neurológiai konzílium a meningo-encephalocele diagnózisát elvetette, MRI vizsgálat elvégzését nem tartotta szükségesnek. Az ennek ellenére elvégzett ismételt képalkotó vizsgálatok az intracranialis térrel is összefüggő tumorosus képletet írtak le (5. a, b ábra), vagy amikor az arcon megjelenő, korábban acnés csomónak gondolt elváltozások háttérben leukemia cutis igazolódott.

Ezekben az esetekben a beteg sorsa annak a vizsgáló orvosnak a kezében van, aki a megérzéseire is hagyatkozik és tovább folytatja a beteg kivizsgálását. Ezen készségek nem helyettesíthetőek sem az online diagnosztikával, sem

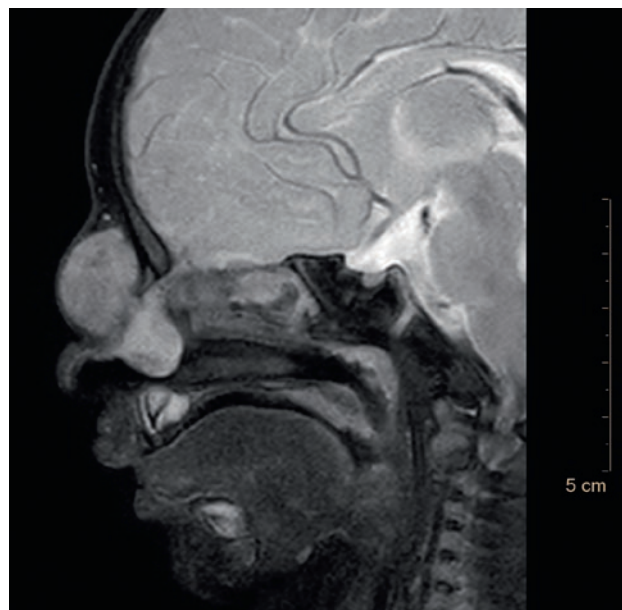
a mesterséges intelligencia eszközeivel, de tanulhatóak, taníthatóak (29).

Megbeszélés

Sokszor a megszokott klinikai kép ellenére, vagy a betegség ritka életkori előfordulása miatt jelent problémát egy betegség gyermekkori formájának diagnosztizálása. Fel nem ismert malignus betegség ritka gyermekkori megjelenése, rendszerbetegség téves diagnózisa vagy a korábban evidensnek tűnő klinikai kép, a környezeti faktorok változása, a kórokozók változása miatt okozhat fejtörést. Előfordul, hogy a jól ismert gyermekbőrgyógyászati kórképek a korábbi téves diagnózisok miatti kezelési hiba következtében mutatnak megváltozott klinikai tüneteket, amely különös diagnosztikai kihívást jelent. A fent részletezett algoritmus sorra veszi a javasolt lépéseket.



5. a ábra
Az arc középvonalában megjelenő hemangiomának gondolt képlet



5. b ábra
Az MRI képen látható tumor az intracranialis térrel összefügg és a nasalis sinusokba is betérjed

Áttekintve a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán és ambulanciáján az elmúlt 30 évben megfordult eseteket, számtalan érdekes, irodalmi ritkaságnak számító kórkép diagnosztikájára, kezelésére került sor. A 2020-ban a Medicina könyvkiadó gondozásában megjelent Gyermekbőrgyógyászat könyv ábráinak gyűjteménye is főként ebből merít. Ezalatt az idő alatt számtalan fiatal kolléga vehetett részt a tanulságos esetek feltérképezésében, kaphatott ismereteket arról, hogyan zajlik a munka az osztályon, vihette hírét az országban és külföldön egyaránt.

Megtanultuk az utóbbi években a transzlációs medicina fogalmát, majd a precíziós medicina rejtelmeibe is betekintést nyerhettünk. A rekombináns DNS technológia fejlődését, majd a Humán genom program befejezését követő genomszerkesztés és génterápiás módszerek új perspektívákat nyitottak, a napi munka során egyre többet tudunk ezekből hasznosítani. Erről fog beszámolni a „Terápiás újdonságok” cikk ebben a lapszámban. Ugyanakkor a hagyományos diagnosztikai és terápiás módszerek egyelőre nem nélkülözhetőek.

Szakmai életünk során különböző korszakokat élünk át, amelyek nem függetlenek a társadalmi – szociális és egészségpolitikai helyzetétől sem. Az elmúlt 30 év során a legfőbb cél ennek a nagymúltú intézetnek, mint továbbképző központnak a fenntartása, túlélése volt a jövő betegek és orvosnemzedékei számára egyaránt. A folyamatos továbbképzés elengedhetetlen és aki igazán hű önmagához, orvosi mivoltához, meg is tartja magában ezt az irányítást mindörökre.

IRODALOM

1. *Sütő A, Szász M, Harangi F és mtsai.*: Újszülöttkorban észlelt bőrelváltozások és klinikai jelentőségük. *Gyermekgyógyászat* (2002) 53(1), 7-14
2. *Ábrahám R, Kemény L, Csoma ZsR.*: Újszülöttkori bőrelváltozások: veszélyes vagy ártalmatlan? *BVSZ* (2018) 94(1), 7-13. DOI 10.7188/bvsz.2018.94.1.2
3. *Ábrahám R, Gyurkovits Z, Bakki J és mtsai.*: A születési jegyek és az újszülöttkori bőrgyógyászati elváltozások kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata. *Orvosi Hetilap* (2022) 163(13), 513-522. DOI: 10.1556/650.2022.32396
4. *Csoma Zs. R.*: Acut bőrgyógyászati kórképek újszülöttkorban. *BVSZ* (2018) 94(1), 36-44. DOI 10.7188/bvsz.2018.94.1.6
5. *Reginatto FP, DeVilla D, Muller FM, és mtsai.*: Prevalence and characterization of neonatal skin disorders in the first 72 h of life. *J Pediatr* (2017) 93(3), 238-245. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.06.010
6. *Scheurer ME, Lupo PJ, Bondy ML.* Chapter 1: Epidemiology of Childhood Cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. (2016) 7th (1-13). Lippincott Williams & Wilkins.
7. *Siegel RL, Miller KD, Wagle Ns és mtsai.*: Cancer statistics 2023. *CA Cancer J Clin.* (2023) 73(1), 17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
8. *Szalai Zs (szerk.)*: *Gyermekbőrgyógyászat*. Medicina Könyvkiadó (2020).
9. *Szalai Zs, Schneiderné Garam Sz.*: A bőr és kültakaró betegségei és ápolási vonatkozásai. In: Ujhelyi Enikő (szerk.) *A korszerű gyermekellátás és -ápolás kézikönyve*. (1111-1137). Medicina Könyvkiadó (2020).
10. *Hunyadi J, Szalai Zs.*: *Gyermekbőrgyógyászat* In: Maródi L (szerk.) *Gyermekgyógyászat*. (899-914). Medicina Könyvkiadó (2013).
11. *Szalai Zs.*: Stigmatization and quality of life – psychological impact of congenital melanocytic naevi. *J EADV* (2020) 34(5), 917-918. DOI: 10.1111/jdv.16392
12. *Turbeville JG, Hand JL.*: Pediatric Cutaneous Oncology Genodermatoses and Cancer Syndromes. *Dermatol Clin* (2023) 41(1), 175-185. DOI: 10.1016/j.det.2022.07.013
13. *Vass I, Noll J, Szalai Zs és mtsai.*: Occipitális elhelyezkedésű dermoid cysta és sinus egy eset kapcsán. *BVSZ* (2000) 76(6), 279-281.
14. *Nagy P, Varga I, Vojcek Á és mtsai.*: Kasabach–Merritt-szindróma kongenitális haemangiomas csecsemőben. *Gyermekgyógyászat* (2016) 67(4), 208-209.
15. *Katona G, Csákányi Z, Gács E és mtsai.*: Propranolol for infantile haemangioma: Striking effect in the first weeks. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2012) 76(12), 1746-1750. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.08.014
16. *Szalai Zs, Csitos Á, Solymosi Á, Háromszéki B.*: Egy véletlen felfedezés segített: a haemangiomák kezelése csecsemőkorban. *Medical Tribune* (2017) 15(1), 11-12.
17. *Csitos Á, Szalai Zs.*: Haemangiomák kezelése csecsemőkorban. *Gyermekorvos Továbbképzés* (2017) 16(1), 7-10.
18. *Szalai Zs, Solymosi Á, Tasnádi G és mtsai.*: Terápiás újdonság a haemangiomák kezelésében. *Gyermekorvos Továbbképzés* (2010) 9(2) 83-87.
19. *Harangi F, Szalai Zs, Vástyan A és mtsai.*: Lymphangiohaemangioma – egy multidiszciplináris ellátást igénylő rendellenesség. *Gyermekorvos Továbbképzés*. (2016) 15(5), 230-233.
20. *Szalai Zs.*: A gyermekbőrgyógyászat angiológiai vonatkozásai. *Focus Medicinæ* (2015) 17(1), 3-8.
21. *Veres K, Novoth B, Vass V és mtsai.*: KRAS génmutáció hátterű, lymphoedemával társult epidermalis naevus különleges esete. *BVSZ* (2017) 93(6), 272-272.
22. *Grzeschik K-H, Bornholdt D, Oeffner F. és mtsai.*: Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* (2007) 39(7), DOI: 10.1038/ng2052
23. *Szalai Zs, Török É, Katona G.*: Focalis dermalis hypoplasia szindróma *Gyermekgyógyászat* (2001) 52(6), 548-550.
24. *Várnai B, Cifra J, Harangi F.*: Diffuse cutan mastocytosis ikerpár egyik tagján. *Gyermekgyógyászat* (2018) 69(6), 371-373.
25. *Szalai Zs.*: A gyermekbőrgyógyászati differenciáldiagnosztika kihívásai és változása az elmúlt évek során. *BVSZ* (2018) 94(6), 279-280.
26. *Mészáros M, Fazekas L, Szepesi Á és mtsai.*: Lymphomatoid papulosis gyermekkori esete szokatlan megjelenésű formában és szokatlan lokalizációban. *BVSZ* (2018) 94(6), 298.
27. *Brayley, J., Stanton, LK., Jenner, L. és mtsai.*: Recognition and management of leukaemia in children. *Br. J. Nurs.* (2019) 28 (15), 985–992. DOI: 10.12968/bjon.2019.28.15.985
28. *Baakeer Bispo, JA., Pinheiro, PS., Kobetz, EK.*: Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* (2020) 10(6), a034819. DOI: 10.1101/cshperspect.a034819
29. *Peña-Romero, AG., Domínguez-Cherit, J, Méndez-Flores, S.*: Leukemia cutis: clinical features of 27 mexican patients and a review of the literature. *Gac. Med. Mex.*, (2016) 152(5), 439–443,

Érkezett: 2023.08.19.

Közlésre elfogadva: 2023.08.28.

Terápiás újdonságok a gyermekbőrgyógyászatban

Recent Advances in Paediatric Dermatology Treatments: A Summary

VERES KLÁRA DR.¹, GÁL ANDREA IZABELLA DR.¹, FODOR ANNAMÁRIA DR.¹,
GARAMI MIKLÓS DR.², CSÓKA MONIKA DR.², SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az orvostudomány fejlődésével, célzott terápiás lehetőségek megjelenésével olyan veleszületett betegségek, illetve tumorokkal járó szindrómák váltak kezelhetővé, melyekben korábban csak limitált, átmeneti eredményeket lehetett elérni sebészi beavatkozásokkal.

A szerzők a legfrissebb kutatási eredményeket, terápiás lehetőségeket ismertetik jelentős kihívást jelentő, gyermekeket érintő betegségekben.

Bemutatásra kerülnek a congenitalis melanocytás naevusok területén javasolt aktuális követési sémák és esetleges terápiás lehetőségek, valamint a gyermekkorban ritkaságnak számító melanoma malignum terápiás lehetőségei. A közleményben leírásra kerülnek a vascularis és lymphaticus malformációk, valamint a neurofibromatosisban elért legfrissebb eredmények, terápiás modalitások is.

Kulcsszavak:

pigmentált naevus – melanoma malignum – vascularis malformációk – neurofibromatosis – Mitogén-aktivált protein kinázok – sirolimus

SUMMARY

As medical knowledge expands and targeted therapies emerge, there is newfound hope for treating congenital disorders and tumour-related syndromes that so far had been treated with surgeries, resulting temporary relief only. This article presents cutting-edge research and treatments for some of the most complex pediatric skin conditions.

We demonstrate the evolving treatment landscape for congenital melanocytic nevi and the latest therapeutic strategies for pediatric melanoma malignum. Additionally, the article shows the most recent therapeutic breakthroughs in addressing vascular, lymphatic malformations, and neurofibromatosis.

Key words:

nevus, pigmented – malignant melanoma – vascular malformations – neurofibromatosis – Mitogen-Activated Protein Kinase Kinases – sirolimus

Rövidítések jegyzéke:

AKT	protein kinase B
ALK	activin receptor-like kinase
AV	arteriovenous
AVM	arteriovenous malformation
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRBNS	Blue rubber bleb naevus szindróma
CA	choroidalis abnormalitások
CALM	café-au-lait macula
c-Met	cellular mesenchymal epithelial transition (hepatocyte growth factor receptor)
CK	Creatine Kinase
CLOVES	Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/skeletal and spinal syndrome

CM	capillary malformation
CM-AVM	capillary malformation-arteriovenous malformation
CMN	Congenitalis melanocytas naevus
cNF	cutan neurofibroma
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
ENG	endoglin
EPHB4	ephrin B4
ER	oestrogen receptor
ERK	extracellular signal-regulated kinases
FDA	Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Ügynökség)
GCMN	giant (óriási) congenitalis melanocytas naevus

GDP	guanosine-diphosphate
GNA11	G protein subunit alpha-11
GNA14	G protein subunit alpha-14
GNAQ	G protein subunit alpha q
GPCR	G-protein-coupled receptors
GSD	Gorham-Stout disease
GTP	guanosine-triphosphate
HER 2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HGF	hepatocyte growth factor
HHT	Hereditær Haemorrhagiás Teleangiectasia
IPL	Intense Puls Light
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
JMML	juvenilis myelomonocytás leukaemia
JXG	juvenilis xanthogranuloma
KHE	Kaposiform haemangioendothelioma
KIR	központi idegrendszer
KLA	kaposiform lymphangiomatosis
KM	Kasabach-Merritt jelenség
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KTS	Klippel-Trenaunay szindróma
LM	lymphatic malformation
LOF	loss of function (funkcióvesztéses mutáció)
LOH	loss of heterozygosity (heterozigóta állapot elvesztése)
MAP2K1	mitogen-activated protein kinase kinase 1
MAPK	mitogen-activated protein kinase 1
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase
MPNST	malignus perifériás ideghüvelytumor
mTOR	mammalian target of rapamycin
NF1	1-es típusú neurofibromatosis
NRAS	neuroblastoma viral-RAS (viralratsarcoma) Oncogene Homolog
OPG	optikus glioma
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1
PDGF	platelet-derived growth factor receptor
PDGF-B	platelet-derived growth factor subunit B
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PLC	phospholipase C
PN	plexiform neurofibroma
PR	partial response (részleges válasz/remisszió)
PROS	PIK3CA related overgrowth syndrome
PROX-1	Prospero homeobox protein 1
PS	Proteus szindróma
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RAS	rat sarcoma
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RTK	receptor tyrosine kinase
SADBE	squaric acid dibutyl ester
SD	stable disease (stabil betegség)
TGF	transforming growth factor
TIE2	angiopoietin-1 receptor
TEK	tyrosine kinase gén
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VM	venous malformation

A folyamatosan zajló kutatásoknak és klinikai vizsgálatoknak köszönhetően egyre jobban ismerjük a betegségek pontos genetikai hátterét és kialakulásának pathomechanizmusát, valamint folyamatosan jelennek meg újabb és újabb, innovatív terápiás lehetőségek. Ezek ismeretében hatékonyabban és célzottabban tudjuk kezelni betegeinket, illetve korábban gyógyíthatatlannak vélt kórképekben, komplex, több szervet érintő szindrómákban is kiemelkedő eredményeket tudunk elérni.

Ennek megfelelően az elmúlt években a gyermekbőrgyógyászati tudásunk számos területén történt fejlődés, előrelépés, a terápiás spektrum kiszélesedett, újabb kapukat nyitva a praktizáló orvosok előtt.

Áttekintő közleményünkben ritkábban előforduló, de jelentős kezelési kihívást jelentő betegségekkel foglalkozunk, különös hangsúlyt fektetve az aktuálisan elérhető terápiás stratégiákra és részletes bemutatásukra.

Congenitalis melanocytás naevusok (CMN)

A congenitalis melanocytás naevusok születéskor jelen levő vagy az első hetekben jelentkező, benignus pigmentált naevusok. A kis méretű CMN-ek incidenciája 1%, míg a 20 cm feletti CMN-ek előfordulása < 1:20 000 (1, 2).

Számos CMN klasszifikáció létezik, melyek közül a leggyakrabban használt a becsült felnőttkori méretet veszi figyelembe. Ez alapján kis (1,5 cm alatti), közepes (1,5-20 cm), nagy (20-40 cm) és óriás (40 cm feletti) CMN-ről beszélünk. CMN szindrómának akkor nevezzük, ha a multiplex CMN mellett egyéb extracutan érintettség is van (1). Ide tartozik a neurocutan érintettség, valamint az újabb irodalmi adatok alapján a karakterisztikus arc, endokrin eltérések is (1, 2, 3). CMN esetében a legsúlyosabb komplikációt a melanoma kialakulásán kívül a neurocutan melanosis jelenti, mely a leptomeninxen és/vagy az agy parenchymájában jelentkezik lokalizált vagy disszeminált formában, tünetmentesen vagy tüneteket okozva. A térfoglaló folyamat miatt szenzomotoros deficit, bél-, illetve húgyhólyag beidegzési zavar, valamint az agynyomás fokozódás miatt fejfájás, hányás, hangulatváltozás, fényérzékenység és hydrocephalus jelentkezhet. A tünetek általában az első két évben jelentkeznek, de enyhébb tünetek, mint például fejfájás vagy neuropszichiátriai érintettség, ritkán későbbi életkorban is megjelenhetnek, ezért az esetlegesen innen kiinduló melanoma diagnózisa általában csak előrehaladott állapotban kerül felismerésre. Az MR vizsgálat indikációja tekintetében nincs mindenhol egységesen alkalmazott protokoll. Jelenleg idegrendszeri tünetek jelentkezésekor, 40 cm feletti CMN esetén, illetve 20 darab satellita felett javasolt. Az MR vizsgálat elvégzését lehetőleg 4-6 hónapos korban javasolják, de legkésőbb 2 éves kor előtt, mert a myelinizáció után nehéz elkülöníteni a melanin szignált, bár az új technikákkal 6 hónap után is biztonsággal használható az MR vizsgálat (4). A Congenitalis melanocytás naevusok genetikai hátterét vizsgálva, *Salgado és munkatársai* 66 CMN-es páciensnél 55 esetben (77%) NRAS (Neuroblastoma viral-RAS Oncogene Homolog) mutációt találtak. A korábbi eredményekkel ellen-

tétben ebben a vizsgálatban BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutáció nagy és óriás méretű CMN-es esetekben volt pozitív, összesen 5 esetben (7,6%), ebből 2 betegnél neurocutan szindróma is fennállt (5). Néhány esetben sem BRAF, sem NRAS mutáció nem volt azonosítható (5). *Polubothu és mtsai.* 134 CMN-es beteg 156 naevusából vett mintából 68%-ban NRAS, 7%-ban BRAF mutációt igazolt, a maradék 25% vad típusú volt (1, 3). Ez a vizsgálat korrelálta a korábbi eredményekkel, mely szerint a nagy (20-40 cm átmérőjű) és óriás (40 cm feletti) CMN-ek esetében elsősorban NRAS mutáció a gyakoribb. BRAF fúziós mutáció főként a kifejezett viszketéssel járó, nodularis, kevesebb szőrt tartalmazó formáknál igazolódott (3).

Terápiás lehetőségek CMN-ben

Az évtizedekkel ezelőtt alkalmazott, CMN korai élet szakaszban történő részleges eltávolítása dermabrásióval vagy egyéb módszerrel a legfrissebb klinikai eredmények alapján a kezdeti kedvező klinikai eredmények ellenére sem javasolt. Mivel a CMN végső pigmentációja genetikailag meghatározott, és elsősorban a bőrszínnel van összefüggésben, repigmentáció jelentkezik, valamint a melanoma rizikója sem csökken. A beavatkozás során azonban kifejezett infekciónak, vérzésveszélynek és hegesezés lehetőségének van kitéve a pár hetes csecsemő (3, 4). A CMN-ek sebészi eltávolításáról az aktuális BVSZ számban részletesen beszámol a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet plasztikai sebésze, Dr. Mikóczy Máriaó, ezért erre jelen közleményünkben nem térünk ki.

Kiterjedt, jelentős szubjektív panaszokat okozó, pl. kifejezett viszketés, fájdalom, kompressziós tünetek, esetleg CMN szindrómával járó esetekben a tünetek enyhítését célzó terápiás modalitás felkutatására több klinikai kutatás zajlik. Egy 7 éves, összesen 4 CMN és neurológiai tünettel nem járó neurocutan melanosist miatt gondozott lánygyermek esetében a genetikai vizsgálatok BRAF, NRAS, PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) negativitást igazoltak. A hátra lokalizálódó, kiterjedt, vastag, kifejezett fájdalmat okozó nodularis képleteket miatt melanomában, nem kissejtes tüdőcarcinomában, illetve anaplasticus pajzsmirigy carcinomában alkalmazott trametinib, orális, szelektív MEK1/MEK2 (mitogen-activated protein kinase kinase) inhibitor alkalmaztak 0,5 mg/nap dózisban. A nodularis léziók ellapultak, a korábban fennálló kifejezett fájdalom, következményes alvászavar, irritabilitás már 1 hónap után jelentősen csökkent, majd a szubjektív panaszok 11 hónap után teljesen megszűntek, a CMN vastagsága MR felvételen jelentősen lecsökkent (6). Egy másik, multiplex CMN-es, leptomeningealis érintettséggel társuló 1 éves kisdéd esetében trametinib terápia mellett az epilepsziás rohamok csökkentek, a fejlődése megindult, az életminősége jelentősen javult, de 10 hét után a tünetek ismét progrediáltak (7).

A CMN-ek lokális terápiaja is számos kutatás tárgyát képezi. NRAS-mutáció által kiváltott GCMN-es (giant CMN) egér modelleken intralesionálisan és subcutan in-

jektált MEK inhibitorokkal (binimetinib, trametinib) és PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) inhibitorral (omipalisib) változó mértékű hypopigmentációt és melanocytaszám csökkenést értek el (8). A fenti egér modelleken és human GCMN xenograftokon helyileg alkalmazott SADBE (squaric acid dibutyl ester) a veleszületett immunrendszer stimulálása (macrophagok phagocytosis) révén egér modelleken a meglévő naevus sejteket és melanint eltüntetette, a melanoma kialakulását teljes mértékben megakadályozta, valamint a xenograftokon a human GCMN-ek regresszióját figyelték meg (8). Ezen eredményekre alapozva, a SADBE CMN-es embereken történő lokális alkalmazásának biztonságosságát és hatékonyságát vizsgáló study már tervben van. (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT04999631>).

Gyermekkori melanoma

A gyermekkori melanoma igen ritka, a gyermekkorban jelentkező tumorok kevesebb, mint 0,9%-a, bár 1975-óta folyamatos, lassú emelkedést mutat (9, 10). Az összes melanomás eset kevesebb, mint 1%-a jelentkezik gyermekeknél (10). Az irodalmi adatok alapján 60-70%-ban meglévő naevus talaján, 8%-ban extracutan lokalizációban alakul ki, illetve 14%-ban a primer melanoma lokalizációjára nem derül fény (9). A gyermekkorban jelentkező melanomának 3 fő típusa van: a spitzoid melanocytás tumorok, a serdülőknél jelentkező, felnőttekhez hasonló morfológiájú melanoma és a nagy/óriás CMN-ek talaján kialakuló melanoma (10).

A gyermekkorban kialakuló melanomának több ismert rizikófaktora van, többek között ide soroljuk a xeroderma pigmentosumot, egyes immundeficienciával járó kórképeket/immunszupprimált állapotokat, a Werner szindrómát, melanomára nézve pozitív családi anamnézist, illetve az óriás CMN-eket és a neurocutan melanosist (10).

Kis és közepes CMN-ek esetében nehéz megállapítani a pontos melanoma rizikót, de a legtöbb közlemény szerint 1% (0-5%) alatti (8, 9, 11). A melanoma a dermoepidermalis junctionból indul ki a CMN perifériáján, általában felnőtt korban, ezért a kis és közepes CMN-ek rutinszerű, preventív eltávolítása gyermekkorban nem javasolt (9). A melanoma dermatoszkópos jelei megegyeznek a nem CMN talaján kialakult melanoma képével. Nagy, óriási és multiplex CMN esetében a melanoma rizikó 10-15 % (0-31%), leggyakrabban a gerincoszlopot keresztező CMN, illetve multiplex szatelliták esetén alakul ki (1, 9, 12). A melanoma ezekben az esetekben 70%-ban már 10 éves kor alatt megjelenik, a CMN közepén, mélyen a dermisből vagy neurocutan melanosistól kiindulva. A felismerést tovább nehezíti a gyakori sötét szőrzet, valamint a nodularis képletek, ezért kiemelten fontos a teljes CMN áttapintása, melyre a szülő figyelmét is fel kell hívni. Előfordul mucosából kiinduló melanoma is, leggyakrabban a gastrointestinalis traktusból vagy a retroperitoneumból, illetve az esetek egy részében egyáltalán nem derül ki a primer tumor lokalizációja. A nehéz felismerés miatt a diagnózis felállításakor az esetek közel negyedében már multiplex

áttétek is jelen vannak, ennek megfelelően a prognózis is igen rossz. Ebben a csoportban a melanoma az esetek 1/3-ában a központi idegrendszerből (KIR) indul ki, ezért a CMN preventív eltávolítása nem javasolt (1). Multiplex CMN esetén, ha kezdetben is van eltérés az MR felvételen, 12% az esély melanoma kialakulására, míg negatív MR leletnél ez mindössze 1-2% (1,5).

A CMN-ekben további benignus és malignus tumorok is megjelenhetnek, melyek időnként a melanomától való elkülönítésben is nehézséget jelenthetnek. A jóindulatú képletek közé tartozik a haemangioma, a lipoma, a schwannoma, és a proliferatív csomók, mely utóbbi képletek az óriás CMN-ek akár 2,9-19%-ában kifejlődhetnek (1). A malignus tumorok közé elsősorban a rhabdomyosarcoma, a liposarcoma, a nem differenciált orsósejtes tumor, a malignus perifériás velőshüvely tumor és a neuroblastoma tartozik (11).

Melanoma terápiája gyermekkorban

A gyermekkori melanoma diagnosztikája és a staging vizsgálatok a felnőttekhez hasonló módon történnek. Lokalizált melanománál a felnőttekkel megegyező biztonsági szegéllyel történő sebészi excízió az elsőként választandó terápia, melyet 1 mm feletti tumorvastagságnál sentinel nyirokcsomó vizsgálat követ. Vékony (≤ 1 mm alatti) tumorvastagságnál ulceráció, $1/\text{mm}^2$ feletti mitotikus ráta és korai életkor esetén kell fontolóra venni a sentinel vizsgálatot. Pozitív nyirokcsomó esetén a blokkdiszekció a következő lépés, melynek prognosztikai és terápiás előnyeit egyesek megkérdőjelezzik (10).

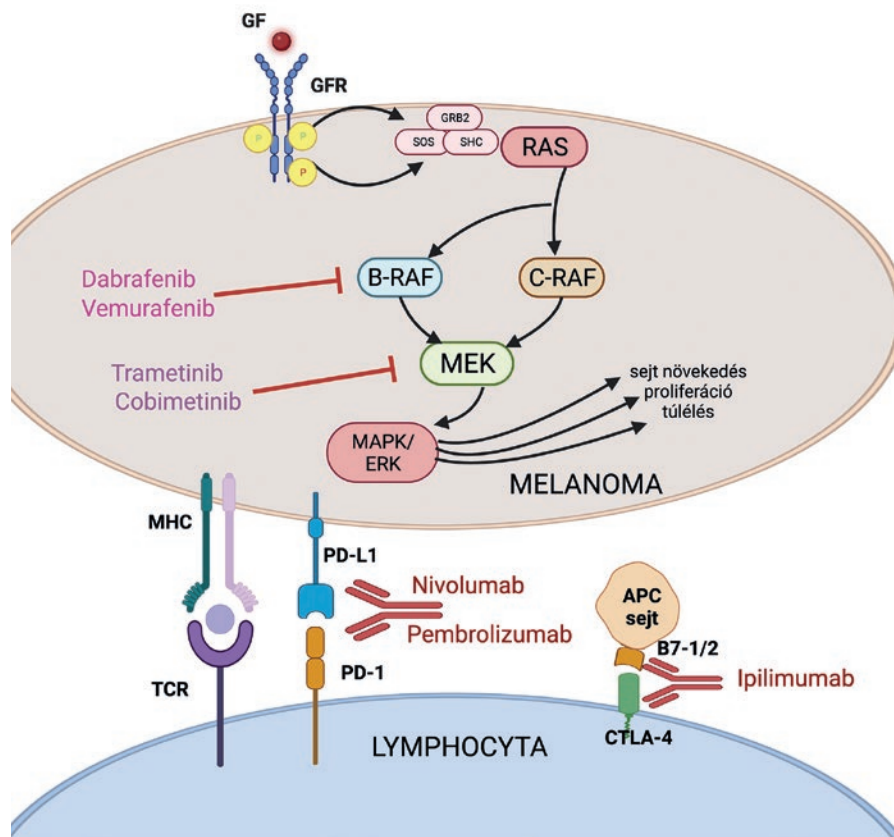
A gyermekkori melanoma további, szisztémás kezelése azonban jelentős kihívást jelent a klinikusok számára klinikai vizsgálatok, illetve tapasztalatok hiánya miatt. A nagy kockázatú primer cutan melanomás betegeknél megfontolandó a felnőttekhez hasonlóan az adjuváns kezelés immun checkpoint vagy BRAF inhibitorokkal, bár klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre ezek hatékonyságáról gyermekkorban (10). Metasztatikus, recurrens vagy progresszív melanománál szintén immunterápia vagy célzott terápia jön szóba (10, 13).

Az immunterápiás lehetőségek közül fázis II vizsgálat során CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) inhibitor ipilimumab terápiával kezelt serdülőket vizs-

gálva összességében ugyan nem értek el érdemi javulást, a vizsgálatot megszakították, de a 12 és 17 év közöttiekénél mérhető eredmények miatt az ipilimumab 2017 óta az FDA (Food and Drug Administration) által engedélyezett metasztatikus vagy irrezekábilis melanomás esetekben 12 év felett (1. ábra) (10, 14).

A PD-1 (programmed cell death protein 1) és PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) inhibitorokról több, nem csak melanoma indikációval végzett tapasztalat igazolja biztonságosságukat, azonban kevés sikeres terápiás közlemény áll rendelkezésünkre előrehaladott, gyermekkorban észlelt melanomás esetben (15). A pembrolizumab (PD-1 inhibitor) leginkább Hodgkin lymphomás esetekben volt hatékony (16). Biztonságosságuk miatt, 12 éves kor felett a pembrolizumab és a nivolumab is adható előrehaladott, irrezekábilis melanoma esetén (1. ábra) (13).

Kinstler és mtsai. 4 gyermekkori metasztatikus melanomás esetben elsőként, trametinib MEK1/MEK2 inhibitorral érdemi mellékhatás nélkül értek el mérhető javulást NRAS pozitív, központi idegrendszeri melanomás gyerekeknél. Az életminőségük és a melanoma által kiváltott tünetek átmenetileg jelentősen javultak (csökkentek a rohamok, irritabilitás, intracranialis nyomás, stb.), illetve a terápia az átlagos túlélést is megnövelte (4-9 hónap) (1). Bár végül mind a 4 eset progrediált, az eredmények biz-



1. ábra

A melanoma kialakulásának pathomechanizmusa és terápiás célpontjai: a dabrafenib és a vemurafenib szelektív BRAF inhibitorok, a cobimetinib és a trametinib szelektív MEK inhibitorok; az ipilimumab anti-CTLA-4, a nivolumab anti-PD-L1, a pembrolizumab anti-PD-1 monoklonális antitestek

tatóak, további klinikai vizsgálatok szükségesek a hatékonyabb terápia elérése céljából.

Aktuálisan zajló klinikai vizsgálatok történnek pembrolizumabbal (fázis I/II) melanómás és egyéb, PD-L1 pozitív gyermekkori tumorokban, illetve lymphómában, (<https://www.clinicaltrials.gov>; KEYNOTE-051, NCT02332668), valamint célzott terápiával gyermekkori tumorokban (<https://www.clinicaltrials.gov>; MATCH, NCT03155620)

Vascularis malformációk

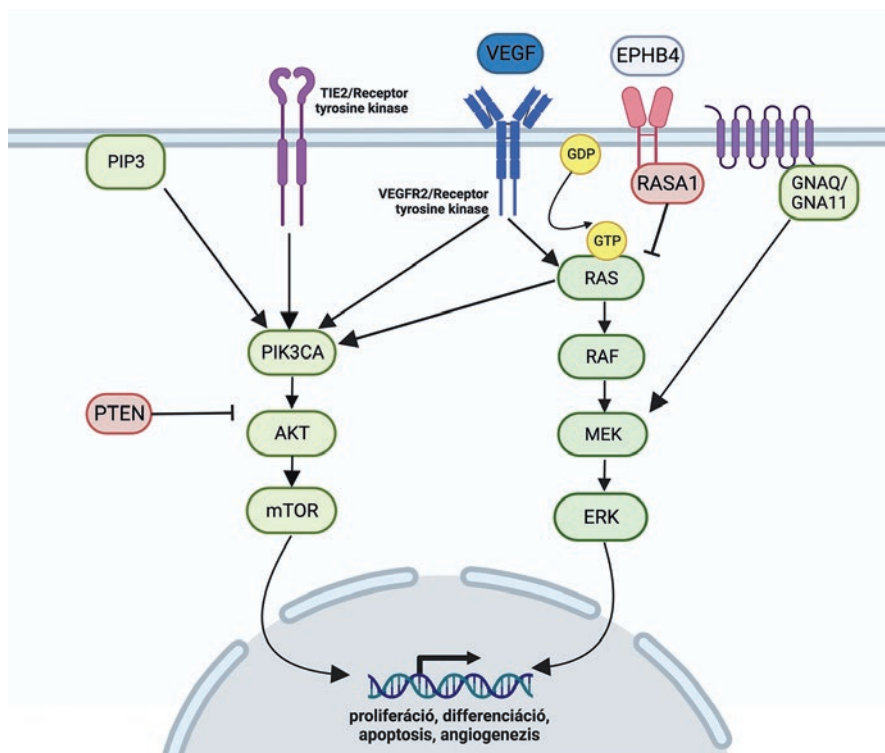
Az érfejlődési rendellenességek a klinikai tulajdonságaik és szövettani jellemzőik alapján vascularis malformációkra és vascularis tumorokra oszthatók fel. A vascularis malformációk a vascularis morphogenesis veleszületett hibáinak következményeként kialakuló abnormális vér- és/ vagy nyirokerekek hálózata gyenge endothelialis sejtproliferációval (17). A vascularis malformációk közé tartoznak a vénás, artériás, kapilláris, lymphaticus és kevert vascularis képletek. „Egyszerű”, „kombinált”, és „egyéb rendellenességgel társult” formái ismertek (17). Az artériás komponens megléte vagy hiánya alapján „gyors folyású” (fast-flow) és „lassú folyású” (slow-flow) malformációról beszélünk (17, 18). A vascularis tumorokat korábban haemangiómákra és egyéb vascularis tumorokra osztották, az új, 2018-as ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) klasszifikáció benignus, lokálisan agresszív vagy borderline és malignus tumorokat különböztet meg (17,19).

A vascularis malformációk definíció szerint veleszületettek és progressziót mutatnak, spontán nem regrediálnak, illetve az élet során novum malformációk is jelentkezhetnek (17, 19). Lehetnek lokalizáltak vagy jelentkezhetnek diffúzan. A kiterjedésnek és lokalizációnak megfelelően okozhatnak deformitást, fájdalmat és funkcionális károsodást (17).

A vascularis malformációk kialakulása az erek fejlődésének korai szakaszában történik, a háttérben egyre több gén mutációja kerül felfedezésre, egyre jobban ismerjük a kialakulásuk pontos pathomechanizmusát. Egy részük örökletes, másik részük szomatikus mutációk eredményeként alakul ki (17). Jelenleg 11 örökletes formát ismerünk, melyekben a csírvonal mutáción felül egy második, „second hit” mutáció is történik ugyanazon gén másik allélján, ezáltal a gén normál funkciója teljesen megszűnik („loss of

function” mutáció, LOF) (17). A sporadikus formák kialakulásának háttérében jelenleg csak egy szomatikus, funkciónyeres mutációt feltételezünk (17, 18, 19).

A vascularis malformációkhoz vezető szomatikus vagy mozaik mutációk a két fő jelátviteli útvonalból legalább az egyiket aktiválják: PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) / AKT (protein kinase B)/mTOR (mammalian target of rapamycin) útvonal elsősorban a „lassú folyású” (slow-flow) vénás és lymphaticus malformációk, valamint a segmentális túlnövekedéses („overgrowth”) szindrómák, míg a RAS (rat sarcoma)/RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)/MEK (mitogen-activated protein kinase kinase)/ERK (extracellular signal-regulated kinases) útvonal inkább a „gyors folyású” (fast-flow) arteriovenosus malformációk (AVM) kialakulásában vesznek részt, de gyakran mind a két útvonal érintett (17, 20). A vascularis malformációk pathogenezisében szerepet játszanak az angiopoietin/TIE2 (angiopoietin-1 receptor), HGF (hepatocyte growth factor)/c-Met (hepatocyte growth factor receptor), a VEGF (vascular endothelial growth factor) A/VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) 2, illetve a TGF (transforming growth factor) béta által közvetített jelátviteli útvonalak is (2. ábra) (19, 21). A G-protein kapcsolt receptorok („G-protein-coupled receptors, GPCR) jelátviteli molekulái (GNAQ/GNA14/GNA11 – G protein subunit



2. ábra

A vascularis malformációk kialakulásához vezető két fő jelátviteli útvonal: a dominánsan „lassú folyású” (slow-flow) malformációk háttérében lévő PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase)/AKT (protein kinase B)/mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli útvonal és a „gyors folyású” (fast-flow) arteriovenosus malformációk kialakulásában részt vevő RAS (rat sarcoma)/RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)/MEK (mitogen-activated protein kinase kinase)/ERK (extracellular signal-regulated kinases) útvonal

alfa Q/14/11) is gyakran involváltak egyes vascularis malformációk pathogenezisében (19).

Vascularis malformációk terápiaja

Korábban a vascularis malformációk kezelésére csak részleges, sokszor csak átmeneti javuláshoz vezető, sok szövődémmel járó kezelési módszerek álltak rendelkezésünkre, pl. a scleroterápia, embolizáció, sebészi excízió, lézer kezelés (19). A nagy méretű, kiterjedt, krónikus fájdalmat, csökkent életminőséget és egyéb panaszokat okozó malformációk esetén egyre nagyobb az igény a szisztémás kezelésre, melyhez a háttérben álló genetikai eltérések, valamint a vascularis malformációk kialakulásában szerepet játszó jelátviteli útvonalak pontos ismerete szükséges. Az említett jelátviteli útvonalak azonosak a tumorigenesisben is szerepet játszó útvonalakkal, ezért a különféle tumorokban adott, célzott terápiás lehetőségek egyre nagyobb teret kapnak a vascularis malformációk kezelésében is (19).

PI3K/AKT/mTOR útvonal

A PI3K/AKT/mTOR útvonal fiziológiásan az endothel sejtek felszínén található, TEK gén által kódolt TIE2 tyrosine kináz receptorhoz vagy az EGF (epidermal growth factor) EGFR-hoz (epidermal growth factor receptor) történő kötődése után aktiválódik és endothelialis sejtproliferációhoz vezet (17, 19). Az útvonal legfontosabb, negatív szabályozója a PTEN (phosphatase and tensin homolog) tumor szuppresszor (2. ábra) (19).

Az vascularis malformációk kialakulásának háttérben túlnyomó többségében a TEK (60%) vagy a PIK3CA (20%) gén funkcionyeréses mutációja áll (17). Az útvonal túlműködése dominánsan a „lassú folyású” vénás, lymphaticus malformációk és túlnövekedéses szindrómák (pl. Klippel-Trenaunay syndrome (KTS)) háttérben mutatható ki, de néhány AV malformációval járó szindrómában is (pl. PTEN hamartoma tumor szindróma, hereditár haemorrhagias teleangiectasia) fokozottan aktiválódik (17, 19).

Lassú folyású malformációk (vénás, lymphatikus és kevert malformációk, túlnövekedéses szindrómák)

A lassú folyású malformációk közé tartoznak a bőrön és mucosán található puha, összenyomható, kék lézióként jelentkező vénás malformációk. Legtöbbször az endothel sejtek felszínén lévő TIE2 tyrosin kináz receptort kódoló TEK gén szomatikus, funkcionyeréses mutációja révén, sporadikusan jelentkeznek (18). Az angiopietin 1 bekötésével a PIK3CA/AKT/mTOR útvonal túlaktiválódik és endothelialis túlzott proliferációhoz vezet (18, 19). Az unifokális és multifokális VM-k és a blue rubber bleb nevus szindróma (BRBNS) háttérben szomatikus TIE2 mutáció áll, míg az autoszomális domináns öröklésmentes mutató cutaneo-mucosalis VM-k esetében a csírasejtes TIE2 mutáción felül egy szomatikus second-hit TEK mutáció is

jelen van. A VM-k kisebb részénél (20%) a PIK3CA szomatikus mutációja áll a háttérben (18).

A szintén lassú folyású vascularis malformációkhoz tartozó lymphatikus anomáliák közé tartoznak a lymphatikus malformációk (microcystás és macrocystás) és a lymphoedema is. A lymphatikus malformációk lehetnek lokalizáltak vagy jelentkezhetnek szindróma, pl. PROS (PIK3CA related overgrowth syndrome) részjelenségeként (19). A lymphatikus malformációk lehetnek perifériásak vagy centrálisak, mely utóbbihoz a szövődémményes kórképek tartoznak. Ilyenek a generalizált lymphatikus anomáliák, a Gorham-Stout betegség (GSD), a kaposiform lymphangiomas (KLA) és a centralis nyirokér betegségek (18). Társulhatnak primer lymphoedemával, mely háttérben már 30 feletti génmutáció ismert (18, 19). A nyirokerek fejlődése során fiziológiás esetben a differenciációt a PROX1 (Prospero homeobox protein 1) gén indítja be és a VEGF útvonal tartja fenn (18). A nyirokképletek kialakulásában a PIK3/AKT/mTOR, illetve a RAS/MAPK/ERK jelátviteli útvonal is részt vesz (18).

A lassú folyású vascularis malformációk közé tartozó, PIK3CA mutációjával járó, túlnövekedéses szindrómák közül néhány, illetve az AKT gén szomatikus mutációja által kiváltott Proteus szindróma a későbbiekben kerül ismertetésre.

A lassú folyású malformációk kezelés nélkül súlyos, akár életveszélyes szövődémményekhez vezethetnek. Vérzés, koagulopathia, thrombosis, a lokalizációtól függően krónikus fájdalom, neurológiai tünetek, torzító és funkcióbeli eltérések alakulhatnak ki (18). Az eddig elérhető szupportív és sebészi, esetleg lézeres/scleroterápiás, limitált kezelési lehetőségek mellett a szisztémás kezelésre egyre nagyobb az igény.

Lassú folyású malformációk terápiaja

mTOR inhibitor – sirolimus (rapamycin)

Az első vascularis malformációkban alkalmazott célzott terápiás készítmény, a sirolimus direkt mTOR inhibitor, a PI3K/AKT/mTOR útvonal gátlása révén antiangiogén és citosztikus hatást fejt ki (3. ábra). Korábban immunszuppresszívumként alkalmazták vesetranszplantáció után a kilöködés megelőzésére, majd tumorelles hatása miatt számos malignus tumor kezelésére használták (17). Vascularis malformációkban sirolimus kezeléssel elért első sikerekről 2011-ben számoltak be egy Kasabach-Merritt jelenséggel szövődött Kaposiform haemangioendothelioma, egy kapillaris-lymphatikus VM és 4 diffúz microcystás LM (lymphatic malformation) esetében (22). Azóta számos alkalommal jelent meg közlemény vascularis malformációkban sirolimussal elért jó terápiás eredményekről.

Holm és munkatársai retrospektív vizsgálata során 13 fej-nyaki lokalizációjú, életet veszélyeztető lymphatikus malformáció miatt tracheostomára szoruló páciens sirolimus kezeléséről számoltak be, ahol 10 esetben sirolimus terápia mellett a tracheostoma eltávolítható volt. A páciens

seknél átlagosan 18 hónapig (8 hónap – 5,6 év) folytatták a terápiát. Az enyhe mellékhatások gyakoriak voltak, súlyosabb mellékhatásról azonban csak egy esetben számoltak be, ahol a katéter bemeneti helyénél ulceráció és necrosis jelentkezett (23).

Adams és mtsai. 61 fős vizsgálata során komplett, szövődmenyes (koagulopathia, krónikus fájdalom, recurrens cellulitis, kifelégyesedés, visceralis és/vagy kardialis diszfunkció) vascularis malformációs esetekben alkalmazott sirolimus kezeléssel 12 hónap után 85%-ban értek el részleges javulást, komplett remissziót azonban egyetlen betegnél sem észleltek, valamint 15%-ban hatástalan volt a kezelés (24).

A legtöbb study alapján a sirolimus kezdeti dózisa felnőtteknél 2 mg naponta, gyerekeknél 0.8 mg/m² napi kétszer, de a pontos dózist a sirolimus vérben mért koncentrációjához igazítják, ami a legtöbb retrospektív vizsgálatban 5–15 ng/ml, a prospektív vizsgálatokban pedig inkább 10–15 ng/ml (17).

A vascularis malformációknál alkalmazott sirolimus kezelést a betegek jól tolerálták, és csak enyhe, jól kezelhető mellékhatások jelentkeztek, mint pl. fejfájás, gyengeség, bőrtünetek, mucositis, szájnyálkahártya fekélyek, hányinger, hasmenés, influenza-szerű tünetek, illetve egy-egy esetben a kezelés alatt lymphoma, illetve lymphangiosarcoma jelentkezett, melyek sirolimussal való összefüggése kérdéses (17). Interstitialis pneumonia és Pneumocystis carinii pneumonia, a sirolimus ismert, de ritka mellékhatásai, nem jelentkeztek.

A cikk megírásáig 40 feletti, a sirolimus lokális és szisztémás alkalmazását vizsgáló study zajlott vascularis malformációk esetében. Ezek közül a legnagyobb és legismertebb, prospektív, 2016 óta jelenleg is zajló VASE study, (Fázis III. Multicentrikus study) tervezetten 250 főnél, a sirolimus hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálja standard kezelésre refrakter komplex, lassú folyású vascularis malformációkban (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT02638389>).

A sirolimus lokális alkalmazása szintén kutatás tárgya, 23 fős vizsgálat során súlyosabb mellékhatás nélkül 86%-nál csökkentette a vascularis malformáció méretét és a betegek 90%-ánál a nyirokcsorgást (25). Multicentrikus, randomizált vizsgálat (TOPGUN) zajlik jelenleg is lokális sirolimus készítménnyel, nyelvre lokalizált microcystás lymphatikus malformációk kezelésére (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT04128722>).

Összességében az eddigi study-k alapján elmondható, hogy a sirolimus tisztán lymphatikus malformációk esetében a leghatékonyabb, elhagyás után azonban gyakori a recidiva. AV malformációkban és túlnövekedéses szindrómákban csekély javulást értek el, lymphoedemában és központi nyirokutakat érintő malformációknál hatástalan volt (23).

mTOR inhibitor – everolimus

Az everolimus mTOR inhibitor, sirolimus derivátum, a sirolimushoz képest metabolikusan stabilabb, de rövi-

debb ideje elérhető készítmény, ezért egyelőre kevesebb adat áll rendelkezésünkre az everolimus terápiáról vascularis malformációk esetében. Sikeres everolimussal történt kezelésről beszámoltak már Kaposiform haemangioendothelioma, kevert vascularis malformáció és lymphoedema esetében is, azonban további vizsgálatok szükségesek a pontos hatékonyságának megállapításához (17). Lokális alkalmazása szintén vizsgálat alatt áll, sclerosis tuberosában angiofibromákra sikerrel alkalmazzák (26).

PIK3CA inhibitor – alpelisib (BYL719, Piqray®)

A célzott PIK3CA inhibitorokat elsősorban a PROS („PIK3CA-related overgrowth syndromes”), azaz a PIK3CA génhez kapcsolódó túlnövekedéses szindrómák esetében vizsgálták. A PROS csoportba tartozik a PIK3CA gén szomatikus, mozaik, funkcionyeréses mutációjával kiváltott CLOVES szindróma („Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/skeletal and spinal syndrome”, congenitalis lipomatosus túlbujánzással, vascularis malformációval, scoliosissal/csontváz és gerinceltéréssel járó szindróma) is.

Az alpelisib (BYL719, Piqray®) orális, szelektív PIK3CA inhibitor az FDA által engedélyezett, ER (Estrogen Receptor) pozitív, HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negatív, PIK3CA pozitív emlőtumorokban használt készítmény. PROS/CLOVES egér modelleket vizsgálva az alpelisib kezelés a szervi diszfunkció kialakulását megelőzte, illetve a kialakult funkcióbeli károsodást csökkentette (27). Ezen eredmények alapján 19 PROS-s beteget (köztük 8 CLOVES szindrómás beteget) kezeltek alpelisibbel. A betegség okozta tünetek minden esetben javultak, a vascularis tumorok mérete, a haemihypertrophia és a scoliosis mértéke csökkent, a pangásos szívelégtelenség javult. Súlyos mellékhatást nem figyeltek meg, két esetben tranzienst hyperglykaemia, illetve az első héten 3 esetben spontán gyógyuló szájnyálkahártya ulceráció jelentkezett (19, 27).

Egy későbbi, 57 súlyos vagy életveszélyes PROS-s beteget vizsgáló study során az alpelisibbel elért jó terápiás eredmények (tartós, 20% feletti target lézió méretbeli csökkenés) és jól tolerálható mellékhatásprofil miatt 2022-ben az FDA engedélyezte az alpelisib (Vijoice®) alkalmazását 2 év feletti, súlyos, szisztémás terápiát igénylő PROS-s betegekben. (Novartis, <https://www.clinicaltrials.gov; NCT04085653, NCT04589650>) (18,28).

Lokális PIK3CA inhibitor készítmény szintén fejlesztés alatt áll, amely felszínesebb léziók esetén hasznos lehet és kevesebb mellékhatással jár (17,18). Vénás malformációkban az alpelisib hatékonysága eddig nem bizonyított (19).

Az alpelisibhez hasonló taselisib, szelektív PIK3CA inhibitor szintén vizsgálták 19 PROS-s (Klippel-Trenaunay és CLOVES szindrómás) betegnél, mely 76,4%-ban javuláshoz vezetett, de súlyos mellékhatások (enteritis, pachymeningitis) miatt a biztonságossági vizsgálati fázisban leállították az alkalmazását (29).

AKT1 inhibitor – miransertib (ARQ092)

A miransertib egy nagyon szelektív, orális AKT inhibitor, mely az mTOR inhibitoroknál erősebb antiproliferatív hatással rendelkezik, de kevésbé citotoxikus (19, 20, 30). Elsősorban malignus folyamatokban, illetve túlnövekedéses szindrómákban, azon belül főként Proteus szindrómában (PS) vizsgálják a hatékonyságát.

A Proteus szindróma egy igen ritka, progresszív, aszimmetrikus, szegmentális területek túlnövekedésével járó betegség, mely gyakran jár vascularis malformációkkal (vénás, kapillaris és lymphatikus). A PS hátterében az onkogen AKT1 szomatikus, gain-of-function mutációja áll (20). A betegség magas mortalitású és morbiditású a fokozott tumorizáló és a progresszív túlnövekedés által okozott szövödmények miatt (20).

Leoni és mtsai. egy 17 éves, Proteus szindrómás lánygyermek esetét ismertették, akinél low grade serosus ovarium carcinoma miatt bilaterális salpingoophorectomia és hysterectomia történt, majd 20 hónap múlva recidiva jelentkező ascitissel és parciális vena portae thrombosisal, mely utóbbi a chemo-, ill. hormonterápiát kontraindikálta. További sebészeti beavatkozás az alapbetegség miatti, korábban történt rekonstrukciós műtétek miatt nem volt kivitelezhető. Genetikai vizsgálat mind a két lézió esetében ugyanazt az AKT1 p.Glu17Lys mutációt igazolta, ezért miransertib (ARQ092) kezelés indult. 22 hónap után az ovarium tumor komplett remisszióba került, valamint a Proteus szindróma miatti csökkent életminőség, fájdalom és mozgáskorlátozottság is jelentős javulást mutatott. A kezelés alatt csak enyhe, tranzienst mellékhatások jelentkeztek (grade 1 exanthema, hányinger, grade 1-2 májenzim- és vércukor emelkedés) (20).

Forde és mtsai. egy CLOVES-s és egy facialis infiltráló lipomatosis és hemimegalencephalopathiás gyermek esetében alkalmaztak miransertibet, az első esetben markánsabb, a második esetben enyhébb klinikai javulást eredményezve. A terápia bár biztonságos volt, az elért eredmények nem voltak tartósak, ezért 22-28 hónap után felfüggesztésre került (31).

PROS és PS betegeknek a miransertib biztonságosságát és tolerálhatóságát vizsgáló MOSAIC FÁZIS I/II study 2022. tavaszán zárult le, melynek eredménye még nem került publikálásra (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT03094832>).

RAS/MAPK/ERK útvonal

A RAS/MAPK/ERK útvonalat „proliferációs útvonalnak” is hívják, mert fontos szerepe van a sejtciklus-szabályozás, sejtproliferáció, differenciáció, migráció, apoptózis és a stressz válasz folyamataiban. Növekedési faktorok, citokinek és G protein kapcsolt receptor ligandok aktiválják: a GNAQ család (GNAQ, GNA11 és GNA14) által kódolt G α (guanin nukleotid-kötő fehérje alegység alfa) alegység a G β és G γ alegységekkel kapcsolódva a GDP-t GTP-re cserélve aktiválják a RAS-t, beindítva ezáltal az RAS/Raf/MEK/ERK útvonalat (2. ábra) (17, 19). Az útvonal fehér-

jéit kódoló gének mutációi gyors folyású AV malformációk, congenitalis haemangioma, Kaposiform haemangioendothelioma (KHE), congenitalis tufted angioma, illetve pyogén granuloma kialakulásához vezethetnek. A GNAQ szomatikus, aktiváló mutációi izolált kapillaris malformációk és Sturge-Weber szindróma hátterében voltak kimutathatóak. A RAS/MAPK/ERK útvonal aktivációja vezet az úgynevezett RASopathiák, pl. neurofibromatosis kialakulásához is, melyet a későbbiekben részletezünk (17).

Gyors folyású vascularis malformációk (Arteriovenosus malformációk)

Az AVM artériák és vénák közötti abnormális összeköttetésből álló, „gyors folyású” vascularis lézió, közbeeső kapilláris hálózat nélkül. A legtöbb AVM gyermekkorban, illetve serdülőkorban jelentkezik és az élet során folyamatosan progrediál. Klinikailag meleg tapintatú, fájdalmas, pulzáló, esetenként kifehélyesedő lézióként jelentkezik (17). A familiaris gyors folyású vascularis malformációk közé tartozik a hereditár haemorrhagiás teleangiectasia (HHT, Osler-Weber-Rendu szindróma) és a kapillaris malformáció-arteriovenosus malformációs szindróma (CM-AVM) (18).

Az AVM a legagresszívabb vascularis malformáció, kezelés nélkül az AV shunt szöveti ischaemiához, necrosishoz, vérzéshez, deformitáshoz, funkcióbeli károsodáshoz vagy akár kardialis dekompenzációhoz vezethet (19, 32, 33, 34). Az embolizációval és a sebészi eltávolítással átmeneti javulást lehet elérni, de gyakori a recidíva, ezért nagy az igény a szisztémás kezelésre (32). Az extracranialis AV malformációk hátterében leggyakrabban MAP2K1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1) mutációt, illetve KRAS, BRAF mutációkat találtak, ami a célzott terápiás modalitások klinikai teszteléséhez vezetett (19, 21, 32, 33).

*Gyors folyású vascularis malformációk terápiaja**MEK inhibitor – trametinib*

Lekwuttikarn és mtsai. egy 11 éves, congenitalis, 3 éves kora óta folyamatosan progrediáló arteriovenosus malformációval, kezdetben szisztémás sirolimussal hatástalanul kezelt lánybeteg esetében érték el a MEK1/MEK2 inhibitor trametinibbel jó eredményeket. A háti lokalizációjú, 17x12 cm-es AVM meleg tapintatú, gyors progressziójú volt, mely a 8 hónapos sirolimus terápia mellett javulást nem mutatott. A genetikai vizsgálat szomatikus MAP2K1 c.169_183del (p.Lys57_Gly61del) in-frame deléciókat igazolt. A sirolimus elhagyása után trametinib indult 1x0,5 mg, majd 2x0,5 mg napi dózisban, mely mellett már egy hónap után csökkent a tumor mérete, meleg tapintata, és a színe is kivilágosodott. 6 hónap után az MRI felvételen szignifikáns tumor volumen- és érátmérő csökkenés ábrázolódott. A cikk közzétételéig benzoyl peroxide és adapalene tartalmú készítményekkel jól karbantartható enyhe acnén kívül egyéb mellékhatás nem jelentkezett (32).

Edwards és mtsai. egy Cobb szindrómás betegnél (más néven gerincvelői arteriovenózus metamerikus szindróma, ritka rendellenesség, melyben a vascularis malformáció érintheti a gerincvelőt, lágyrészeket és a bőrt), akinél KRAS mutáció igazolódott, sikertelen embolizáció és sirolimus terápia után, szintén trametinib MEK inhibitor kezeléssel értek el jelentős javulást. 6 hónap után fázis-kontraszt MR angiográfiás vizsgálattal a véráramlás jelentősen lecsökkent, az artériás befolyás (inflow) több, mint 75%-al csökkent. A malformáció színe kivilágosodott, a gyermek életminősége jelentősen javult, a korábbi spinális bevérzések, a koagulációs zavarok nem ismétlődtek a terápia alatt. Mellékhatásként enyhe paronychia, stomatitis, és acneiform dermatitis jelentkezett, melyek nem igényeltek dóziscsökkentést (34).

Jelenleg egy fázis II európai, TRAMAV nevű study zajlik súlyos extracranialis AVM-ben adott trametinib biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálva (18) (EudraCT: 2019-003573-26).

Thalidomid

A thalidomid potens immunszuppresszív és antiangiogen hatású készítmény, melyet eredetileg gyulladáscsökkentő kórképekben és különféle tumoros megbetegedésekben használnak. Az arteriovenosus malformációkkal és teleangiectasiákkal járó hereditár haemorrhagiás teleangiectasiában (HHT) szintén ismert hatékonysága. A HHT egy autoszomalisan domináns módon öröklődő, a nehezen kontrollálható recurrens epistaxis vagy gastrointestinalis vérzés miatt vashiányos anaemiával és gyakran szívelégtelenséggel járó betegség. Kialakulásában elsősorban az endoglin (ENG) vagy az activin receptor-like kinase (ALK) funkcióvesztéses mutációja áll. A HHT-s betegek szérumában és nasalis mucosa sejtjeiben magasabb VEGF koncentráció mérhető (18).

HHT egérmodellekben (ENG knockout) a thalidomid stimulálta az érfal regenerációját az endothelsejtek PDGF-B expressziójának fokozása révén. Cerebrális AVM-s egérmodellekben a thalidomid szintén fokozta a PDGF szintet, csökkentve ezáltal a vérzést és fokozva az érfalak gyógyulását (19, 35).

Ezen kutatási eredményekre alapozva, prospektív, 18 beteget vizsgáló studyban a súlyos, izolált AVM-ben thalidomid kezelés mellett a krónikus fájdalom, vérzés és ulceráció jelentős csökkenését figyelték meg. Arteriográfiás vizsgálattal az erezettség

csökkent, illetve a 3 szívelégtelen beteg kardiális panaszja teljesen megszűnt. Egy beteg, aki korábban sebészi beavatkozáson is átesett, majd recidíva jelentkezett, radiológiailag teljesen meggyógyult, és 8 év után is tünetmentes volt (36). A súlyosabb mellékhatások, mint az erythroderma és asthenia dózisdependensen jelentkeztek, kis dózisban csak enyhe mellékhatásokat észleltek (36).

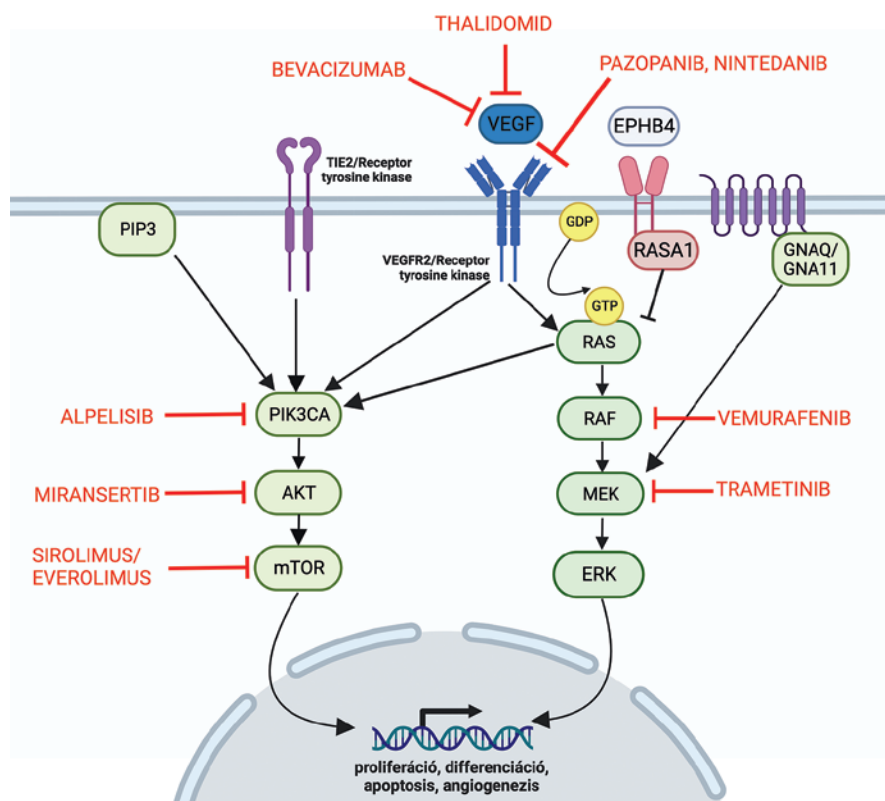
Felmerült a különféle útvonalakat gátló készítmények kombinációs terápiai lehetősége is, pl. MEK inhibitor trametinib és anti-angiogén thalidomid együttes adása, mely csökkenthetné a rezisztencia kialakulását, illetve a terápiai eredményhez elegendő alacsonyabb dózis kevesebb mellékhatással járna, azonban ezek klinikai vizsgálata még kezdeti stádiumban van (18).

VEGF-A/VEGFR2 útvonal – bevacizumab

A bevacizumab egy monoclonális antitest, mely megakadályozza a VEGF receptorához való kötődését, ezáltal potens antiangiogen hatást fejt ki (3. ábra).

Számos sikeres közlemény jelent meg hereditár haemorrhagiás teleangiectasiában (HHT) recurrens epistaxis, valamint pulmonalis, hepaticus és intestinalis AVM kezelésében. Egérmodellekben a lézióban csökkentette a VEGF szintet és az érsűrűséget, valamint csökkent a dysplasia index (18) (<https://www.clinicaltrials.gov>; NCT03227263).

Izolált AVM-ben, illetve az intramuscularis alkalmazásának tekintetében még további vizsgálatok szükségesek.



3. ábra

A vascularis malformációk terápiai célpontjai: RAS/RAF/MEK/ERK és PI3K/AKT/mTOR útvonalak, valamint VEGF és tyrosin kináz receptor gátlók

Intravénás, lokális és submucosalis alkalmazása hatástalan (17, 19).

Tyroszin kináz inhibitorok – nintedanib, pazopanib

A pazopanib és nintedanib nevű tyrozinkináz receptorok, többek között VEGF receptort gátló hatásuk révén, szintén biztató eredményt mutattak HHT-s betegek kontrollálhatatlan vérzésének terápiájában (3. ábra) (17, 37), ezért biztonságosságuk és hatásosságuk vizsgálatára a közeljövőben további klinikai vizsgálatot terveznek (<https://www.clinicaltrials.gov>; NCT03850730, NCT03850964).

Vascularis tumorok

A vascularis tumorok közül a benignus csoport leggyakoribb képviselői az infantilis és congenitalis haemangiómák. Ide tartoznak számos egyéb kórkép mellett a tufted angiómák és a pyogén granulómák is. A malignus csoportba elsősorban az angiosarcoma és az epithelioid haemangioendothelioma tartozik. Az intermedier/borderline csoport tagja számos haemangioendothelioma típus és a Kaposi sarcoma is. Ezek részletes ismertetése meghaladja jelen cikk terjedelmét, ezért csak a Kaposiform haemangioendotheliomára (KHE) tér ki, mely egy ritka, intermedier, de lokálisan agresszív, magas mortalitású és morbiditású vascularis tumor. A kialakulásához abnormális angiogenesis és lymphangiogenesis vezet, de a pontos genetikai háttere ismeretlen. Néhány esetben GNA14 és GNAQ gének szomatikus mutációja igazolódott (38).

A tufted angiómákhoz hasonlóan szövődhet életveszélyes thrombocytopeniával és konzumpciós koagulopathiával (Kasabach-Merritt jelenség, KM), illetve az agresszív növekedés miatt lokális torzító, kompressziós és funkcióbeli károsodáshoz vezethet (38).

A diagnózis felállításában a klinikai képen felül UH, MRI és szövettani vizsgálat segíthet, de a biopszia nem minden esetben kivitelezhető.

A KHE kezelése egyelőre nem megoldott, a súlyos eseteket eddig kemoterápiával (vincristine), kortikoszteroiddal, sebészi vagy embolizációs technikával kezelték. Propranolol és interferon-alfa kezelést szintén több esetben alkalmaztak, azonban ezek tényleges hatása kérdéses (38). Az elmúlt években sirolimus (rapamycin) készítménnyel értek el részleges javulást több szövödményes esetben. *Li és mtsai.* egy congenitalis Kasabach-Merritt fenomennal szövődött KHE esetében értek el markáns javulást 2 hónapos korban indított szteroid és rapamycin együttes adása mellett. A prednisonolt 1 hónap után fokozatosan elhagyták, a sirolimus 24 hónap után került elhagyásra, melyek mellett a thrombocytaszám normalizálódott, a KHE csaknem teljesen regrediált (38). A sirolimus monoterápiában általában nem elegendő a súlyos KM jelenséggel szövődött esetekben, ezért kortikoszteroiddal történő rövid együttes adását javasolják (38). Superficialis esetekben a sirolimus, illetve a tacrolimus napi kétszeri lokális alkalmazása is javíthat a klinikai tüneteken (38).

Neurofibromatosis

Az 1-es típusú neurofibromatosis (NF1), von Recklinghausen-betegség egy autoszomális domináns módon öröklődő, 1/2500-3000 előfordulású neurocutan betegség (39, 40, 41, 42). A betegség az életkor előrehaladtával teljes penetrációt mutat, a betegek 50%-ánál 1 éves korig, 97%-ánál 8 éves korig jelentkeznek a jellegzetes klinikai tünetek. Az NF1 diagnózis felállításához a 2021-ben megújított, 1987-ben felállított diagnosztikus kritériumok közül kettőnek kell teljesülnie. A kritériumok közé tartozik a 6 vagy több café-au-lait macula (CALM, ≥ 5 mm prepubertáskorú egyéneknél); axillaris vagy inguinalis freckling; 2 vagy több neurofibroma vagy egy plexiform neurofibroma (PN); opticus glioma; 2 vagy több Lisch-csomó vagy choroidalis eltérés; jellegzetes csontlaesio (pl. sphenoidalis displasia, a tibia anterolateralis deformációja vagy egy csöves csont pseudoarthrosis) és heterozigóta patogén NF1-variáns 50%-os jelenléte normál szövetben (39, 41, 42). NF1-el diagnosztizált szülő esetén a diagnózis felállításához elég egy kritérium jelenléte (41). A naevus anaemicus, a pseudoatrophiás macula, a glomus tumor, a scoliosis és a juvenilis xanthogranuloma szintén gyakoribb az NF1-es betegeknél (39, 40, 41). Neurofibromatosisban a fő komplikációt a folyamatosan progrediáló, NF1-es betegek 30-50%-ánál jelentkező plexiform neurofibroma (PN) és az opticus glioma, valamint a másodlagos tumorok kialakulása jelenti (43, 44).

A diffúz PN-k általában congenitalisan vagy a korai gyermekkorban megjelennek, míg a mély göcs PN-k későbbi életkorban okoznak tüneteket, így később kerülnek felfedezésre (40, 41, 43). A daganattömeg mérete és súlyossága az életkor előrehaladtával folyamatosan progrediál, gyakran az érintett terület torzulását és funkciójának károsodását, esetleg fájdalmat okozva (39,40,41). A kiemeltet akár halálos is lehet az életfontosságú struktúrák kompressziója vagy a PN malignus perifériás ideghüvely tumorrá alakulása miatt, mely utóbbira az élethossz rizikó 8-13%, ezért elengedhetetlen az NF1-es betegek szoros multidiszciplináris követése (40, 43).

A neurofibromatosis terápiaja

Az NF1 hyperpigmentált lézióinak halványításáról kevés klinikai adatt áll rendelkezésre, elsősorban kojic sav, lokális D vitamin, rádiófrekvenciás kezelés, villanófény (IPL), illetve lézeres terápia alkalmazható (39). Kiseb, kifejezett panaszokat okozó cutan és subcutan neurofibromák esetében szén-dioxid lézer vagy elektrokauterizáció, illetve sebészi shave vagy in toto excisio merülhet fel (39, 41).

Az életminőséget jelentősen befolyásoló, fájdalmat, vitalis szerv kompresszióját, torzítást, funkcionális korlátozást okozó plexiform neurofibromák kezelése azonban régóta megoldatlan kihívás. Korábban csak sebészi úton lehetett kezelni, ami számos beavatkozással, részleges eredménnyel és gyakori recidívával járt, de a gyorsan fejlődő orvostudománynak köszönhetően a közelmúltban új terápiás és megelőző lehetőségek, köztük számos célzott

kezelés vált elérhetővé. Amennyiben neurológiai diszfunkció, fájdalom, légúti akadály, jelentős torzulás, ortopédiai eltérés van, illetve biopszia szükségessége vagy premalignus/malignus állapot kizárása a cél, lehetőség szerint továbbra is sebészi beavatkozás szükséges (45). Amennyiben ez kivitelezhetetlen, szisztémás, célzott kezelés jön szóba (45).

Az NF1 kialakulásáért felelős, 17q11.2 kromoszómaregióban kódolt NF1 gén a neurofibromin nevű tumorszuppresszor fehérjét kódolja, ami fontos szerepet játszik a sejtproliferációban és túlélésben részt vevő, RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonalak szabályozásában (41, 45). A neurofibromin inaktiválja a RAS fehérjét, gátolva ezáltal a leszálló útvonalakat (4. ábra) (46). Az NF1-es betegeknél a csökkent működésű vagy funkcióvesztett neurofibromin nem tudja gátolni a RAS-GTP útvonalakat, ami kontrollálatlan proliferációt eredményez. Emellett az NF1-es betegeknél az mTOR útvonal túlműködik, ami további malignus átalakuláshoz vezethet (4. ábra) (41, 46).

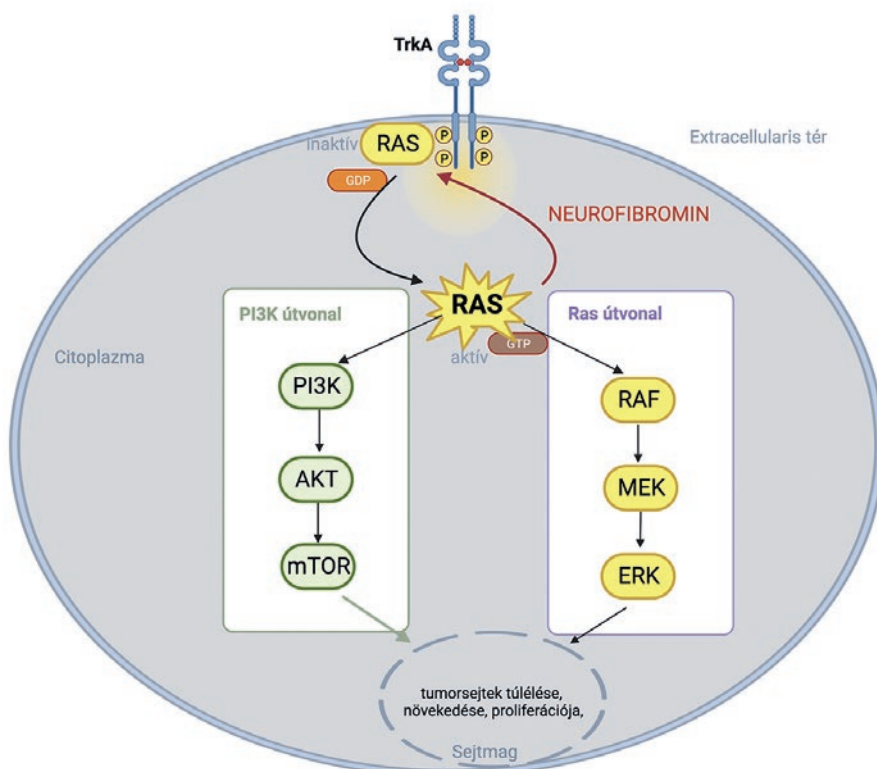
A jelenleg alkalmazott és vizsgálat alatt álló készítmények ezeket az útvonalakat célozzák. A sirolimus mTOR-inhibitor lassítja a PN progresszióját és csökkenti az általa okozott fájdalmat (41). A RAS jelátviteli útvonalat gátló tipifarnib javítja az életminőséget, de a tumor progresszióját nem tudja megállítani (41). A fibroblaszt gátló pirfenidon megállítja a PN progressziót, de nem vezet a PN tumortömegének regressziójához (41). A pegilált interferonok antiproliferatív és antiangiogén hatásuknak köszönhetően csökkentik a fájdalmat, és akár tumorregresszióhoz is vezethetnek (41, 43). A MEK inhibitorok, mint a selumetinib, imatinib, binimetinib (oralis, szelektív, MEK1/2 inhibitor), trameetinib (oralis, szelektív MEK1/2 inhibitor), mirdametinib (oralis MEK1/2 inhibitor), és az oralis tirozin kináz gátló cabozantinib (felnőtteknél hepatocellularis carcinómában és előrehaladott vesesejtes carcinómában alkalmazták), klinikai vizsgálatokban a PN tumortérfogatának 10-20%-os csökkenéséhez vezettek (41, 43, 45). A felsoroltak közül a leghatékonyabbnak a selumetinib (Koselugo®) bizonyult. A vizsgált személyek 60-70%-ában a tumor méretét legalább 20%-kal csökkentette, a PN által okozott fájdalom, torzító hatás és a beteg mobilitása jelentősen javult. A mérhető terápiás válasz kialakulásáig eltelt idő átlagosan 8 ciklus vagy 6,9 hónap volt, de a klinikai javulás már jóval hamarabb észlelhető

volt (43, 45). Az esetek több, mint 80%-ában az eredmény tartósan (>1 év) fennállt.

Az oralis szelektív MEK-inhibitor selumetinib alkalmazását ezek alapján 2020-ban az Amerikai Gyógyszerügynökség (FDA), majd 2021-ben az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is jóváhagyta. Jelenleg Magyarországon is elérhető, progresszív, tüneteket okozó, inoperabilis plexiform neurofibroma esetében, 3 éves kor felett (USA-ban 2 éves kor felett) (43).

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a MEK inhibitorok alkalmazását a legjobb terápiás hatás eléréséhez minél korábbi életkorban javasolt elkezdni, ugyanis ekkor progrediál leggyorsabban a PN (45). A SPRINT trial alapján a MEK inhibitorra részleges választ/remissziót (partial response: PR) elérő csoportban az átlag életkor alacsonyabb volt (9,5 év), mint a terápia rezisztens csoportban, bár a maximális tumorméret-csökkenés nem korrelált az életkorral (13,3 év) (45).

A MEK jelátviteli út gátlásának bevezetése hatalmas előrelépést jelentett a gyermekkori optikus gliomával (optic pathway glioma, OPG) diagnosztizált betegek számára is (47, 48, 49). A PBTC-029 több karú klinikai fázis I/II vizsgálat során Fangusaro és mtsai. a klinikai vizsgálat nem NF1-asszociált recidiváló és progresszív optikus gliomával (OPG) diagnosztizált betegek adatait elemezték (48, 50).



4. ábra

Az NF1 pathomechanizmusa: A neurofibromin fiziológiásan inaktiválja a RAS fehérjét, gátolva ezáltal a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonalat. Az NF1-es betegeknél a neurofibromin gátló funkciója kiesik, ami az útvonal kontrollálatlan túlműködéséhez, proliferációhoz vezet. NF1-es betegeknél az mTOR útvonal is túlműködik

MEK-gátló (selumetinib) kezelés hatására a 25, előzetesen kezelt, recidiváló OPG-s beteget tartalmazó kohortban, a betegek 24%-a részleges terápiás választ mutatott (2-dimenziós térfogat 50%-os csökkenése), további 50%-nál megállt a tumor progressziója (stabil betegség, stable disease, SD), a terápiás válasz 0% és 50% között változott, és a kohort 25%-a a kezelés alatt progrediált. A progressziómentes túlélés is jelentősen jobb válaszarányt mutatott az egykomponensű vinblastinhez képest. A funkcionális eredményeket is feldolgozva, a 19 értékelhető beteg közül 4-nél javult a látásélesség és 5-nél látótér javulás volt kimutatható.

A selumetinib leggyakoribb mellékhatásai közé tartoznak a gastrointestinalis panaszok, acné, paronchyia, CK emelkedés, mucositis és gyengeség, melyeket a betegek jól tolerálnak.

Arra vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, hogy a kezelés elhagyható-e a későbbiekben, illetve milyen hosszútávú hatásai lehetnek a terápiának (43, 45).

Megbeszélés

A közleményben a legújabb kutatási eredményekre kitérve kerültek ismertetésre az eddig alig kezelhető, szisztémás betegségek legújabb terápiás lehetőségei.

A gyermekkorban jelentkező melanoma malignum terápiájában a rendelkezésre álló kevés esetszám miatt még limitáltak az eredmények, azonban várható, hogy a felnőttéknél alkalmazott készítmények a közeljövőben gyermekek számára is elérhetőek lesznek.

A vascularis malformációknál egyre több biztató eredményt értek el az elmúlt években célzott terápiás lehetőségekkel, azonban ezek még mindig nem kuratív terápiák, valamint a készítmények elhúzódo alkalmazásának lehetőségei egyelőre kérdések.

Neurofibromatosisban szintén biztatóak az első eredmények, azonban további újabb készítmények várhatóak, illetve szükség van az alkalmazott terápiás modalitások hosszú távú alkalmazásának vizsgálatára is.

A bőrgyógyászok, gyermekbőrgyógyászok számára elengedhetetlen az irodalom folyamatos követése és az alkalmazott terápiák tárházának bővítése, melynek segítségével a korábban reménytelennek tűnő betegségekben szenvedő betegek gyógyulási esélyei jelentősen megnövekednek, életminőségük kifejezetten javul.

IRODALOM

1. *Belysheva T.S., Vishnevskaya Y.V., Nasedkina T.V. és mtsai.*: Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: Two case reports. *Diagn Pathol.* (2019) *14*(1), 21. doi: 10.1186/s13000-019-0797-1.
2. *Kinsler V., O'Hare P., Jacques T., és mtsai.*: MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. *Brit. J. of cancer.* (2017) *116*(8), 990–993. doi: 10.1038/bjc.2017.49.
3. *Kinsler V.A., Shaw A.C., Merks J.H., és mtsai.*: The face in congenital melanocytic nevus syndrome. *Am. J. Med. Gen. A* (2012) *158A*(5), 1014–1019. doi: 10.1002/ajmg.a.34217.
4. *Polubothu S., McGuire N., Al-Olabi L., és mtsai.*: Does the gene matter? Genotype-phenotype and genotype-outcome associations in congenital melanocytic naevi. *The British journal of dermatology*, (2020) *182*(2), 434–443. doi: 10.1111/bjd.18106
5. *Farabi B., Akay B. N., Goldust M., és mtsai.*: Congenital melanocytic naevi: An up-to-date overview. *The Austral. J. of dermatol.* (2021) *62*(2), e178–e191. doi: 10.1111/ajd.13535
6. *Salgado C. M., Basu D., Nikiforova M., és mtsai.*: BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Ped. and developmental pat.* (2015) *18*(1), 1–9. doi: 10.2350/14-10-1566-OA.1
7. *Mir A., Agim N. G., Kane A. És mtsai.*: Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib. *Pediatrics.* (2019) *143*(3), e20182469. doi: 10.1542/peds.2018-2469.
8. *Copland E., Pearson B.* Congenital melanocytic naevus syndrome, is there a role for trametinib monotherapy. *J Paediatr Child Health.* (2023) *59*, 697-699. doi: 10.1111/jpc.16393.
9. *Choi Y.S., Erlich T.H., von Franque M., és mtsai.*: Topical therapy for regression and melanoma prevention of congenital giant nevi. *Cell.* (2022) *185*(12), 2071–2085.e12. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.025.
10. *PDQ Pediatric Treatment Editorial.* Childhood Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. Board., Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). PDQ Cancer Information Summaries (2023) [Internet].
11. *Kinsler V.A., O'Hare P., Bulstrode N. és mtsai.*: Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* (2017) *176*(5), 1131-1143. doi: 10.1111/bjd.15301.
12. *Scard C., Aubert H., Wargny M., és mtsai.*: Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) *37*(1), 32-39. doi: 10.1111/jdv.18581.
13. *Leonardi G.C., Falzone L., Salemi R., és mtsai.* Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* (2018) *52*(4), 1071-1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287. .
14. *Geoerger B., Bergeron C., Gore L., és mtsai.*: Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer.* (2017) *86*, 358-363. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.032.
15. *Yu C., Cheng X., Li H., és mtsai.*: Advanced malignant melanoma from a giant congenital melanocytic nevus in a child. *Asian J Surg.* (2022) *45*(10), 2094-2095. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.04.113.
16. *Geoerger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., és mtsai.*: Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* (2020) *21*(1), 121-133. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0.
17. *Van Damme A., Seront E., Dekeuleneer V., és mtsai.*: New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol.* (2020) *21*(5), 657-668. doi: 10.1007/s40257-020-00528-w.
18. *Mansur A., Radovanovic I.* Vascular malformations: An overview of their molecular pathways, detection of mutational profiles and subsequent targets for drug therapy. *Front Neurol.* (2023) *14*, 1099328. doi: 10.3389/fneur.2023.1099328.
19. *Queisser A., Seront E., Boon L.M., és mtsai.*: Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* (2021) *129*(1), 155-173. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318145.
20. *Leoni C., Gullo G., Resta N., és mtsai.*: First evidence of a therapeutic effect of miransertib in a teenager with Proteus syndrome and ovarian carcinoma. *Am J Med Genet A.* (2019) *179*(7), 1319-24. doi: 10.1002/ajmg.a.61160.
21. *Polubothu S.* Genotype-guided medical treatment of arteriovenous malformation. *Clin Exp Dermatol.* (2021) *46*(4), 800-801. doi: 10.1111/ced.14439.
22. *Hammill A.M., Wentzel M.S., Gupta A., és mtsai.* Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* (2011), *57*(6), 1018-24. doi: 10.1002/pbc.23124.

23. Holm A., Te Loo M., Schultze Kool L., és mtsai.: Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. *Front Pediatr.* (2021) 30(9), 697960. doi: 10.3389/fped.2021.697960.
24. Adams D.M., Trenor C.C. 3rd, Hammill A.M., és mtsai.: Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics.* (2016) 137(2), e20153257. doi: 10.1542/peds.2015-3257.
25. Badia, P., Ricci, K., Gurria, J.P. és mtsai.: Topical sirolimus for the treatment of cutaneous manifestations of vascular anomalies: a case series. *Pediatr Blood Cancer.* (2020) 67(4), e28088. doi: 10.1002/pbc.28088.
26. Farges, D., Sigg, N., Ville, D., és mtsai.: Use of mTOR inhibitors (rapalogs) for the treatment of skin changes in tuberous sclerosis complex. *Arch Pediatr.* (2022) 29(5S), 5S20-5S24. doi: 10.1016/S0929-693X(22)00286-X.
27. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., és mtsai.: Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* (2018) 558(7711), 540-546. doi: 10.1038/s41586-018-0217-9.
28. Corporation., Novartis Pharmaceuticals. Viojoy: Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215039s000lbletd.pdf. [Online] 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215039s000lbletd.pdf.
29. Luu M., Vabres P., Devilliers H., és mtsai.: Safety and efficacy of low-dose PI3K inhibitor taselisib in adult patients with CLOVES and Klippel-Trenaunay syndrome (KTS): the TOTEM trial, a phase 1/2 multicenter, open-label, single-arm study. *Genet Med.* (2021) 23(21), 2433-2442.
30. Ranieri C., Di Tommaso S., Loconte D.C., és mtsai.: In vitro efficacy of ARQ 092, an allosteric AKT inhibitor, on primary fibroblast cells derived from patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Neurogenetics.* (2018) 19(2), 77-91. doi: 10.1007/s10048-018-0540-1.
31. Forde K., Resta N., Ranieri C., és mtsai.: Clinical experience with the AKT1 inhibitor miransertib in two children with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Orphanet J* (2021) 16(1), 109. doi: 10.1186/s13023-021-01745-0.
32. Lekwuttikarn R., Lim Y.H., Admani S., és mtsai.: Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. *JAMA Dermatol.* (2019) 155(2), 256-257. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4653.
33. Al-Olabi L., Polubothu S., Dowsett K., és mtsai.: Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest.* (2018) 128(4), 1496-1508. doi: 10.1172/JCI98589.
34. Edwards E.A., Phelps A.S., Cooke D., és mtsai.: Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype-Targeted Therapy. *Pediatrics.* (2020) 146(3), e20193206. doi: 10.1542/peds.2019-3206.
35. Zhu W., Chen W., Zou D., és mtsai.: Thalidomide Reduces Hemorrhage of Brain Arteriovenous Malformations in a Mouse Model. *Stroke.* (2018) 49(5), 1232-1240. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020356.
36. Boon L.M., Dekeuleeneer V., Coulie J. és mtsai.: Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations. *Nature Cardiovascular Research.* (2022) 18(1), 39-47. doi: 10.5114/wo.2014.40782.
37. Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S., és mtsai.: Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* (2020) 15(1), 4. doi: 10.1186/s13023-019-1281-4.
38. Ji Y., Chen S., Yang K., és mtsai.: Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* (2020) 15(1), 39. doi: 10.1186/s13023-020-1320-1.
39. Palla S., Lőrincz K., Bánvölgyi A., és mtsai.: NF1 bőrgyógyászati vonatkozásai: új diagnosztikai kritériumrendszer és terápiás modalitások. *BVSZ.* (2022) 98(2), 88–96. doi: 10.7188/bvsz.2022.98.2.6
40. Veres K., Bene J., Hadzsiev K., és mtsai.: Superimposed Mosaicism in the Form of Extremely Extended Segmental Plexiform Neurofibroma Caused by a Novel Pathogenic Variant in the NF1 Gene. *Int. J. Mol. Sci.* (2023), 24(15), 12154. doi: 10.3390/ijms241512154.
41. Wilson B.N., John A.M., Handler M.Z., és mtsai.: Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(6), 1667-1676. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105.
42. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., és mtsai.: Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* (2021) 23(8), 1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
43. Fisher M.J., Blakeley J.O., Weiss B.D., és mtsai.: Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* (2022) 24(11), 1827-1844. doi: 10.1093/neuonc/noac146.
44. Pearson A.D., Allen C., Fangusaro J., és mtsai.: Paediatric Strategy Forum for medicinal product development in mitogen-activated protein kinase pathway inhibitors: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer* (2022) 177, 120-142. doi: 10.1016/j.ejca.2022.09.036.
45. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, és mtsai.: Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer.* (2023) 23(1), 533. doi: 10.1186/s12885-023-10996-y
46. Menyhart o., Vas B., Györffy B. és mtsai.: A személyre szabott terápia legújabb lehetőségei a molekuláris onkológiában. *SCIENTIA ET SECURITAS.* (2021) 2, 191–199. doi: org/10.1556/112.2021.00035.
47. Banerjee A., Jakacki R.I., Onar-Thomas A., és mtsai.: A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol.* (2017) 19(8), 1135-1144. doi: 10.1093/neuonc/now282.
48. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y., és mtsai.: A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* (2021) 23(10), 1777-1788. doi: 10.1093/neuonc/noab047.
49. Ramaswamy, V., Bartels, U. Selumetinib for optic pathway glioma: Seeing through the fog, (not yet) the end of the tunnel? *Neuro Oncol.* (2021) 23(10), 1627-1628. doi: 10.1093/neuonc/noab164.
50. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint, T., és mtsai.: Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2019) 20(7), 1011-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.

Érkezett: 2023.08.20.

Közlésre elfogadva: 2023.09.14.

A gyermekkori nagyméretű és óriás festéksejtes anyajegyek eltávolításának szempontjai

Aspects of removal of large and giant nevi in childhood

MIKÓCZI MÁRIÓ DR., NOVOTH BÉLA DR.

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Sebészeti és Traumatológiai Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A közönséges naevusok eltávolítása rendszeres ellenőrzés mellett csak irritáció, panaszokat okozó változás, vagy bőrgyógyászati javaslat esetén szükséges. A speciális anyajegyek (pl. Spitz-naevus, Halo naevus stb.) sebészeti eltávolításának szükségessége esetén ugyancsak alapvető fontosságú a bőrgyógyászati szakvizsgálat és javaslat. Különleges entitás a congenitalis melanocytás naevus. Az újszülöttek 1-3%-ában találkozunk kisméretű (<1,5 cm) congenitalis festéksejtes anyajeggyel, ritkábban pedig óriás (≥40 cm) naevussal. A melanoma előfordulási valószínűségének szempontjából a méretnél fontosabb a congenitalis melanocytás naevusok száma, lokalizációja és morfológiája. Ezen naevusok kezelése egyénenként változó és csapatmunkát igényel (pl. bőrgyógyász, onkológus, sebész, aneszteziológus, gyermekgyógyász). Minden bőrmetszés heget hagy maga után és az életre szóló hegek tulajdonságait számos tényező befolyásolja. Ezek közé tartozik az életkor és a sebészeti technika is. A gyermekkorban végzett plasztikai sebészeti műtéteknél célszerű a legegyszerűbb – de a legkedvezőbb későbbi eredményre vezető – technikát választani, amikor lehetséges, kerülni a bonyolult lebonyolításokat és bőrpótló eljárásokat. A műtéti stratégia kialakításánál a társszakmák mellett elengedhetetlen a szülő és a gyermek bevonása is, valamint a gyermekkor sajátosságainak szem előtt tartása. A rekonstrukció befejezése optimális esetben a közösségbe menetel előtt, de legkésőbb tinédzser korig megtörténik.

Kulcsszavak:

festéksejtes anyajegy – gyermek – plasztikai sebészeti beavatkozások – bőrgyógyászat

SUMMARY

The removal of common nevi is necessary only in case of irritation, changes causing complaints, or dermatological recommendations, in addition to regular inspections. In case of the need for surgical removal of special birthmarks (e.g. Spitz nevus, Halo nevus, etc.), a dermatological examination and recommendation are also essential. Congenital melanocytic nevus is a special entity. In 1-3% of newborn cases we encounter the small (<1.5 cm) congenital melanocytic nevus, and less often a giant (≥40 cm) nevus. The number, localization and morphology of congenital melanocytic nevi are more important than size in terms of the probability of melanoma occurrence. The treatment of these nevi varies individually and requires teamwork (e.g. dermatologist, oncologist, surgeon, anesthesiologist, pediatrician). All skin incisions leave a scar, and the characteristics of lifelong scars are influenced by many factors. These include age and surgical technique. For plastic surgery performed in childhood, it is advisable to choose the simplest technique – but the one that leads to the most favorable later results – when possible, to avoid complicated flap plasties and skin replacement procedures. When developing the surgical strategy, it is essential to involve the parent and the child in addition to the allied professions, as well as keeping in mind the characteristics of childhood. In the optimal case, the completion of the reconstruction should carry out before get into community, but at the latest by the teenage years.

Key words:

nevus – pigmented – child – plastic surgery procedures – dermatology

Amikor valamely betegség eltávolításának szempontjairól beszélünk, óhatatlanul el kell indulnunk – még ha csak érintőlegesen is – valamely beosztási rendszer, kóreredet és indikációs kör irányából, ha úgy tetszik „a kályhától”. A bőrdaganatok közt számos pigmentált és nem pigmentált elváltozást találunk, legyen az epidermális,

vagy non-epidermális eredetű, benignus, premalignus, vagy malignus (1, 2). A képet tovább színesítik a speciális öröklésmentet mutató, familiáris bőrbetegségek (pl. Familiáris melanoma, Gorlin-Goltz szindróma, Carney komplex, Muir-Torre szindróma stb.). Ebben a jelentős méretű és sebész szemmel nézve olykor meglehetősen ne-

hezen áttekinthetőnek tűnő halmazban találjuk a gyermekkori nagyméretű és óriás festéksejtes anyajegyeket is.

Anyag és módszer. Az eltávolítás szempontjai

A pigmentált bőrelváltozások szakvizsgálata, diagnosztikája, követése és az eltávolítás indikációjának felállítása a bőrgyógyászat kompetenciájába tartozik. Mondhatjuk, hogy ez a legelső szempont, amikor egy eltávolítást tervezünk. A következő pedig a csapatmunka jelentősége, az adott betegség adekvát kezelése érdekében az ellátásban érintett társszakmák folyamatos együttműködése minden egyes páciensnél. A gyermekellátás e szegmensében is, a teljesség igénye nélkül, pl. bőrgyógyászat, sebészet, plasztikai sebészet, belgyógyászat, neurológia, aneszteziológia és intenzív terápia, onkológia stb.

A mindennapi gyermeksebészeti praxisban kétségkívül leggyakrabban a naevussejtes „közönséges” naevusokkal találkozhatunk, ugyanakkor időről-időre műtetre kerül egy-egy lentigo simplex, naevus coeruleus, Spitz-naevus, Clark-naevus, halo naevus, naevus spilus és még sorolhatnánk a melanonychia striatan (1. ábra) át egészen a malignus melanomáig. Speciális csoportot alkotnak a nagyméretű anyajegyek és még inkább a congenitalis melanocytas naevusok (CMN). Különlegességüket az esetek többségében elsősorban a méretük jelenti, nem utolsó sorban pedig az anyajegy elhelyezkedése az a tényező, amely által az eltávolítás kérdésköre rendre kikerül az általános gyermeksebészet tevékenységéből és válik a plasztikai sebészet feladatává (2. ábra). Nyilvánvaló, hogy egy bábóval kimetszés bárki által elvégezhető kiváló módon és optimális eredménnyel. Azonban amikor a keletkező hiány primeren már nem zárható, vagy esztétikai és funkcionális szempontból kiemelt jelentőséggel bíró testtájrról szükséges eltávolítani egy relatív nagyméretű bőrelváltozást, a tapasztalat azt mutatja, hogy érvényessé válik a „Duo si faciunt idem, non est idem” mondás (Ha kettő



1. ábra

Melanonychia striata (bal oldali kép), eltávolítás után Epigard-al fedve (jobb oldali kép)

ugyanazt teszi, az még nem ugyanaz; azaz a cselekedetek aszerint különböznek, hogy kitől erednek s aszerint ítélandók is meg). A társszakmák és határterületek kérdéskörét kicsit tovább kibontva jutunk el a plasztikai sebészethez, amely egy működést helyreállító, hiányt pótló és alaki eltéréseket javító műtéti szakma. Alapvetően kettő irányzata nevezhető meg. Egyfelől a rekonstrukciós sebészet, amely a funkcionális károsodások helyreállítására fókuszál (pl. fejlődési rendelleneségek, trauma, infekció, tumor és egyéb kórok, vagy műtét utáni hiányok). Itt az elsődleges cél a funkció és képességmegőrzés, helyreállítás. Másrészt az esztétikai irányvonal, amely a test strukturális eltéréseinek javítását, átformálását végzi (pl. fejlődési eltérések, öregedés). Itt célként az önérték javítását és a társadalmi beilleszkedés elősegítését (pszichoszociális) nevezhetjük meg. A kettő irány élesen nem választható el, egymást kiegészítik, az esetek többségében egyazon páciens kezelése során egyidejűleg érvényesülnek. Ezen szakterületen belül érhetjük tetten a gyermek plasztikai sebészetet (3) amelynek feladatköre alapvetően helyreállító sebészet (1. táblázat).



2. ábra
CMN

- **Lágyrész rekonstrukció**
- Veleszületett: naevusok (CMN), aplasia cutis, amnionális lefűződés, craniofaciális megbetegedések, etc.
- Szerzett: égés, egyéb trauma, infekciók, daganatok, nyomási fekélyek, etc.
- **Hasadékok** (ajak, szájad, arc)
- **Craniofaciális megbetegedések** (csontos)
- **Vaszkuláris léziók és elváltozások**
- **Törzs**
- Lebényplasztikák: meningomyelocele, bronchopleuralis cutan fistula, empyema holttér, etc.
- Emlő aszimmetria és hypoplasia
- **Egyéb testtájak**
- Fülkagyló korrekció és rekonstrukció
- Végtagok (kézfejlődési rendellenességek, trauma utáni kompozit rekonstrukciók)
- Sziámi ikrek szétválasztása
- Mikrosebészet (pl. replantáció, szabadlebenyek, n. facialis reanimatio)

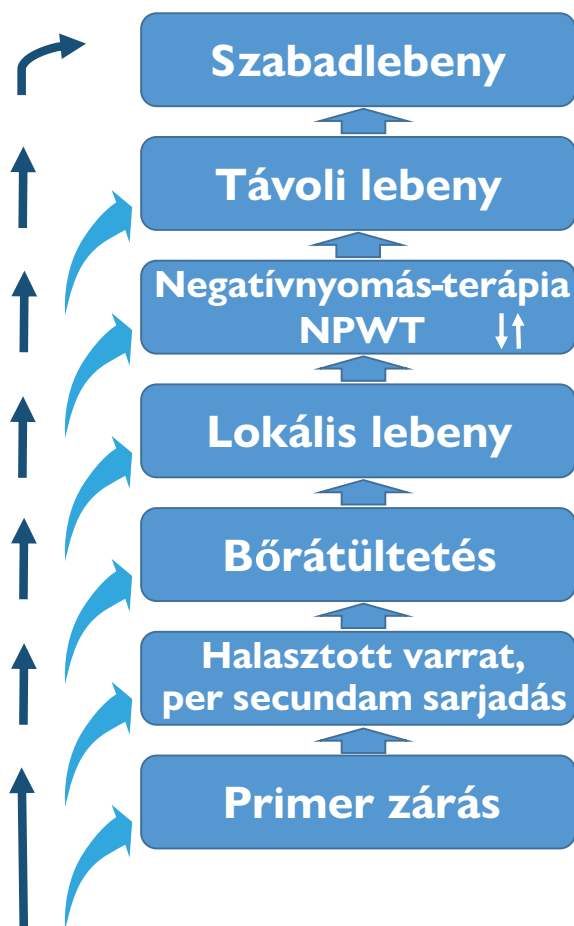
1. táblázat

A gyermek plasztikai sebészet feladatköre

A helyreállító sebészetben mára már klasszikus fogalom az ún. rekonstrukciós létra, amely mentén egyre feljebb haladva – kezdve a primer zárástól – egyre bonyolultabb lebényplasztikáig jutunk el. Manapság ezt inkább már rekonstrukciós liftnek „reconstructive elevator” nevezük (3. ábra), amelyből egy-egy szinten ki is lehet

szállni, ha szükséges visszamenni és utazni tovább, hiszen többek között a modern intelligens és okos kötszerek, a szövettágítók (tissue expander), vagy az NPWT kezelés kiváló kiegészítő eljárások lehetnek egyes kezelési stratégiákban. Ide kapcsolódik a következő szempont: miszerint mindig szem előtt tartandó az igény, a lehetőség és az ésszerűség hármasa. Mit jelent ez? Egy elváltozás eltávolítási igényének felmerülésekor szükséges sorra venni a keletkező hiány fedésének lehetőségeit és mindezt úgy, hogy az ésszerűség keretein belül tevékenykedjünk. Fontos tudni, hogy a plasztika is sebészet, tehát metszéssel kezdődik és heggel végződik (Érczy Miklós, Zoltán János, 1954). Az optimális metszésvezetés, a gyermekkorban különösen nagy jelentőséggel bír. Az optimális sebgyógyuláshoz – több egyéb tényező mellett – testtájanként más és más irányú kimetszés vezet. Langer, majd Kraissl különös figyelmet szenteltek ezen vonalak (4. ábra) tanulmányozásának (4, 5, 6). Később Borges a bőrön a feszülésmentes erővonalak irányainak pontosabb feltérképezésével megalkotta a napi gyakorlatban mindmáig használatos RSTL (relaxed skin tension lines) fogalmát (7). Paul és munkatársai nevéhez fűződnek az ún. BEST vonalak (biodynamic excisional skin tension lines) (8), amelyek bizonyos kimetszéseknél az RSTL-től kissé eltérő irányokban is jó eredménnyel alkalmazhatók.

Ahol a plasztikai sebészet szóba kerül, ott óhatatlanul előbukkan egy-egy lebény a diskurzusban. A lebény olyan szöveti egység, amely egyik helyről (donorterület) egy másik helyre kerül átültetésre (recipiens terület), megőrizve saját vérellátását. Szöveti összetétele változó. A nyeles lebény egy szövetdarab, amelyet környezetével a nyélnek nevezett részlet köt össze és azon át kapja a vérellátását. A lokális lebény – mint a leggyakrabban alkalmazott típus – pedig a hiány közvetlen környezetéből vett lebény. A hiányzó szövetet azonos mennyiségű és minőségű szövettel pótolja, ezáltal a legjobb funkcionális és esztétikai eredményre vezet. Hátránya mondhatni nincsen, azonban kockázata nagy, mert hiba esetén a páciens elveszti



3. ábra
A rekonstrukciós lift

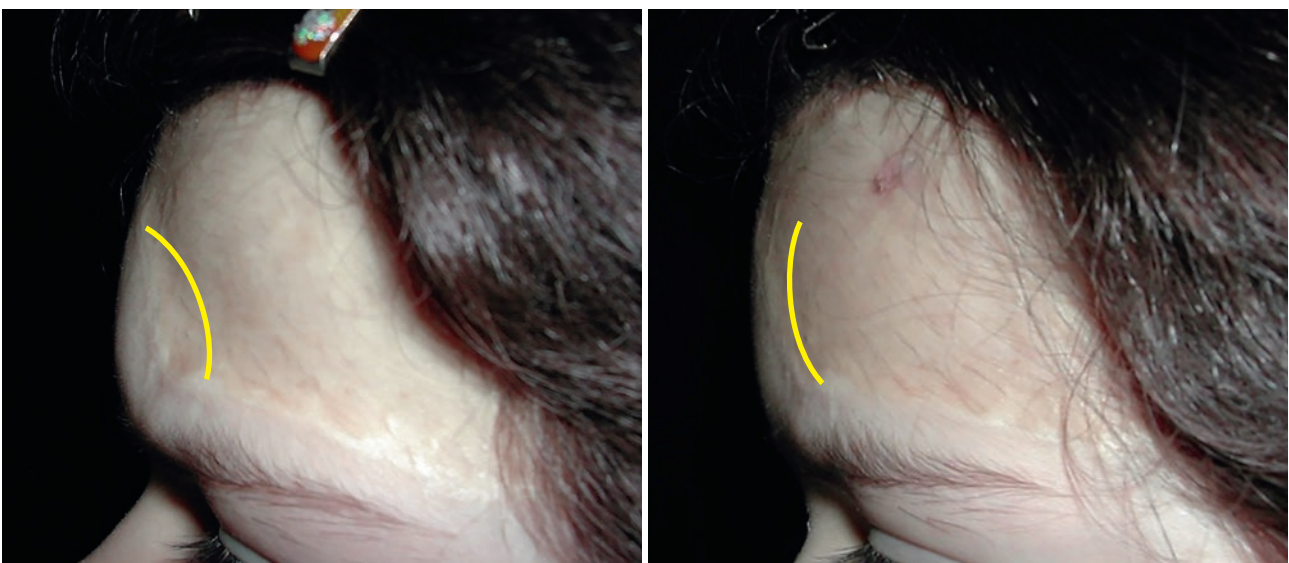


4. ábra
Langer vonalak

az optimális pótlás lehetőségét. Megjegyzendő, hogy a graftnak nincsen vérellátása (nem lebeny), túlélése a recipiens terület vérellátásától függ. A fenti mondatokból jól körvonalazódik egy következő szempont, a jó vérellátás.

Akár random lebenyt (plexus subdermalis), akár axiális (értengelyű) lebenyt tervezünk, de még akkor is, ha bőrátültetésre kerül sor. Az angioszómák ismeretével pedig a perforátor lebenyek széles tárházát is alkalmazni tudjuk (9, 10). Kiterjedt hiányok esetén a szomszédságból vett lebenyek, vagy távoli testtájrról vett lebenyek (pl. szabadlebenyek) nyújthatnak megoldást. Ugyancsak különböző szöveti összetétellel bírnak (pl. fasciocutan, musculocutan, neurovascularis stb.), attól függően, hogy az adott betegség során mire van szükség a megfelelő hiánypótláshoz.

A mindennapi gyakorlatban, amikor nem egyszerű kiemelésről és primer zárásról van szó, a nyeles lebenyek a legáltalánosabban használatos hiánypótló eljárások. Ezek a közvetlen környezetből vett (ún. lokális) lebenyeket (advancement, rotáció, transzpozíció) és a szomszédságból vett lebenyeket (interpoláció, hidlebeny, szigetlebeny) jelentik. Komplexebb műtéti igényű elváltozások esetén a távoli testtájrról vett lebenyekre támaszkodhatunk (pl. közvetlen átültetés, szabadlebeny). Amikor az adott elváltozás eltávolítását követő hiány pótlásakor bőrátültetésre van szükség, a recipiens terület anatómiai, esztétikai és élettani sajátosságai mellett fontos a donorterület azonos tulajdonságainak ismerete is, túl azon, hogy aktuálisan a részvastagságú, vagy teljes vastagságú graft vezet-e megfelelő eredményre. Mind rövid, mind pedig hosszú távon tervezve, gondolván az esetleges kontúregyenetlenségek kialakulására is, amelyek korrekciójában a zsírszívás és sajátzsír töltés nyújthat megoldást (5. ábra). Jóllehet ugyanez elmondható a távoli lebenyeknél is. Gyermekkorban célszerű kerülni a bonyolult lebenyplasztikákat és bőr-pótló eljárásokat, mégis nem egy alkalommal a különböző technikák ötvözésére van szükség egyazon páciensnél. Az igény, lehetőség és észszerűség hármasa a nagyméretű CMN-ek esetében különösen is hangsúlyos. Ezek a nevasok már születéskor észlelhetők, vagy az első életév során jelennek meg (11, 12). A később megjelenő típus az ún.



5. ábra

Homloktáji kontúregyenetlenség korrekciója sajátzsír töltéssel. Korábban CMN eltávolítás és bőrátültetés történt. A kontúr javulása sárga vonalakkal jelölve



6. ábra

CMN a törzsön kamaszkorban, újszülöttkorban végzett dermabrasio után

tardív forma. A CMN-ek jellemzője a változatos szín és pigmentáltság, szőrnövekedés, az epidermalis, dermalis, sőt subcutan naevomelanocyták jelenléte. Méretük változó, beosztásuk szerint megkülönböztethetünk kicsi (S) < 1,5 cm; közepes (M1) 1,5 – 10 cm; (M2) 10 cm – 20 cm; nagy (L1) 20 cm – 30 cm, (L2) 30 cm – 40 cm és óriás (G1) 40 cm – 60 cm, (G2) > 60 cm típusokat (13). Kisméretű CMN-el az újszülöttek 1-3%-ánál találkozhatunk. Nagyméretű CMN-ek incidenciája 1:20.000, az óriás méretűeké pedig 1:500.000. Melanoma rizikó szempontjából elsősorban nem a méret, hanem egyéb tulajdonságok fontosak (14), ezek: axiális lokalizáció, darabszám (szatelliták), színbeli heterogenitás, felszíni egyenetlenség, hypertrichosis, subcutan nodulusok. Kétségtől a méret sem elhanyagolható szempont. Szakirodalmi adatok szerint az átlagos melanoma rizikó 0,7-2% közé tehető, amely GCMN esetén akár 10%-ot is elérhet (15). GCMN-ek 95%-ában megtalálható az NRAS mutáció (16). Súlyos forma az ún. neurocutan melanosis (NCM), 10 éves életkor előtt letalitása közel 70%. GCMN esetén gondolni kell rá, kiváltképpen fej-nyak-gerincközeli lokalizációkban. Leptomeningealis melanosis kimutatására MR vizsgálat végzendő.

Adódik a kérdés, hogy a már születéskor (tehát egészen korai életkorban) megjelenő CMN-ek esetében a dermabrasio megoldást nyújthat-e? Elmondható, hogy a szakirodalomban a nagyméretű CMN-ek kezelését illetően egyértelmű konszenzus még mindig nem alakult ki, mégis, a legújabb ajánlások egyfelől nem javasolják a dermabrasiot, másrészt a CMN-ek mindenáron történő eltávolí-

tásában is mértékletességre intenek (17, 18, 19, 20). Ezen megfontolásokat szinte már paradigma váltásnak is nevezhetnénk, amely az elmúlt évtizedekben jelentős fejlődésen ment keresztül. Miért? A dermabrasio gyakorta vezet későbbi kiújuláshoz (évekkel későbbi repigmentáció), kóros hegképződéshez és elégtelen esztétikai eredményhez (6. ábra). A melanoma prevenció szempontjából nem jár előnnyel, ezen túlmenően későbbi differenciáldiagnosztikai nehézséget is okozhat. A preferálandó kezelési eljárás a műtéti eltávolítás. Ugyanakkor a műtéti indikációs kör is elmozdult a lehetséges malignus transzformáció megelőzése felől az esztétikai megjelenés és ezáltal a pszichoszociális egészség javítása, megőrzése irányába (21), kiemelve a bőrgyógyászati követés fontosságát. A CMN (kiváltképpen a nagyméretű és óriás típusú) egy ritka betegcsoport. Az ilyen páciensek vizsgálata, követése és kezelése is centrumokban javasolt, amelyre a nemzetközi ajánlások is rendre felhívják a figyelmet.

A CMN eltávolításának indikációját számos tényező befolyásolja. Családi preferencia, a naevus mérete (óriás CMN teljes eltávolítása sebészetileg szinte lehetetlen) és elhelyezkedése, a beteg életkora és egészségi állapota, valamint a prognózis NCM esetén (22, 23). Gyermekkorban végzett műtétek tervezésekor az életkor is szempont. Vagyis, hogy adott betegségnél mikor javasolt a műtét elvégzése. Aneszteziológiai és élettani megfontolásokból, amennyiben lehetséges, bármilyen elektív gyermekkori műtét elvégzése egyéves életkort követően javasolt a korai és későbbi szövődmények csökkentése érdekében. Egyes szerzők ezt a határt 3 éves életkorra teszik, bár a szakirodalmi adatok

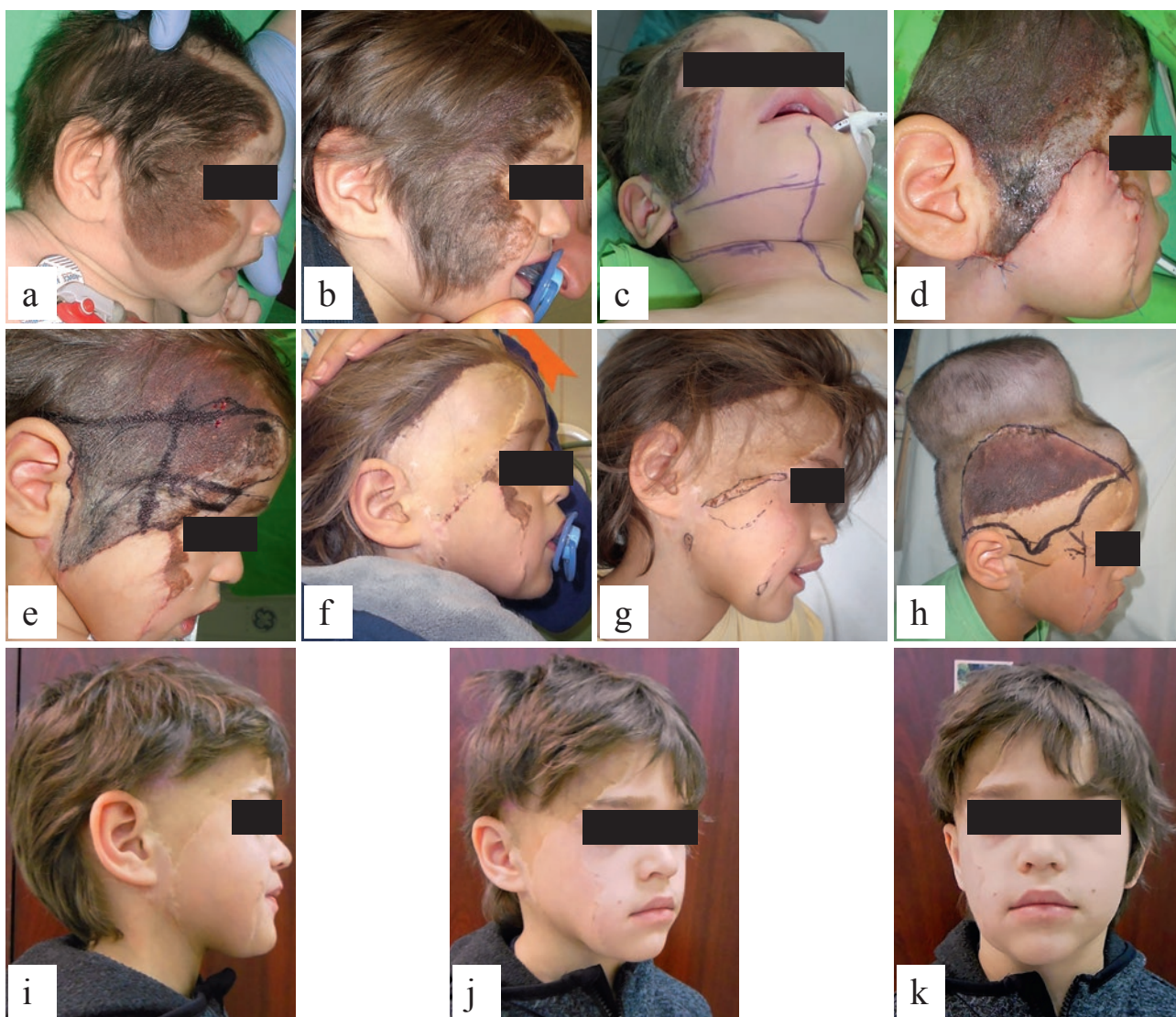


7. ábra

CMN eltávolítása gluteális tájról az RSTL-nek megfelelő sebzárással

ellentmondásosak (24, 25). A festéksejtes anyajegyek eltávolításának időzítése szorosan összefügg az indikációval, vagyis, hogy miért van szükség a műtétre. Adott életkorban

maga a testtáj is befolyásoló tényező lehet. Pl. scalp expander és kutacs jelenléte, elülső mellkasi expander és következményes bordakosár deformáció, kisdédkori („toddler”) ma-



8. a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k ábra

CMN eltávolítása arcról és hajás fejbőrrel több lépésben végzett műtétsorozattal.

a: újszülöttkori klinikum; b: dermabrasiot követő csecsemőkori klinikum; c–d: successive reductio lebonyplasztikával (traszpozíció); e–f: successive reductio és bőrátültetés; g–h: hegkímetszés, successive reductio és expander beültetés; i–k: korai kamaszkori eredmény



9. ábra

CMN successive reductio homloktájról expander beültetés segítségével. A maradék naevus tervezetten további műtétekkel kerül majd eltávolításra

gasabb expander sérülési rizikó (26), kamaszkorban pedig a fokozottabb kóros hegképződési hajlammal is számolni kell. Érthető módon az alkalmazandó műtéti technika is betegként más és más (7. ábra). Az eltávolítás (és hiánypótlás) módja(i), a várható műtétek száma és az utókezelés minden

páciensnél külön tervezést igényelnek, legyen szó egyszerű kimetszésről és primer zárásról, a naevus méretének fokozatos csökkentéséről (sorozat kimetszések, successive reductio, serial excisions) (27), lebenyplasztikáról, vagy bőráttűtetésről (8. a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, 9. és 10. a, b, c, d ábra).



10. a, b, c, d ábra

CMN eltávolítása arcról, műtétsorozat. a: successive reductio lebenyplasztikával (bilobed-flap); b: successive reductio lebenyplasztikával (advancement flap); c: successive reductio lebenyplasztikával (rotation-advancement flap) és bőráttűtetés; d: három műtét utáni állapot. A maradék naevus tervezetten további műtétekkel kerül majd eltávolításra. A naevus-mentes terület növekedése az első műtét után *-al jelölve

Összefoglalás

A gyermekek nem tekinthetők egyszerűen kicsi felnőtteknek. Ezt a tényt, vagyis a gyermekkor sajátosságait, messzemenőig figyelembe kell venni bármilyen műtét tervezése során. A gyermekek ellátása számos szempontból különbözik a felnőttekétől. Túl azon, hogy egészen más kommunikációt igényelnek, szervrendszereik, élettani és anatómiai tulajdonságaik, testméretük és növekedésük miatt eltérő kezelési stratégiákat kívánnak. Nem beszélve a kifejezetten ebben az életkorban jellemző betegségekről. Ezen megfontolásokból adódik, hogy miként a gyermekgyógyász munkája sem azonos a felnőtt belgyógyászával, a gyermek plasztikai sebész mindennapi munkája is különbözik a felnőtt plasztikai sebésztől.

- A legegyszerűbb – de a legkedvezőbb későbbi eredményre vezető – technikát választani
- Amikor lehetséges, kerülni a bonyolult lebenyplasztikákat és bőrpótló eljárásokat
- Bizonyos kezelési megoldások, amelyek felnőttekben nem alkalmazhatóak, azok gyermekeknél igen és ez fordítva is igaz

A műtéti stratégia kiválasztásánál és a nem egyszerű hosszú távú kezelési terv kialakításánál fontos bevonni:

- Szülőt
- Gyermeket
- Társszakmákat

A mai modern orvoslásban az egyes határterületek együttműködése a páciensek megfelelő ellátásának kulcsa. Ez átvezet minket azon korábban már megfogalmazott (Gillies, 1957, Millard, 1986), de napjainkban is bővülő alapvető elvekhez, amelyek a felnőtt plasztikai sebészetben is alkalmazandók.

- Műtét, vagy nem műtét eldöntése
- Kórelőzmény, befolyásoló faktorok tisztázása
- Azonos pótlása azonosval („ha nincsen, akkor készíts”, pl. expander)
- Vérellátás optimalizálása
- Forma és funkció megőrzése (anatómia, esztétikai egységek)
- Donorterületi morbiditás csökkentése
- Megfelelő posztoperatív kezelés („utóbánás” Balassa, 1867)
- Legyen „B” terv is
- Kreativitás, új megoldás régi problémára (műtét, molding/splinting, intelligens kötszerek, bioszintetikus szövetpótlók, NPWT stb.)

A tervezés a helyreállító sebészetben hangsúlyos szempont. Nem szabad sajnálni az időt a műtéti terv felállítására.

- A pácienssel minden lehetőséget ismertetni kell
- Tudatosítani kell benne, hogy a műtét heggel jár, mely később sem távolítható el (nem „plasztikázható”)
- Esztétikai indikációjú bőrelváltozás esetén biztosan a heget választja-e a jelenlegi elváltozással szemben?
- A várható hiány megítélése, feszülésmentes zárás
- A donorterület esztétikai vesztesége ne legyen nagyobb a recipiens esztétikai nyereségénél

Az óriás, vagy nagyméretű festéksejtes anyajeggyel élő gyermekek ellátásában nem lehet eléggé hangsúlyozni a csapatmunka és a megfelelő infrastruktúra fontosságát. A modern eljárások ismerete mellett ezekben rejlik a megfelelő tudás és több évtizedes tapasztalat általi lehetőség a kis betegek sokszor hosszú éveken át tartó hatékony kezelésére és utánkötésére.

IRODALOM

1. Elder D.E., Massi D., Willemze R., és mtsai.: WHO Classification of Skin Tumours. IARC Publications. (2018)
2. Szalai Zs. szerk.: Gyermekbőrgyógyászat. Medicina. (2019)
3. Bauer B.S., Bentz M.L., Zuker R.M.: The evolution of pediatric plastic surgery. In: Bauer B.S., Bentz M.L., Zuker R.M. Principles and Practice of Pediatric Plastic Surgery 2nd ed. Vol. 1. (4-8.). Thieme Medical Publishers. (2016)
4. Langer K.: Zur Anatomie und Physiologie der Haut. Über die Spaltbarkeit der Cutis. Sitzungsbericht der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Classe der Wiener Kaiserlichen Academie der Wissenschaften (1861) 44, 19-46.
5. Kraissl C.J.: The selection of appropriate lines for elective surgical incisions. Plast Reconstr Surg. (1951) 8, 1-28. DOI: 10.1097/00006534-195107000-00001
6. Blanco J.M.A., Habibi S., Pata N.R., és mtsai.: Integrated Activities in Primary Care – Minor Surgery in Family Medicine (Internet). InTech; 2016 May 16 (cited 2023 Jun 12). Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/62650>
7. Borges A.F.: Relaxed skin tension lines (RSTL) versus other skin lines. Plast Reconstr Surg (1984) 73, 144-150. DOI: 10.1097/00006534-198401000-00036
8. Paul S.P.: Biodynamic excisional skin tension lines for surgical excisions: untangling the science. Ann R Coll Surg Engl. (2018) 100(4), 330-337. DOI: 10.1308/rcsann.2018.0038
9. Taylor G.I., Palmer J.H.: The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications, Br J Plas Surg. (1987) 40(2), 113-141. DOI: 10.1016/0007-1226(87)90185-8
10. Taylor G.I.: The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. Clin Plast Surg. (2003) 30(3), 331-342. DOI: 10.1016/s0094-1298(03)00034-8
11. Macneal P., Patel B.C.: Congenital Melanocytic Nevi [Internet]. StatPearls; 2023 Apr 3 [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563168/>
12. Scard C., Aubert H., Wargny M., és mtsai.: Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2023) 37, 32–39. DOI: 10.1111/jdv.18581
13. Krengel S., Scope A., Dusza S.W., és mtsai.: New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol. (2013) 68(3), 441-451. DOI:10.1016/j.jaad.2012.05.043
14. Kinsler V.A., O’Hare P., Bulstrode N. és mtsai.: Melanoma in congenital melanocytic naevi. Br J Dermatol. (2017) 176(5), 1131-1143. DOI: 10.1111/bjd.15301
15. Aubert H., Pere M., Waast B., és mtsai.: Management of Congenital Melanocytic Naevi in Children: A French National Survey Using Clinical Vignettes. Acta Derm Venereol. (2020) 100(19), 1–6. DOI: 10.2340/00015555-3695
16. Kinsler V.A., Thomas A.C., Ishida M., és mtsai.: Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. J Invest Dermatol. (2013) 133, 2229-2236. DOI: 10.1038/jid.2013.70
17. Ott H., Krengel S., Beck O., és mtsai.: Multidisciplinary long-term care and modern surgical treatment of congenital melanocytic nevi – recommendations by the CMN surgery network. J Dtsch Dermatol Ges. (2019) 17(10), 1005-1016. DOI: 10.1111/ddg.13951

18. Gout H.A., Fledderus A.C., Lokhorst M.M., és mtsai.: Safety and effectiveness of surgical excision of medium, large, and giant congenital melanocytic nevi: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2023) 77, 430–455. DOI: 10.1016/j.bjps.2022.10.048
19. Polubothu S., Kinsler V.A.: Final congenital melanocytic naevi colour is determined by normal skin colour and unaltered by superficial removal techniques: a longitudinal study. *Br J Dermatol.* (2020) 182(3), 721–728. DOI: 10.1111/bjd.18149
20. Price H.N., Schaffer J.V.: Congenital melanocytic nevi—when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* (2010) 28(3), 293–302. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.04.004
21. Zhang C., Wu L., Zhao S., és mtsai.: Psychosocial Experiences in Children With Congenital Melanocytic Nevus on the Face and Their Parents Throughout the Tissue Expansion Treatment. *J Craniofac Surg.* (2022) 33(3), 754–758. DOI: 10.1097/SCS.00000000000008151
22. Jahnke M.N., O’Haver J., Gupta D., és mtsai.: Care of Congenital Melanocytic Nevi in Newborns and Infants: Review and Management Recommendations. *Pediatrics* (2021) 148 (6), e2021051536. DOI: 10.1542/peds.2021-051536
23. Mosa A., Ho E.S., Heinelt M., és mtsai.: Management of congenital melanocytic nevi in the plastic surgery clinic: Families’ expectations and their persistent concern about malignancy. *Pediatr Dermatol.* (2019) 36, 876–881. DOI: 10.1111/pde.13987
24. Sun L.S., Li G., Miller T.L., és mtsai.: Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA* (2016) 315(21), 2312–2320. DOI: 10.1001/jama.2016.6967
25. Andropoulos D.B., Greene M.F.: Anesthesia and Developing Brains — Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* (2017) 376, 905–907. DOI: 10.1056/NEJMp1700196
26. Bauer B.S., Sara R.D.: Pediatric Tissue Expansion. In: Bauer B.S., Bentz M.L., Zuker R.M. Principles and Practice of Pediatric Plastic Surgery, 2nd ed. Vol. 1. (231–269). Thieme Medical Publishers. (2016)
27. Mutti L.A., Mascarenhas M.R.M., Paiva J.M.G., és mtsai.: Giant congenital melanocytic nevi: 40 years of experience with the serial excision technique. *An Bras Dermatol.* (2017) 92(2), 256–259. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20174885

Érkezett: 2023.08.17.

Közlésre elfogadva: 2023.09.02.

Perforáló dermatosisok áttekintése, fókuszban a Kyrle betegség

An overview of perforating dermatoses focusing mainly on Kyrle disease

GYÖRBIRÓ CSILLA DR.^{1*}, GÁL ANDREA IZABELLA DR.^{1*}, VASS VIKTÓRIA DR.²,
SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Patológiai Osztály, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A perforáló dermatosisokat klasszikusan négy fő csoportba sorolhatjuk. Mindegyik esetében jellemző a dermis alkotóelemeinek transepidermális eliminációja. A diagnózis sok esetben kihívást jelent, így a szövettani feldolgozás mindenképpen javasolt. A hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans, szerzői néven Morbus Kyrle (M. Kyrle), az akvirált perforáló dermatosisok csoportjába tartozik. A M. Kyrle gyermekkorban rendkívül ritka előfordulású bőrbetegség, gyakran társul más krónikus alapbetegségekkel.

Kulcsszavak:

perforáló dermatosis – hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans – Morbus Kyrle – akvirált perforáló dermatosis – autoimmun sclerotizáló cholangitis

SUMMARY

Four major forms of primary perforating dermatoses have been described. Diagnostic workup may be challenging, the highly advised skin biopsy demonstrates the transepidermal elimination of dermal connective tissue. Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans also known as “Kyrle’s disease”, is classified as a subtype of acquired perforating dermatoses. Kyrle’s disease is extremely rare in children and is often associated with underlying chronic conditions.

Key words:

perforating dermatosis – hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans – Kyrle’s disease – acquired perforating dermatosis – autoimmune sclerosing cholangitis

A perforáló dermatosisok ritka előfordulásúak gyermekkorban, ezért diagnosizuk és kezelésük nagy kihívást jelent, hiszen napjainkig még nem született egyértelmű szakmai irányelv a terápiát illetően. Fontos kiemelni, hogy a gyógyuláshoz elengedhetetlen a háttérben esetlegesen meghúzódó szisztémás betegség felderítése, illetve kezelése is.

A perforáló dermatosisok felosztása és reklassifikációja

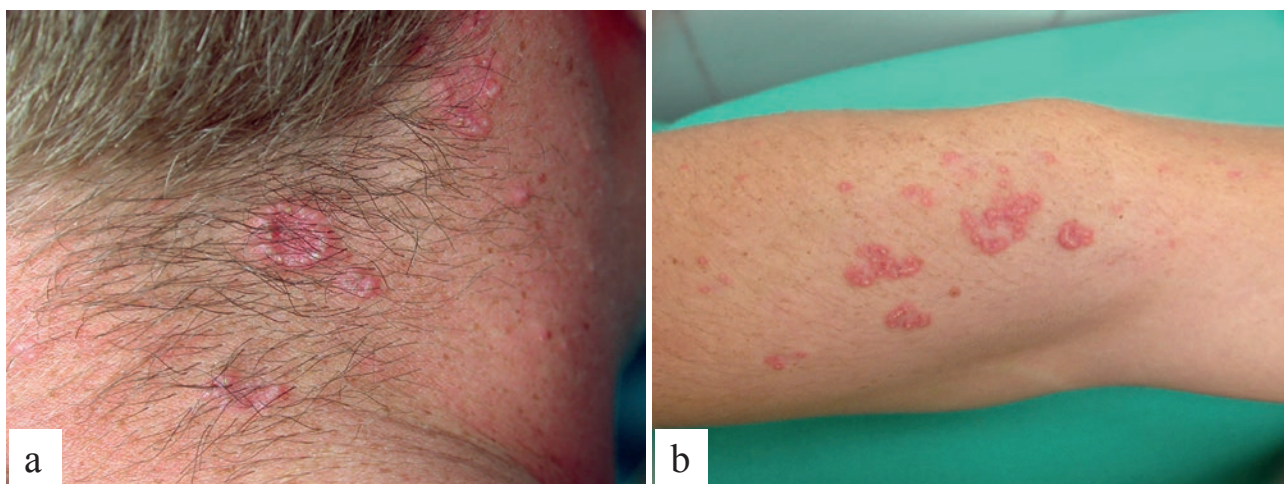
A perforáló dermatosisok közé eredetileg négy fő betegséget sorol a klasszikus irodalmi nomenklatura: 1. reaktív perforáló kollagenózis, 2. elastosis perforans serpiginosa, 3. perforáló folliculitis, 4. Kyrle betegség (1). A perforáló dermatosisokra általánosságban jellemző a dermis alkotóelemeinek (pl. keratin, kollagéntrostok, necrotikus szövetek) transepidermális eliminációja, mely szövettanilag jól elkülöníthető jelenség.

Az utóbbi években történt meg a dermatológusok és dermatopathológusok által az osztályozás reklassifikációja. Az „akvirált perforáló dermatosis”-t külön entitásként határozták meg: ide tartozik minden olyan perforáló bőrbetegség, amely szisztémás alapbetegséghez társultan jelentkezik. Az új nomenklatura szerint a M. Kyrle mellett a felnőttkori reaktív perforáló kollagenózis és a szerzett perforáló folliculitis is ebbe a nagyobb csoportba sorolható (1).

Reaktív perforáló kollagenózis

Két típusát különböztethetjük meg: az öröklött gyermekkori-, illetve a szerzett felnőttkori formát (2), mely gyakran társul cukorbetegséggel, krónikus veseelégtelenséggel (3), ritkábban malignus tumorokkal.

Kifejezetten viszketó keratotikus papulák jellemzik, melyek sokszor minimális traumát követően alakulnak ki. Ezek növekednek, köldökszerű papulák, nodulusok



1. a, b ábra

Elastosis perforans serpiginosa tünete a nyak (a) és a végtag (b) területén (15 éves gyermek esete – a HOGYI Bőrgyógyászat képanyagából)

jelennek meg jellemzően a karokon, kézfejeiken. Köbner jelenség itt is megfigyelhető. A bőrtünetek átlagosan 6-8 hét alatt eltűnnek, heg, vagy hypopigmentáció hátrahagyásával.

A szövettani vizsgálat során sekély, csésze formájú bemélyedés látható a hámban, necroticus, basophil kollagénrostok ürülnek többnyire merőlegesen a felszínre (4).

Differenciáldiagnosztikailag folliculitis, morsus insecti, prurigo nodularis, multiplex keratoacanthoma, vagy dermatofibroma merülhet fel. Kezelés enyhe esetekben nem szükséges, egyebekben helyi-, vagy intralézionáris kortikoszteroid, illetve topicalis retinoid használatáról vannak pozitív esetközlések, per os antihisztamin szedés mellett (5).

Elastosis perforans serpiginosa

Jellemzően gyermekkorban, vagy fiatal felnőttkorban jelentkezik, és az esetek 25-40%-ában társul Down szindrómával, Ehlers-Danlos szindrómával (6), pseudoxanthoma elasticummal, vagy osteogenesis imperfectával (7). A d-penicillinamin provokáló szerepe szintén ismert (8). A betegség négyszer gyakoribb férfiak esetében.

Bőrszínű, vagy halvány erythemas 2-5 mm-es csoportos keratotikus papulák jellemzik annularis, vagy serpiginosus elrendeződésben (1. a, b ábra).

Általában a nyakon, esetenként az arcon, karokon, hajlatokban is megjelenhet. Centralisan hámlás jelentkezhet, viszketés kísérheti.

A szövettani vizsgálat során látható, hogy a hyperplasticus hám kis csatornáin át basophil magtörmelék, és megvastagodott eosinophil elastikus rostok ürülnek a felszínre (9).

Differenciáldiagnosztikailag granuloma annulare, egyéb annularis erythemák, tinea corporis, sarcoidosis, porokeratosis, discoid lupus erythematosus merülhet fel (10).

Évekig perzisztálhat mielőtt regrediál, azonban kiújulásra hajlamos. A terápia itt is kihívást jelent, ajánlások

csak az egyes esetközléseken alapulva születtek, mint például a helyi szteroid, keratolytikus, illetve retinoid kezelés, nb-UVB, vagy lézer kezelés (Er:YAG/CO2) (11).

Perforáló folliculitis

Multiplex, viszkető, keratotikus, follicularis papulák jellemzik, melyek elsősorban a végtagokon, és a glutealis régióban jelentkeznek. Jellemzően hónapokig, akár évekig perzisztálhat, időnként remisszió előfordulhat (2. ábra).

Etiológiája ismeretlen, de a krónikus irritációnak provokáló szerepe lehet. Szövettani metszetben a follicularis



2. ábra

Perforáló folliculitis tünete a mellkason (17 éves gyermek esete – a HOGYI Bőrgyógyászat képanyagából)

infundibulum kiszélesedett, folliculáris dugó képződés, illetve keratin eliminációja látható (12). Számos betegséggel társulhat, például diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, psoriasis, de TNF- α kezelés mellékhatásaként is jelentkezhet (13).

Differenciáldiagnosztikailag keratosis pilaristól, bacterialis folliculitistól, acne vulgaristól kell elkülöníteni.

Kezelésében elsősorban a helyi retinoid kezelés ajánlott, azonban helyi szteroid, keratolyticum, per os antibiotikum adása is megkísérélhető.

Morbus Kyrle

1916-ban *Josef Kyrle*, osztrák bőrgyógyász és patológus írta le az első, diabeteses nőbeteg esetét, akinek generalizált hyperkeratotikus bőrtünetei voltak, majd hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans elnevezéssel illette a bőrbetegséget (14). A M. Kyrle pontos pathogenezeise ismeretlen, a bőrtünetek kialakulásának hátterében az abnormális, rapid keratinizáció meglétét feltételezik. Típusosan 20-60 év között, átlagosan 30 éves korban fordul elő egyenlő nemi megoszlással.

A klinikai képre jellemző a testszerte, de elsősorban bilaterálisan, az alsó végtagok extensor felszínén, de akár a fejen, nyaki régióban is, hevesen viszkető, 2-8 mm-es, izolált, hyperkeratotikus, follicularis/extrafollicularis lokalizációjú, esetleg centralisan tölcsészerű dugóval ren-

delkező papulák megjelenése, melyek verrucosus plakká folyhatnak össze (14). A bőrtünetek gyakori linearis elrendeződése a Köbner-jelenségre utal. A nyálkahártyák, palmoplantaris régió jellemzően megkíméltek. A hisztopatológia típusos a kórképre, karakterisztikus a keratin transzepidermalis eliminációja, follicularis szarucsap vagy epidermalis invaginációban kialakuló szarucsap figyelhető meg (16).

Kyrle betegséget igazoltunk annál a 4 éves leánygyermeknél is, aki már 3 hónapja fennálló, recidiváló viszkető bőrtünetek miatt került osztályunkra. Felvételekor a subicterusos küllemű lánygyermek mindkét lábszárán, bal oldali dominanciával 0,5-2 cm-es, vaskos pörkkel fedett, több helyen erodált, nedvedző, lividerythemas szegélyű, helyenként centralisan ulcerált plakkok voltak láthatók (3. a, b ábra).

Az arcon hasonló tüneteket, valamint mko. végtagon, kézfejekken, könyökök területén 1-3 mm-es, pörkkel fedett papulákat, pustulákat észleltünk (4. ábra).

A klinikai kép alapján elsődlegesen pyoderma gangrenosum, vasculitis, illetve szekunder impetiginizáció merült fel. Részletes kivizsgálás során a laboratóriumi vizsgálatokban gyorsult süllyedést (105 mm/h), kissé emelkedett CRP értéket, illetve kifejezetten magas májenzim értékeket észleltünk (GOT: 668 U/l, GPT: 251 U/l, GGT: 232 U/l, ALP: 1059 U/l, össz bilirubin: 37,3 μ mol/l, direkt bilirubin: 31,4 μ mol/l). Véréképében anaemián kívül érdemi eltérést



3. a, b ábra

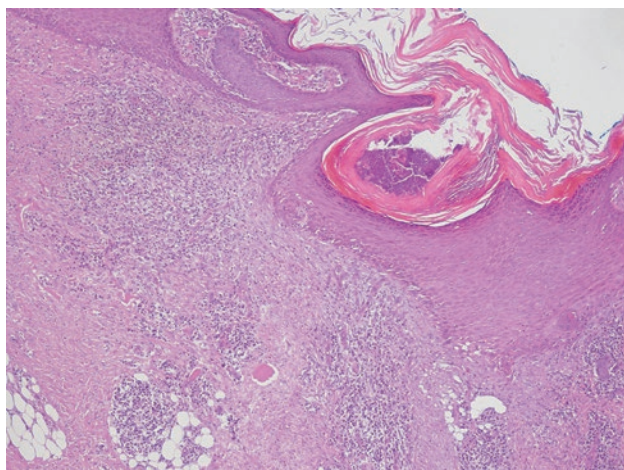
M. Kyrle: az alsó végtagokon lividerythemas, hyperkeratotikus centrálisan ulcerált, pörkkel fedett plakkok, nodusok



4. ábra

M. Kyrle: A könyökön, alkaron, kézfejekon centralisan erodált erythemas papulák

nem észleltünk. Vírus szerológiai eredmények (HIV, Hepatitis szerológiák) negatívak lettek. DIF vizsgálat során a mintában IgM pozitív vascularis érintettség mutatkozott, de kórjelző C3, IgA, IgG fluoreszcencia nem volt látható. Rutin szövettani vizsgálat a hám centralis kiszélesedését, elsimult hámpapillákat, valamint a hám invaginációját írta le, melynek a lumenében vaskos szaruanyag és basophil szövettörmelék, a környező részeken a dermisben közepes fokú, krónikus gyulladásos sejtekből álló beszűrődés volt



5. ábra

M. Kyrle szövettani képe

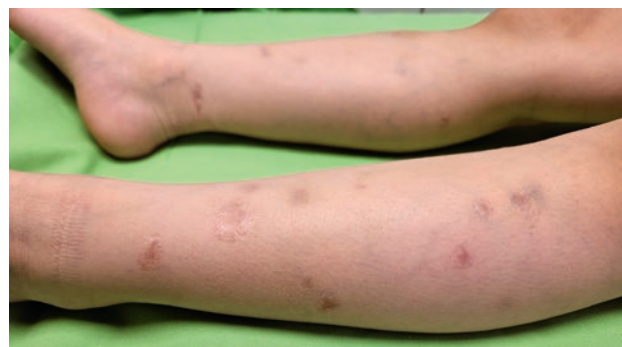
azonosítható. A szövettani morfológiai elváltozások és a klinikai kép alapján a hyperkeratosis follicularis et para-follicularis in cutem penetrans (M. Kyrle) diagnózisa volt felállítható (5. ábra).

Az ismeretlen eredetű hepatopathia kivizsgálása során konstansan magas májenzim értékeket, mérsékelt anaemiát, emelkedett IgG4 értéket lehetett detektálni, ANCA, atípusos ANCA, simaizom elleni AT erősen pozitív volt, anti Myeloperoxidáz AT, anti Proteináz-3 AT emelkedett volt.

A hasi ultrahang vizsgálat során sclerotizáló cholangitis és portalis hypertonia lehetősége merült fel, a korábbi gastroenterológiai panaszok és széklet vér pozitivitás miatt végzett panendoscopia I. fokú nyelőcső varicositast véleményezett. Elastográfia előrehaladott fibrózist igazolt.

A májbiopsziában kifejezett aktivitású interface hepatitis-t és cirrhosisnak megfelelő szöveti képet írtak le. Mindezek alapján a fibrosissal társuló epeúti destrukció, valamint a periseptalis felhalmozódott réz-asszociált protein jelenléte autoimmun hepatitis és sclerotizáló cholangitis együttes jelenlétére, azaz overlap szindrómára utalt a klinikai képpel korreláltatva.

Kezdeti Prednisolon indukciót követően Azathioprin (Imuran) terápia indult, mely mellett a gyermek klinikailag egyensúlyban volt. Bőrgyógyászati szempontból jelenleg kizárólag maradványtünetek észlelhetők (6. ábra).



6. ábra

M. Kyrle maradványtünetei az alszárakon

A Morbus Kyrle felnőttkorban ritka, gyermekkorban extrém ritka bőrbetegség, a pontos diagnózis felállításához a szövettani mintavétel elengedhetetlen. Leggyakrabban krónikus vesebetegséggel, diabetes mellitussal (3, 16), de akár májbetegséggel, kongesztív szívelégtelenséggel, hyperlipidaemiával, vagy HIV fertőzéssel is társulhat.

Megbeszélés

A perforáló dermatosisok kezelése minden esetben komoly kihívást jelent, helyileg, intralézionárisan, illetve szisztémásan adható szteroidok mellett topikális, illetve szisztémásan alkalmazott retinoidokat (isotretinoin, acitretin), keratolytikumokat (urea, szalicilsav), illetve emollienseket is javasolnak (17). A viszketés mérséklésére per os antihisztamin hatékony lehet. Több esetközlésben antibiotikus terápia (tetracyclin, clindamycin, metronidazol)

(18, 19), phototerápia (nb-UVB, PUVA), illetve lokális calcineurin inhibitor kezelés pozitív hatásairól számoltak be (20). A legtöbb esetben az egyes terápiák kombinációjára van szükség. A jelenleg zajló klinikai vizsgálatok alapján Janus kináz inhibitorok, illetve interleukin 4/13/31 gátlók hatékonyak lehetnek a M.Kyrle esetében is, ezzel remélhetőleg bővítve, hatékonyabbá téve a jövőbeli terápiás lehetőségeket.

Az irodalom alapján eddig egy felnőtt esetében írták le az akvirált perforáló dermatosis, és a sclerotizáló cholangitis együttes előfordulását. Gyermekkorban *Gál és mtsai* közölték le elsőként a M.Kyrle hátterében húzódó autoimmun sclerotizáló cholangitis esetét (21).

Összességében elmondható, hogy a perforáló dermatosisok ritka, mind a diagnosztikát, mind a terápiát illetően kihívást jelentő kórképek. A szövettani mintavétel ezen kórképek gyanújakor feltétlenül ajánlott, hiszen hisztopatológiai képük típusos. A diagnózis felállítását követően a bőrgyógyásznak kiemelten fontos szerepe van a tünetek hátterében húzódó, akár életet veszélyeztető háttérbetegségek felderítésében.

IRODALOM

1. Saray Y., Seçkin D., Bilezikçi B.: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2006) 20(6), 679–88. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01571.x
2. Bhat Y.J., Manzoor S., Qayoom S. és mtsai.: Familial reactive perforating collagenosis. *Indian J Dermatol.* (2009) 54(4), 334–7. DOI: 10.4103/0019-5154.57608
3. Hong S.B., Park J.H., Ihm C.G. és mtsai.: Acquired perforating dermatosis in patients with chronic renal failure and diabetes mellitus. *J Korean Med Sci.* (2004) 19(2), 283–288 DOI: 10.3346/jkms.2004.19.2.283
4. Mullins T.B.; Sickinger M., Zito P.M.: Reactive Perforating Collagenosis. In: *StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459214/> [Updated 2022 August 25]
5. García-Malinis A.J., Sánchez E.D.V., Sánchez-Salas M.P. és mtsai.: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 cases, emphasizing pathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31(10), 1757–1763. DOI: 10.1111/jdv.14220.
6. Pallesen K.A.U., Lindahl K.H., Bygum A.: Elastosis perforans serpiginosa related to vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Dermatology Online Journal.* (2019) 25(3), 13030/qt5gd6d1tp
7. Mehta R.K., Burrows N.P., Payne C.M.: Elastosis perforans serpiginosa and associated disorders. *Clin Exp Dermatol.* (2001) 26(6), 521–4. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00882.x.
8. Beseke S.M., Jogdand S.D., Naqvi W.M.: A Systematic Review of Case Reports of a Rare Dermatological Condition: Elastosis Perforans Serpiginosa. *Cureus.* (2023) 15(6), e40296. DOI: 10.7759/cureus.40296
9. Lee S-H., Choi Y., Kim S-C.: Elastosis perforans serpiginosa. *Ann Dermatol.* (2014) 26(1), 103–6. DOI: 10.5021/ad.2014.26.1.103
10. Maiberger M., Nunley J.R.: Perforating dermatoses. In: *Uptodate*, available from: https://www.uptodate.com/contents/perforating-dermatoses?search=perforating%20dermatosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 last updated: Feb 23, 2022.
11. Saxena M., Tope WD: Response of elastosis perforans serpiginosa to pulsed CO₂, Er:YAG, and dye lasers. *Dermatol Surg.* (2003) 29(6), 677–678. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2003.29164.x
12. Akoglu G., Emre S., Sungu N. és mtsai.: Clinicopathological features of 25 patients with acquired perforating dermatosis. *Eur J Dermatol.* (2013) 23(6), 864–871. DOI: 10.1684/ejd.2013.2237
13. Gilaberte Y., Coscojuela C., Va'zquez C. és mtsai.: Perforating folliculitis associated with tumour necrosis factor- α inhibitors administered for rheumatoid arthritis. *British Journal of Dermatol.* (2007) 156(2), 368–371. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07598.x
14. Ataseven A., Öztürk P., Kucukosmanoglu I., és mtsai.: Kyrle's disease. *BMJ Case Rep.* (2014) bcr2013009905. DOI: 10.1136/bcr-2013-009905
15. Rice A.S., Zedek D.: Kyrle Disease. In: *StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)* 2022, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532886/> [Updated 2023 May 23]
16. Lokesh V, Lakshmikantha A, Kannan S.: Kyrle's disease: a cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *BMJ Case Rep.* (2017); 2017: bcr2017 220023. DOI: 10.1136/bcr-2017-220023
17. Forouzandeh M., Stratman S., Yosipovitch G.: The treatment of Kyrle's disease: a systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2020) 34(7), 1457–63. DOI: 10.1111/jdv.16182
18. Brinkmeier T, Schaller J, Herbst RA és mtsai.: Successful treatment of acquired reactive perforating collagenosis with doxycycline. *Acta Derm Venereol.* (2002); 82(5), 393–395. DOI: 10.1080/000155502320624249
19. Khalifa M, Slim I, Kaabia N és mtsai.: Regression of skin lesions of Kyrles disease with metronidazole in a diabetic patient. *J Infect.* (2007) 55(6), e139–e140. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.07.023
20. Kinoshita M, Ogawa Y, Kawamura T és mtsai.: Efficacy of topical tacrolimus for treating Kyrles disease. *J Dermatol.* (2016) 44(5), e81–e82. DOI: 10.1111/1346-8138.13721
21. Gál A, Bar I.E, Vass V és mtsai.: Kyrle's disease in a child with autoimmune sclerosing cholangitis. *Eur. J. Pediatr. Dermatol.* (2022) 32(3), 162–4. DOI: <https://doi.org/10.26326/2281-9649.32.3.2388>

Érkezett: 2023.08.28.

Közlésre elfogadva: 2023.09.11.

Congenitalis gyorsan növekvő óriás tumorok egy újszülött esetében

Congenital rapidly growing giant tumors in a newborn

FODOR ANNAMÁRIA DR.¹, VASS VIKTÓRIA DR.², CSÓKA MONIKA DR.³,
JENŐVÁRI ZOLTÁN DR.⁴, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹,

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Patológiai Osztály, Budapest²,

Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó utcai részleg Onkológia, Budapest³,

Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó utcai részleg Sebészet, Budapest⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők ismertetik a juvenilis xanthogranuloma egy szokatlan megjelenési formáját, a diagnózis felállításához szükséges vizsgálatokat, azok eredményeit a beteg esetén és a felmerülő differenciáldiagnosztikai kérdéseket. A nemzetközi irodalomban leírtak alapján tárgyalják a terápiás lehetőségeket, valamint ezekkel összevetve beszámolnak a beteg esetében választott kezelésről és annak eredményéről. Az esetet a juvenilis xanthogranuloma általában spontán regrediáló formájától lényegesen eltérő, agresszív, gyorsan növekvő tumor gyanúját keltő megjelenés különlegessége miatt tárgyalják a szerzők.

Kulcsszavak:

esetriport – congenitalis óriás
juvenilis xanthogranuloma – juvenilis
xanthogranuloma – nem-Langerhans sejtes
histiocytosis – gyermekbőrgyógyászat

SUMMARY

The authors present a juvenile xanthogranuloma case with unusual clinical features. The results of the check-up and the differential diagnosis respects. They discuss the novel treatment options based on the recent literature and refer to the results of the therapy in their patient. The case presents an extraordinary, rapidly growing, malignant tumor-mimicking variant of the benign, mostly spontaneously regressing juvenile xanthogranuloma.

Key words:

case report – congenital giant
juvenile xanthogranuloma – juvenile
xanthogranuloma – non-Langerhans cell
histiocytosis – pediatric dermatology

Rövidítések jegyzéke:

JXG	juvenilis xanthogranuloma
CGJXG	congenitalis óriás juvenilis xanthogranuloma
NF-1	1-es típusú neurofibromatosis
JMML	juvenilis myelomonocytás leukémia

A juvenilis xanthogranuloma (JXG) a nem-Langerhans sejtes histiocytosisok leggyakoribb típusa, amely javarészt néhány éven belül spontán regrediál. Az elvétve előforduló, szükség esetén kezelést igénylő extracutan érintettség általában multiplex cutan JXG-hoz társul, ezért utóbbi észlelése esetén további vizsgálatok elvégzése szükséges. A ritka congenitalis óriás forma, alapvetően benignus természetű ellenére, gyorsan progrediáló, malignus tumor képét idézheti. Betegünk kapcsán rávilágítunk a differen-

ciáldiagnosztika fontosságára, illetve arra az eshetőségre, amikor a várt spontán regresszió ellenére a cutan JXG beavatkozást igényel.

Esetismertetés

Egy 2 hónapos leánysecsemő infantilis capillaris haemangioma iránydiagnózissal került a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Ambulanciájára. Fizikális vizsgálat során a jobb könyökhajlatban és a törzs bal oldalán egy 4x5 cm, valamint egy 5x6 cm kiterjedésű, prominens, környezetétől élesen elhatárolt, tömött, rekeszes tapintatú, alapjáról elmozdítható, sárgás-erythemás, perifériás részein bullaszerű, de igen tömött tapintatú képleteket tartalmazó subcutan terime volt észlelhető (1. ábra). Dermatoszkópos vizsgálattal néhány elágazó hajszálértágulat ábrázolódott. Egyéb eltérés fi-



1. ábra

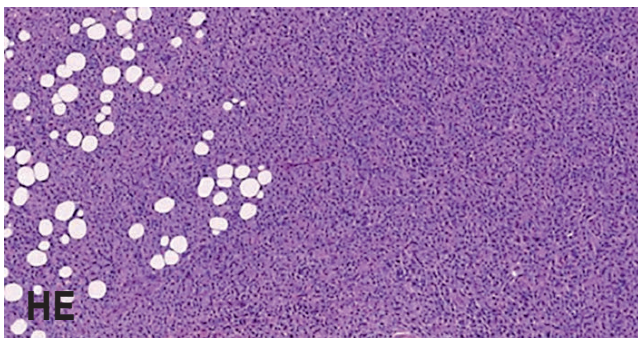
A bizarrr tumorok megjelenése a csecsemőn

zikaális vizsgálat során nem igazolódott. Laboratóriumi vizsgálatok során a kvalitatív és kvantitatív vérképben, a máj- és vese-funkciós paraméterekben érdemi eltérést nem lehetett észlelni. Ultrahang vizsgálat során a koponyaurban, valamint a hasi és kismedencei szerveken kóros nem volt látható, a terimék lágyrész vizsgálata atípusos képet írt le. Mágnesesrezonancia-kép-

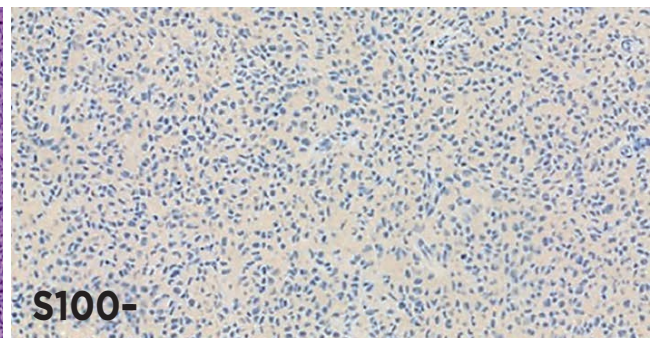
alkotás (MRI) során a mellkasban eltérés nem ábrázolódott, a subcutan terimék fokozott keringés nélküli inhomogén struktúrát mutattak az alattuk fekvő izom beszűrősege nélkül. A csontvelő biopszia eredménye eltérést nem igazolt. Szöveti mintavétel történt mindkét tumorból, amelynek elemzése során monomorph histiocyter infiltratio ábrázolódott egy-egy osztódó alakkal, elsősorban lymphocyta és eosinophil beszűrődéssel, atípusos sejtalak nem volt felfedezhető. Habos cytoplasmájú histiocyták és Touton-típusú óriássejtek nem voltak egyértelműen azonosíthatók. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a histiocyták CD68 pozitivitás mellett S100, CD117, HMB45 és CD1a negativitást mutattak (2. ábra). A klinikum, a szövettani vizsgálat és az elvégzett vizsgálatok alapján a juvenilis xanthogranuloma, azon belül az igen ritkán előforduló típus, a congenitalis óriás típus diagnózisa volt felállítható. A további obszerváció során, a spontán regresszió jeleinek hiányában, a terimék eltávolítására került sor.

Megbeszélés

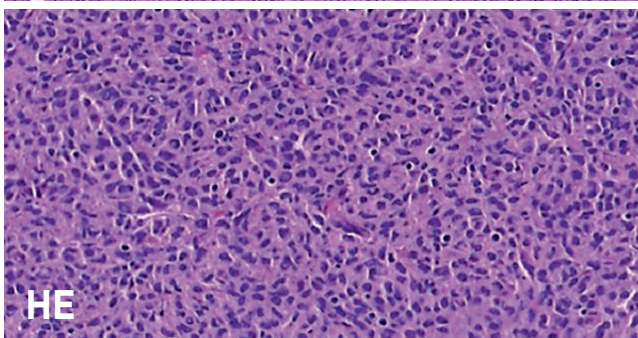
A juvenilis xanthogranuloma (JXG) a benignus nem-Langerhans sejtes histiocytosisok leggyakrabban előforduló típusa (1). A klasszikus JXG két fő megjelenési formája a dóm alakú papulák (<0,5 cm) és a soliter/multiplex nodulusok (<2 cm). Egy ritka variáns az óriás forma (>2 cm) (1). A congenitalis megjelenés alapvetően ritka, érdekes, hogy a congenitalis JXG leggyakrabban óriás formában jelentkezik (>3 cm). A típusos klinikai megjelenés a tömött, környezetétől élesen elhatárolt, sárgás-erythemás tumor, amely a születést követő első hónapokban gyorsan növekszik (2). Differenciáldiagnosztikai szempontból a leggyakoribb elkülönítendő kórképek



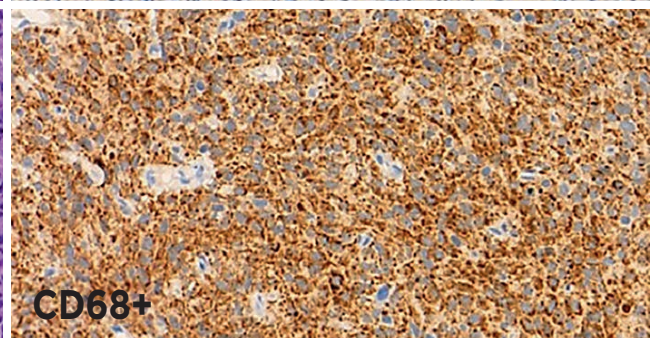
HE



S100-



HE



CD68+

2. ábra

Subcutist infiltráló monomorph histiocyter sejtszaporulat (HE). Immunhisztokémiai vizsgálatok S100 proteinnel negatív (S100-), CD68 markerrel pozitív (CD68+) festődést mutatnak

az infantilis capillaris haemangioma, haematoma, myofibroma, rhabdomyosarcoma, leukémia, neuroblastoma, Langerhans-sejtes histiocytosis, valamint egyéb kötőszöveti neoplasiák (2, 3, 4).

A nemek közötti megoszlás a klasszikus JXG esetén férfi:nő – 1,4:1, míg a congenitalis óriás JXG (CGJXG) esetén éppen ellentétes, férfi:nő – 1:1,4. A leggyakoribb lokáció mind a klasszikus, mind a CGJXG esetén a fej és a nyak, amelyet a törzs és a végtagok követnek (1, 2).

A dermatoszkópos vizsgálat során a klasszikus JXG esetén narancssárga alapon – amelyet lenyugvó nap jelként említenek – felhőszerűen elhelyezkedő diffúz, sárga depozitumok láthatók, amelyek valószínűsíthetően a histiocytáknak felelnek meg, valamint a periférián elágazó hajszálértágulatok ábrázolódnak. A már érettebb vagy regresszióban lévő léziók nagyobb mennyiségben tartalmaznak lipidekkel gazdagon telt sejteket, amelyek dermatoszkóp alatt fehér vagy sárga globulusokként jelennek meg. Az óriás JXG dermatoszkópos képe hasonló a klasszikus JXG esetén látottakhoz (1).

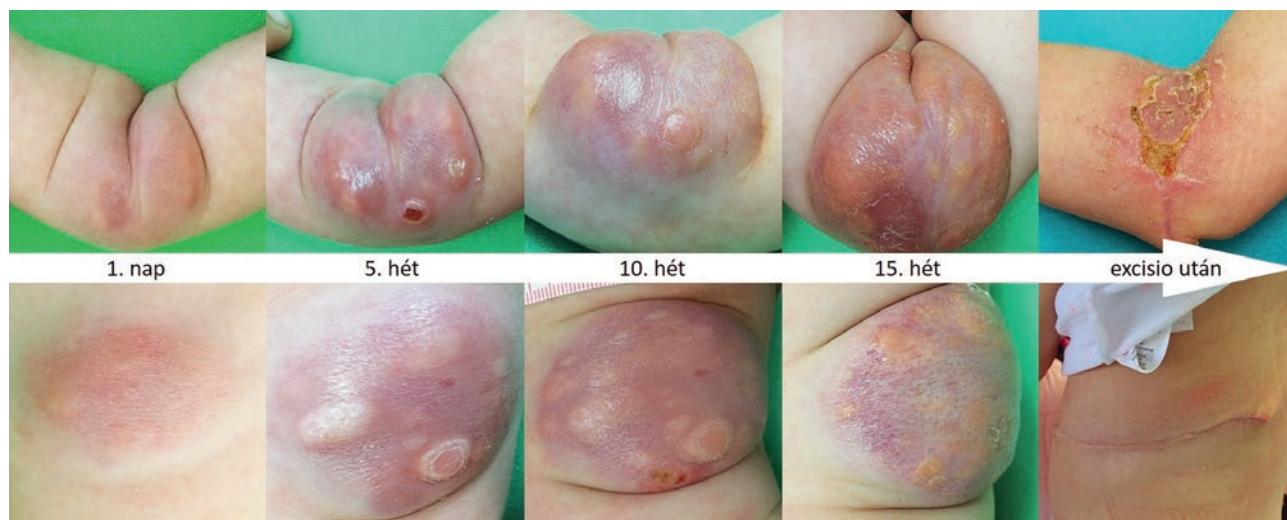
A hisztopatológiai jellemzők korrelálnak a klinikai képpel. A korai léziók számos kis fokban lipidizált histiocytát, valamint kismértékű, lymphocytákból, eosinophil és neutrophil granulocytákból álló, lobos beszűrődést tartalmaznak. Az érettebb léziók esetén a histiocyták vakuolizált, habos, xanthomatosus cytoplasmával rendelkeznek, a lobos beszűrődés mértéke nő, Touton-típusú óriássejtek jelennek meg. Utóbbiak habos cytoplasmával körbevett sejtmagkoszorúból állnak, jelenlétük jellegzetes, de nem kötelező JXG esetén, akár hiányozhatnak is. A regrediáló léziókban már leginkább fibroblast proliferatio és fibrosis figyelhető meg. Valódi atypia jelei nem, illetve mitosisok is csak kis számban fordulnak elő (3, 5). Az immunhisztokémiai vizsgálatok típusosan pozitívak macrophag markerek esetén, mint a CD68, CD163, KiM1P, anti-FXIIIa, vimentin és anti-CD4, és általában negatívak S100 protein esetén. A CD1a és CD207 (an-

ti-langerin), amelyek a Langerhans-sejtekre típusosak, JXG esetén negatívak (3, 6). A hisztopatológiai jellegzetességek megegyeznek a klasszikus és a congenitalis óriás JXG esetén.

Az extracutan manifesztációk alapvetően ritkák. Ha mégis előfordulnak, klasszikus JXG esetén az ocularis érintettség a leggyakoribb, ezt követi a pulmonalis és hepaticus manifesztáció, míg congenitalis JXG esetén a leggyakrabban érintett szerv a máj, amelyet a csontvelő és a tüdő követ (1, 2). Ocularis érintettség esetén kialakulhat spontán hyphema, secunder glaucoma, súlyos esetben látásvesztés is (7). Congenitalis JXG esetén a soliter lézióval rendelkező újszülötteknél a szisztémás érintettség nem jellemző. A szisztémás érintettséget leíró esetekben az újszülötteknél jellemzően multiplex léziókat figyeltek meg (2).

A minden részletre kiterjedő, a beteg számára kimerítő laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokat jó általános állapotú, egészséges újszülöttön észlelt soliter congenitalis JXG esetén nem szükséges elvégezni, mivel a szisztémás érintettség előfordulásának valószínűsége igen alacsony. Szemészeti és hasi ultrahang vizsgálat javasolt azon újszülöttek esetében, akiknél multiplex cutan JXG észlelhető (2). Az irodalomban egy esetben CGJXG mellett kiterjedt belső szervi érintettséget írtak le. A betegnél az óriás cutan lézióval egyidejűleg számos tumor jelenlétére derült fény a májban, tüdőben, vesében, agyban és csontvelőben egyaránt. A szerzők tudomása szerint ez az egyetlen ismert eset, amikor a CGJXG fatális kimenetelű volt (1, 8).

Hasonlóan a klasszikus JXG-hoz, a congenitalis variáns esetében is a gyakori spontán regresszió jellemző az első 2 életév során (1, 2). Emiatt a betegek szoros observációja önmagában elegendő (2). Kezelés, figyelembe véve a cutan léziók benignus viselkedését, a legtöbb esetben nem szükséges (7). Fontos viszont szem előtt tartani, hogy a lézió, lokalizációjától függően, nyomást fejthet ki



3. ábra

A tumorok rapid progressziója végül sebészi eltávolítást igényelt

a környező szövetekre. Ebben az esetben, a cutan lézió(k) eltávolítása szükségessé válhat. Az extracutan manifesztációk szintén kezelést igényelhetnek a tünetek függvényében (1, 7). Ocularis xanthogranuloma sebészi úton, intralézionális kortikoszteroid injekcióval, radio- vagy kemoterápiával kezelhető. Szisztémás érintettség esetén kemoterápiás kezelés jön szóba (7).

Számos kórkép JXG-val való társulásáról számoltak be az irodalomban, mint az 1-es típusú neurofibromatosis (NF-1), juvenilis myelomonocytás leukémia (JMML), krónikus granulocytás leukémia, akut lymphoblastos leukémia, urticaria pigmentosa, aquagen pruritus és congenitalis epeúti atresia (9). A néhány esetben leírt NF-1, JMML és JXG együttállása, feltételezhetően véletlen egybeesés, mivel mind malignitás, mind JXG társulhat NF-1-hez. NF-1 esetén a társuló malignitást ki kell zárni, függetlenül a JXG egyidejű fennállásától (10). Az irodalmat áttekintve, CGJXG társulását nem írták le egyik előbbi kórképpel sem.

Betegünk esetében a vizsgálatok során nem volt eltérés, beleértve a csontvelő analízisét is. Szisztémás érintettség nem igazolódott. Az elváltozások méretének gyors progressziója miatt a tumorok in toto sebészi excíziója vált szükségessé a további funkcionális és esztétikai problémák megelőzése céljából (3. ábra). Recidíva a további követés során nem volt.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük az immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzését és az azokról készített fotódokumentációt *Prof. Dr. Sági Zoltánnak*, valamint a gyermek korábbi gondozásában való részvételt *Dr. Csitos Ágnesnek*.

IRODALOM

1. *Ladha M.A., Haber R.M.*: Giant Juvenile Xanthogranuloma: Case Report, Literature Review, and Algorithm for Classification. *J Cutan Med Surg.* (2018) 22(5), 488-494. DOI: 10.1177/1203475418777734
2. *Oza V.S., Stringer T., Campbell C. és mtsai.*: Congenital-type juvenile xanthogranuloma: A case series and literature review. *Pediatr Dermatol.* (2018) 35(5), 582-587. DOI: 10.1111/pde.13544
3. *Ábrahám R., Varga E., Tóth-Molnár E. és mtsai.*: Multiplex juvenilis xanthogranuloma. *BVSZ.* (2017) 93(6), 291-294. DOI: 10.7188/bvsz.2017.93.6.1
4. *Ferrara D., Tomà P., Diplomatico M. és mtsai.*: Congenital Giant Juvenile Xanthogranuloma in a 3-Month-Old Boy. *J Pediatr.* (2021) 231, 287-288. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.12.013
5. *Hernandez-Martin A., Baselga E., Drolet B.A., Esterly N.B.*: Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol.* (1997) 36(3 Pt 1), 355-369. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)80207-1
6. *Höck M., Zelger B., Schweiggmann G. és mtsai.*: The various clinical spectra of juvenile xanthogranuloma: imaging for two case reports and review of the literature. *BMC Pediatr.* (2019) 19(1), 128. DOI: 10.1186/s12887-019-1490-y
7. *Szalai Zs.*: Gyermekbőrgyógyászat. *Medicina Könyvkiadó Zrt.* (2019)
8. *Azorín D., Torrelo A., Lassaletta A. és mtsai.*: Systemic juvenile xanthogranuloma with fatal outcome. *Pediatr Dermatol.* (2009) 26(6), 709-712. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.01018.x
9. *Le Gal F.A., Enjolras O., Guillemette J.*: Tumor on the trunk of a neonate. *Pediatr Dermatol.* (1996) 13(1), 65-68. DOI: 10.1111/j.1525-1470.1996.tb01194.x
10. *Miraglia E., Laghi A., Moramarco A., Giustini S.*: Juvenile xanthogranuloma in neurofibromatosis type 1. Prevalence and possible correlation with lymphoproliferative diseases: experience of a single center and review of the literature. *Clin Ter.* (2022) 173(4), 353-355. DOI: 10.7417/CT.2022.2445

Érkezett: 2023.08.18.

Közlésre elfogadva: 2023.09.08.

Leukemia cutis egy eset kapcsán

A case of leukemia cutis

SOLTI ANNA DR.¹, FODOR ANNAMÁRIA DR.¹, NEMESÁNSZKY ZSUZSANNA DR.¹,
PÉTER GYÖRGY DR.², SZEPESI ÁGOTA DR.³, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztály¹
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Onko-haematológiai Osztály²
Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet³

ÖSSZEFOGLALÁS

A leukemia cutis egy extramedullaris leukemia forma, a bőr leukemiás sejtekkel való infiltrációját jelenti, a leukemiával diagnosztizáltak összesen kb. 5%-át érinti. A kórkép bármelyik leukemia típusban megjelenhet, bármely életkorban és mindkét nemben azonos megoszlással. A szerzők egy 14 éves lány esetéről számolnak be, aki az arcon, a hajás fejbőrön és a törzsön jelentkező livid-erythemás nodusokkal jelentkezett a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán. Klinikai, valamint laboratóriumi vizsgálatok felvetették a lymphoproliferatív betegség gyanúját, majd szövettani és csontvelő vizsgálat alapján bőrérintettséggel járó akut myeloid leukemia igazolódott.

Kulcsszavak:

leukemia cutis – akut myeloid leukemia –
hematológia – onkológia – neoplázia

SUMMARY

Leukemia cutis is a subtype of extramedullary leukemia, characterized by the infiltration of the skin with leukemic cells. It affects approximately 5% of the patients diagnosed with leukemia. The disease may appear in any type of leukemia, at any age, with the same distribution in both sexes. The authors report a case of a 14-year-old girl who presented at the Dermatology Department of Heim Pál National Children's Institute with livid-erythematous nodules on her face, scalp, and trunk. Clinical and laboratory tests suggested lymphoproliferative disease, which was confirmed with histological and bone marrow examination, and acute myeloid leukemia with skin involvement was proven.

Key words:

leukemia cutis – acute myeloid leukemia –
haematology – oncology – neoplasm

A mindennapi gyermekbőrgyógyászati gyakorlatban ritkán találkozunk a leukemia cutis (LC) előfordulásával, ezért diagnosztikai kihívást jelenthet ez az extramedullaris leukemia forma, mely a bőr leukemiás sejtekkel való infiltrációját jelenti. Bármelyik leukemia típusban megjelenhet, de leginkább az akut myeloid leukemiára (AML), azon belül is az akut myelomonocytás altípusra jellemző, ahol az esetek 10-33%-ában is észlelhető, míg krónikus lymphoid leukemiában az esetek csupán 6-10%-ában fordul elő. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2020-ban 317 férfit és 341 nőt diagnosztizáltak myeloid leukemiával. A LC-al diagnosztizáltak nagyjából 7%-ánál a perifériás vérben nincsenek leukemiás sejtek (1, 2).

Esetismertetés

A 14 éves, korábban krónikus betegségben nem szenvedő leány kórtörténetében egy alkalommal szerepelt hospitalizáció

obstruktív bronchitis miatt. Gyógyszerérzékenység a gyermeknél nem volt ismert, kivi allergiát említett. Családi anamnézisében több családtagot is érintő psoriasis vulgaris, valamint az egyik nagyszülőnél cervix carcinoma szerepelt.

Az ambulanciára érkezését megelőzően 3 héttel külföldi utazás alatt a gyermeknek enteritises panaszai zajlottak, amelyek spontán szűntek. Ezzel egyidőben a mellkasán barnás-livid nodusok jelentkeztek, majd később testszerte szaporodni kezdtek. A bőrtünetek viszketést, fájdalmat nem okoztak. Területi bőrgyógyász kortikoszteroid tartalmú externát javasolt, azonban javulás az alkalmazott készítmény mellett nem volt, így hospitalizációjára került sor. Első megjelenésekor a gyermek hátán, hasfalán, mellkasán, arcán, hajás-fejbőrén számos 5-10 mm átmérőjű barnás-livid-erythemás, néhol bőrszínű, laposan előemelkedő nodusok voltak láthatóak (1. a, b, c ábra). Belsőgyógyászati státuszában a bal oldali axillában tapintható lymphadenomegálián kívül érdemi eltérés nem volt. A látott klinikai kép alapján lymphoproliferatív betegség gyanúja merült fel, ezért kivizsgálás indult.

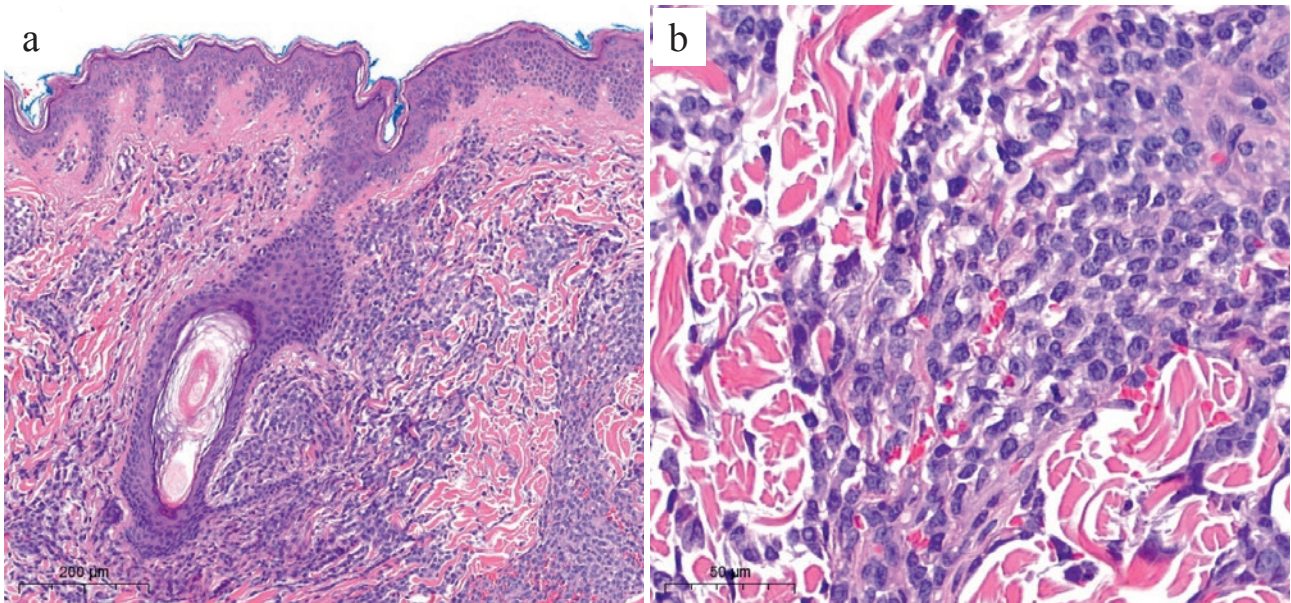


1. a, b, c ábra

5-10 mm átmérőjű livid-erythemás nodusok a háton, a hasfalon és a mellkason

Laboratóriumi paramétereiben leukopenia (2,07 G/l), abszolút neutropenia (0,7 G/l), lymphocytosis (63,3%), valamint mérsékelt fokú normocytar anaemia (hemoglobin: 111 g/l; hematokrit: 0,316) volt látható. Immunglobulin A, G és M, valamint LDH és CRP értékek normál tartományban voltak. Benignus cutan lymphoid hyperplasia az anamnesztikus adatok alapján kizárható volt, Borrelia burgdorferi irányában történt szerológiai vizsgálat negatív volt. Autoimmun szerológiai vizsgálat (ANA, ENA panel), mellkas röntgen és hasi ultrahang vizsgálat kóros eltérést nem igazolt. Vérkenet vizsgálat során haematológiai konzílium az életkornak nem megfelelő megoszlást (neutropenia, kifejezett lymphocyta túlsúly) írt le, kóros morfológiájú fehérvérsejteket azonban nem lehetett igazolni. Felmerült infekciót követően kialakult leuko-, és neutropenia lehetősége, illetve cu-

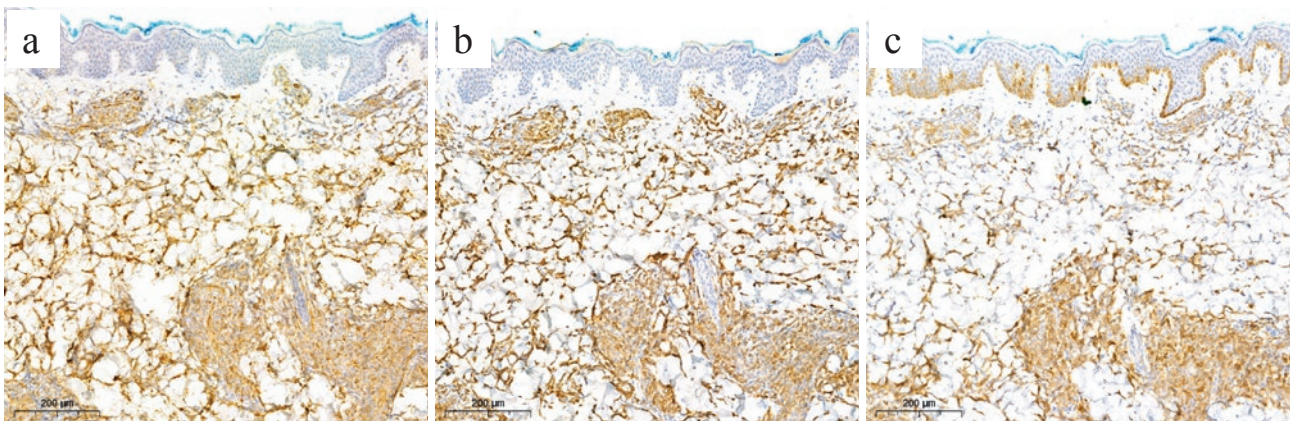
tan T-sejtes lymphoma is. A bőrtünetekből szövettani mintavétel történt, ahol az epidermist megkímélő, de mélyre terjedő, kis és közepű sejtekből álló, éretlen sejtes beszűrődés volt látható. (2. a, b ábra) Immunhisztokémiai vizsgálat alapján a beszűrődést éretlen CD34 és CD117 pozitív blastok alkották CD4 és lizozim koexpressziójával, a ki67 mitotikus index magas volt (kb. 80%), immunfestések egyéb lymphoid markerekre (CD3, CD8, CD20 és CD30) negatívak voltak. (3. a, b, c ábra) A szövettani kép alapján malignus myelomonocytás tumor diagnózisa került leírásra, mely a csontvelő vizsgálat eredményétől függően leukemia cutis vagy myeloid sarcoma lehetőségét vetette fel. Ekkor a gyermek a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (HOGYI) Onko-haematológiai Osztályára került át további vizsgálatok elvégzése és terápia bevezetése céljából. A csontvelő bi-



2. a, b ábra

Szöveti kép (HE festés):

a: perivascularis, perifollicularis monomorf sejtbeszűrődés; b: az éretlen monocytar infiltrátum sejtjei laza chromatin szerkezetű, multiplex nucleolusokat tartalmazó, lymphocytáknál valamivel nagyobb blastok



3. a, b, c ábra

Immunhisztokémiai vizsgálattal a cutan infiltrátum fenotípusa:

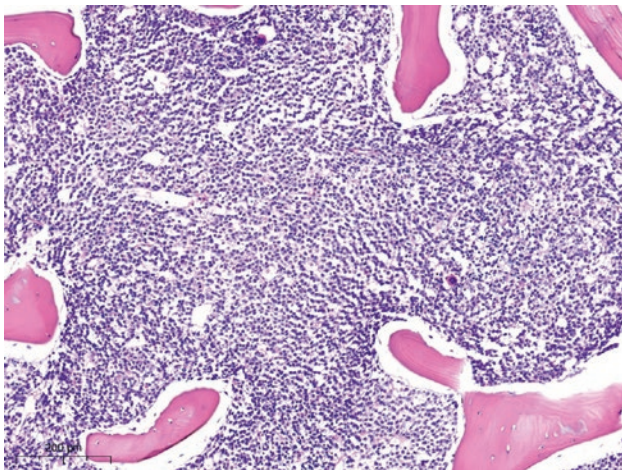
a: CD34 pozitív (blast marker); b: CD117 pozitív korai myeloid marker); c: lizozim pozitív (monocyt marker)

opszia 100%-os cellularitású, blastosan transzformált velőűrt írt le, a blast-arány 90% körüli volt. A blastok között kevés maradvány megakaryocyt, egy-egy erythroid sejt csoport volt észlelhető (4. ábra). Cytológiai vizsgálat során a csontvelő kenet sejtselemeinek kb. 80%-át blastok alkották, a periférián pedig elszórtan volt 1-1 blast megfigyelhető (5. ábra). Áramlási cytometria vizsgálat során akut myeloid leukémiát vélemeztek monocytar differenciációval, monoblastos morfológiával. A cytogenetikai vizsgálat során kromoszóma eltérés nem igazolódott. Molekuláris genetikai vizsgálattal FLT3-ITD mutációt, új-generációs szekvenálással t(10;11)(p12;23) KMT2A:MLL10 génfüzió jelenlétét mutatták ki. Liquor vizsgálat a központi idegrendszeri érintettséget kizárta. A gyermek kezelését a kivizsgálás kompletálását követően a HOGYI Onko-haematológiai Osztályán megkezdtek az AML BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 2019-es protokollja alapján (AIE indukciós blokkal), azonban a kemoterápia

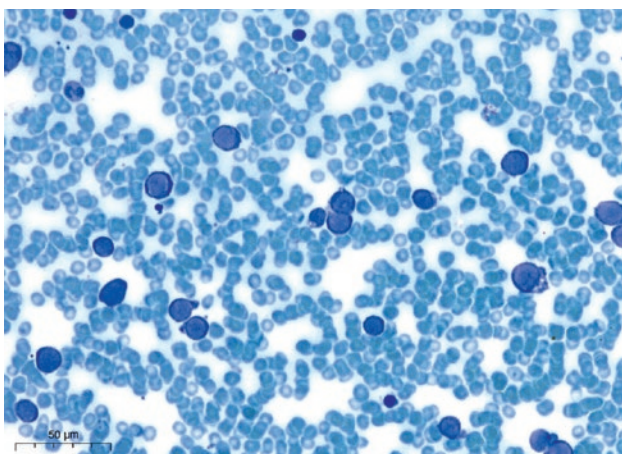
kései szakaszában haematológiai relapsus, ennek kapcsán pedig keringési-, és légzési elégtelenség alakult ki. Ezt követően a beteg Intézetünk Intenzív Terápiás Osztályára került, ahol ellátása infékczióval szövődött, melynek következtében a beteg exitált.

Megbeszélés

A leukémia cutist elsőként 1876-ban *Biesiadecki* írta le, leukémia manifesztációként (3). Egyes kutatások szerint az AML-ben és CML-ben észlelt leukémia cutis aggreszív, rossz prognózisú betegséget jelent rövidebb túléléssel (4). *Agis és munkatársai* bőrinfiltrációval rendelkező, valamint nem rendelkező AML-es betegeket hasonlítottak össze. E tanulmány szerint a leukémia cutisban szenvedő betegeknél gyakoribbak voltak a kromoszóma eltérések, a tartós remisszió pedig rövidebb volt (5). *Su* szintén a LC



4. ábra
Csontvelő biopszia (HE festés):
közel 100%-os blastos beszűrődés



5. ábra
Vérkenet cytológia (Giemsa festés):
keskeny, erősen basophil cytoplasma szegéllyel,
kerek-ovális, laza chromatin állományú, prominens
nucleolust tartalmazó sejtmaggal rendelkező blastok

prognózisát vizsgálta. Eredményei alapján a bőrmanifesztációval rendelkező leukemiában szenvedő betegek 88%-a 1 éven belül exitált (6). *Hofmann és munkatársai* a LC-al társuló congenitalis leukemiával kezelt betegek prognózisát vizsgálta, mely szerint a congenitalis leukemiában a LC nem jár rosszabb prognózissal (7).

A LC minden korcsoportban és mindkét nemben azonos megoszlással fordul elő, lehetnek szoliter vagy multiplex léziók. A bőrtünetek leggyakrabban a fej, nyak és törzs bőrét érintik. A leukemia cutis leggyakrabban bőrszínű, erythemás, livid vagy barna papulák, plakkok vagy nodusok képében jelentkezik, azonban erythroderma, annularis erythema, hólyagok, erosiók, fekélyek, csecsemőknél pedig „blueberry muffin” szindróma is előfordulhat. Szájnnyálkahártya tünetek is megjelenhetnek csomók, fekélyek, akut leukemia esetén gingiva hyperplasia, illetve gingivitis képében. Myeloid leukemiában típusos bőrtünet a chloroma, amit soliter, illetve multiplex nodusokként észlelhe-

tünk, amelyek belevágáskor, például mintavételkor, zöld színűek a myeloperoxidázt tartalmazó granulumok miatt.

Akut leukémiához társuló LC-ban szenvedő betegeknél 40%-kal gyakrabban észlelhetünk egyéb bőrtüneteket, amelyek leggyakrabban a cytopenia következményei és a különböző gyógyszerreakciók manifesztációi. Ide sorolandók a petechiák, purpurák, ecchymosisok, a leukocytoclastic vasculitis, a neutrofil dermatózisok (Sweet-szindróma, pyoderma gangrenosum) és a különböző opportunisták fertőzések bőrtünetei (soor oris, disszeminált herpes zoster, súlyos-, valamint atípusos herpes simplex fertőzés) (8, 9, 10, 11).

Világszerte a leggyakoribb leukemia típus a krónikus lymphoid leukemia. Gyermekeknél a leggyakoribb rosszindulatú daganattípus az akut leukemia, az esetek 75%-a lymphoblastos (ALL) (1, 12). Ezen gyermekek 75%-a 15 év alatti, 2 és 4 éves kor közötti leggyakoribb előfordulással. Második leggyakoribb haematológiai malignitás gyermekkorban az AML, az esetek jelentős többsége 1 éves kor alatt kerül diagnosztizálásra. A gyermekkori leukémiák etiológiája szerteágazó. Számos genetikai szindróma és immunbetegség (pl. Down szindróma, Li-Fraumeni szindróma, neurofibromatosis, Fanconi anaemia, Bloom szindróma, Kostmann szindróma, Diamond-Blackfan anaemia, dyskeratosis congenita és Schwachmann-Diamond szindróma) növeli mind az ALL és AML megjelenésének rizikóját. Ezeneken felül a gyermekkori leukémiák előfordulása összefüggést mutat különböző kemoterápiás szerekkel (pl. alkiláló ágensek és topoizomeráz II gátlók), ionizáló sugárzással, onkogén vírusfertőzésekkel (HTLV-1, EBV), valamint benzol expozícióval. Megemlítendőek továbbá a kromoszóma eltérések, mint a Philadelphia-kromoszóma, illetve egyéb haematológiai betegségek talaján is kialakulhat, mint a myelodysplasias szindróma (13).

A szövettani megjelenés függ a leukemia típusától. A daganatos infiltrátum megjelenhet perivascularisan, intersticiálisan, előfordulhat fészkekbe rendeződve vagy difúzan, illetve periadnexalisan (14).

A differenciál diagnosztika szempontjából fontos a léziók száma és kiterjedésének megítélése. Szoliter vagy csupán néhány papula vagy nodus jelenlétekor felmerülhet viszcerális daganatok bőrtaszitázisa, amelyek azonban általában keményebb tapintatúak. Haemorrhagiás nodusokat és plakkokat a törzsön, különösen alsó végtagokon vasculitistól és Kaposi sarcomától kell megkülönböztetni. Egyes esetekben lapos nodusokat, infiltrált erythemás plakkokat észlelhetünk az alsó végtagokon, amelyek erythema nodosummal téveszthetőek össze. Az infiltráció fokától függően élénk erythemás és barnás-erythemás plakkok erythema exudativum multiforme, panniculitis és mycosis fungoides képét utánozhatják. Amennyiben a nodusokkal járó bőrtünetek maculopapulosus jellegűek, gyógyszerreakciók, sarcoidosis, syphilis és lymphoma a legfontosabb differenciáldiagnosztikai kórképek. Maculosus vagy maculopapulosus bőrtünetek könnyen összetéveszthetőek vírusexanthémákkal, pityriasis roseával. A törzsön észlelt ulcusok esetén bullosus autoimmun bőrbetegségek, az arcon, a törzsön, a combokon és a genitális régióban lévő

ulcusok esetén a pyoderma gangrenosum és az ulcus molle fontos differenciáldiagnosztikai kórképek (15).

Tekintettel arra, hogy a LC egy szisztémás betegség manifesztációja, ezért külön terápiája nincs. A leukémia kezelésére adott szisztémás kemoterápiás kezelés hatására a bőrtünet is szanálódik (9).

A LC bár gyermekkorban nem gyakori, a korai felismerés a túlélés kulcsa is lehet. Jelen esetismertetés célja, hogy felhívjuk a figyelmet arra, hogy jelentéktelennek tűnő, szinte alig észrevehető bőrtünet is lehet súlyos, életet veszélyeztető betegség első jele, és gondolni kell rá gyermekkorban is.

Köszönetnyilvánítás

A gyermek vérkenet vizsgálatát és haematológiai konzíliumát Dr. Zombori Marianna végezte. A patológiai minták leletezésében részt vettek továbbá Dr. Szállási Árpád, Dr. Jenei Alex, Dr. Timár Botond, Dr. Csomor Judit, valamint Dr. Mózes Réka.

IRODALOM

- Peña-Romero AG, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S. [Leukemia cutis: clinical features of 27 mexican patients and a review of the literature]. *Gac Med Mex.* (2016) *152(5)*, 439–43.
- Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol.* (1999) *40(6 Pt 1)*, 966–78. DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70086-1
- COSTELLO MJ, CANIZARES O, MONTAGUE M, BUNCKE CM. Cutaneous manifestations of myelogenous leukemia. *AMA Arch Derm.* (1955) *71(5)*, 605–14. DOI: 10.1001/archderm.1955.01540290045009
- Ugurel S, Röhm J, Ascierio PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies—update (2017) *Eur J Cancer.* (2017) *83*, 247–57. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.028
- Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, Haas O, Mitterbauer G, Müllauer L, et al. A comparative study on demographic, hematological, and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol.* (2002) *1(2)*, 90–5. DOI: DOI: 10.1007/s00277-001-0412-9
- Su WP. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical correlations in leukemia cutis. *Semin Dermatol.* (1994) *13(3)*, 223–30.
- Zhang IH, Zane LT, Braun BS, Maize JJ, Zoger S, Loh ML. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. *J Am Acad Dermatol.* (2006) *54(2)*, 22–7. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.04.038
- Wong TY, Suster S, Bouffard D, Flynn SD, Johnson RA, Barnhill RL, et al. Histologic spectrum of cutaneous involvement in patients with myelogenous leukemia including the neutrophilic dermatoses. *Int J Dermatol.* (1995) *34(5)*, 323–9. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb03612.x
- Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia Cutis. *Am J Clin Pathol.* (2008) *129(1)*, 130–42. DOI: 10.1309/WYAC-YW6NGM3WBRT
- Watson KMT, Mufti G, Salisbury JR, du Vivier AWP, Creamer D. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol.* (2006) *31(2)*, 218–21. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.02022.x
- Robak E, Jesionek-Kupnicka D, Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia. *Ann Hematol.* (2021) *100(3)*, 615–25. DOI: 10.1007/s00277-020-04349-z
- Brayley J, Stanton LK, Jenner L, Paul SP. Recognition and management of leukaemia in children. *Br J Nurs.* (2019) *28(15)*, 985–92. DOI: 10.12968/bjon.2019.28.15.985
- Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* (2020) *10(6)*. DOI: 10.1101/cshperspect.a034819
- Bologna, J., Schaffer, J. V., Cerroni, L.: *Dermatology* (Fourth Edition). Malignant haematopoietic infiltrates – Leukemia Cutis Elsevier (2018) 2153-2155
- Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis – epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG.* (2012) *10(1)*, 27–36. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x

Érkezett: 2023.08.20.

Közlésre elfogadva: 2023.09.08.

Precursor B-sejtes lymphoblastos lymphoma cutan tünetei

The cutan symptoms of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma

JAGODICH MIRA DR.¹, NEMESÁNSZKY ZSUZSANNA DR.¹, VERES KLÁRA DR.¹,
PÉTER GYÖRGY DR.², BALÁZS GYÖRGY DR.³, CSOMOR JUDIT DR.⁴,
SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztály¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Onkológiai Osztály²

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Gyermek MR és CT Diagnosztikai Központ³

Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

Egy 15 éves, precursor B-sejtes lymphoblastos lymphoma cutan és subcutan beszűrődésével diagnosztizált fiúgyermek esete kerül bemutatásra. Az első bőrtünetek a fiú felvételét megelőzően 4 hónappal jelentkeztek, melyeket kezdetben területi bőrgyógyászon és háziorvosi vizsgálat során a szülő elmondása szerint lipomának vélelmeztek. Az esetleírás differenciáldiagnosztikája kapcsán röviden áttekintésre kerülnek a gyermekkori nodularis formában megjelenő dermatológiai kórképek klinikai sajátosságai is.

Kulcsszavak:

gyermekkori – cutan – lymphoma –
precursor – B-sejtes

SUMMARY

The case of a 15-year-old boy diagnosed with cutaneous and subcutaneous infiltration of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma is presented. The patient's first skin symptoms appeared 4 months prior to the first hospitalization. According to the parents, it was diagnosed as lipoma by his family doctor and his dermatologist. The differential diagnosis of the case and the clinical features of the pediatric dermatological conditions presenting in nodular form are briefly reviewed.

Key words:

pediatric – cutan – lymphoma –
precursor – B-cell

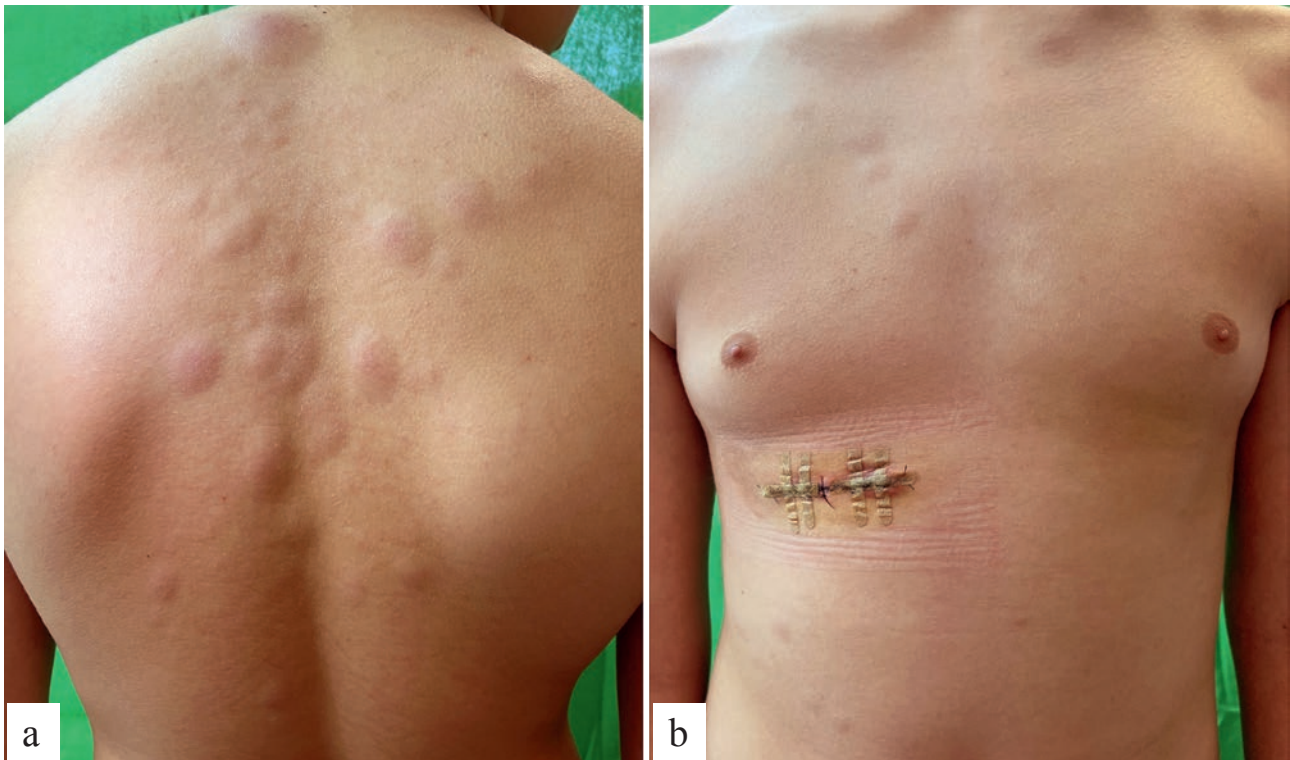
Rövidítések jegyzéke:

ALL	akut lymphoblastos leukémia
AML	akut myeloid leukémia
B-LBL	B-sejtes lymphoblastos lymphoma
FAP	familiaris adenomatosis polyposis
FISH	fluoreszen sin situ hibridizáció
HOGYI	Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
IPNHLSS	International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System
LBL	lymphoblastos lymphoma
LDH	laktát dehidrogenáz
NGS	új generációs szekvenálás
NHL	Non-Hodgkin lymphoma
T-LBL	T-sejtes lymphoblastos lymphoma
VAF	variáns allél frekvencia

A lymphoblastos lymphomák (LBL) a gyermek- és serdülőkorú Non-Hodgkin lymphomák második leggyakoribb típusai, az összes eset 25-35%-át teszik ki. A legtöbb lymphoblastos lymphoma (80-90%) T-sejtes eredetű, az esetek 10-20%-ában fordul elő B-sejtes eredet (1, 2).

A klinikai megjelenés az immunfenotípustól függően változik. Míg a T-LBL elsősorban a thymust, az elülső mediastinalis és a supradiaphragmaticus nyirokcsomókat érinti, addig B-LBL-ben a perifériás nyirokcsomók érintettsége dominál és gyakrabban figyelhető meg extranodalis érintettség bőr- vagy bőr alatti szöveti érintettség, illetve csonttérések formájában. A bőrtünetek nagyon változatosak lehetnek, általában erythemas, livid papulák, nodusok észlelhetőek. Leggyakrabban a fej-, nyaki régió érintett, bár testszerte megjelenő multiplex bőrtünetek is előfordulhatnak (1, 3-8).

Szöveti vizsgálat során az LBL daganatos sejtjei morfológiailag nem különböznek az akut lymphoblastos leukémia (ALL) sejtjeitől, továbbá a B-LBL és T-LBL sem különíthető el csak szövettani jellemzők alapján (5, 6, 9), ezért a pontos diagnózis felállításához az immunfenotipizálás és a molekuláris genetikai vizsgálatok elengedhetetlenek. Az immunhisztokémiai vizsgálatok más rosszindulatú lymphoid daganatok és az egyéb malignitá-



1. a, b ábra

Testszerte livid erythemas terimék

sok kizárásához (pl. „kis kék kereksejtes daganatok”) is nélkülözhetetlenek (5-7, 9-11).

Az LBL rendkívül agresszív, de a jelenlegi terápiás lehetőségekkel potenciálisan gyógyítható malignus haematológiai betegség. A prognózis a közelmúltban jelentősen javult a napjainkban alkalmazott új intenzív kombinált kemoterápiás kezelésekkel (10).

Esetismertetés

Egy 15 éves fiúgyermek háziorvosi beutalóval érkezett a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (HOGYI) Sebészeti Ambulanciájára „lipomáinak” eltávolítása céljából. Első börtünetei 4 hónappal ezt megelőzően jelentkeztek, melyek azóta mind méretben, mind számban progrediáltak. Kezdeti bőrelváltozásait mater elmondása szerint bőrgyógyászati szakrendelésen lipomáknak vélelmezték.

A gyermek perinatalis anamnézise eseménytelen volt. Körtörténetében adenotomia szerepelt, egyebekben Asperger szindrómája volt említendő.

Fizikális vizsgálata során összesen 47 darab, 0,5-4 cm átmérőjű, bőrszínű, helyenként lividen áttűnő, a bőr felszínéből laposan előemelkedő, tömött tapintatú terime volt észlelhető (1. a és b ábra). Belső szervek státuszából a jobb oldali axillaris régióban és a bal oldali submandibularis régióban tapintható 1-2 cm átmérőjű, mobilis, puha tapintatú nyirokcsomók voltak kiemelendők.

Laboratóriumi vérvizsgálata során beszűkült vesefunkció, elévált LDH, GOT és GPT értékek voltak említendőek kissé emelkedett CRP érték mellett, vérképében érdemi eltérés nem volt látható.

Mellkas RTG vizsgálata negatív eredménnyel zárult.

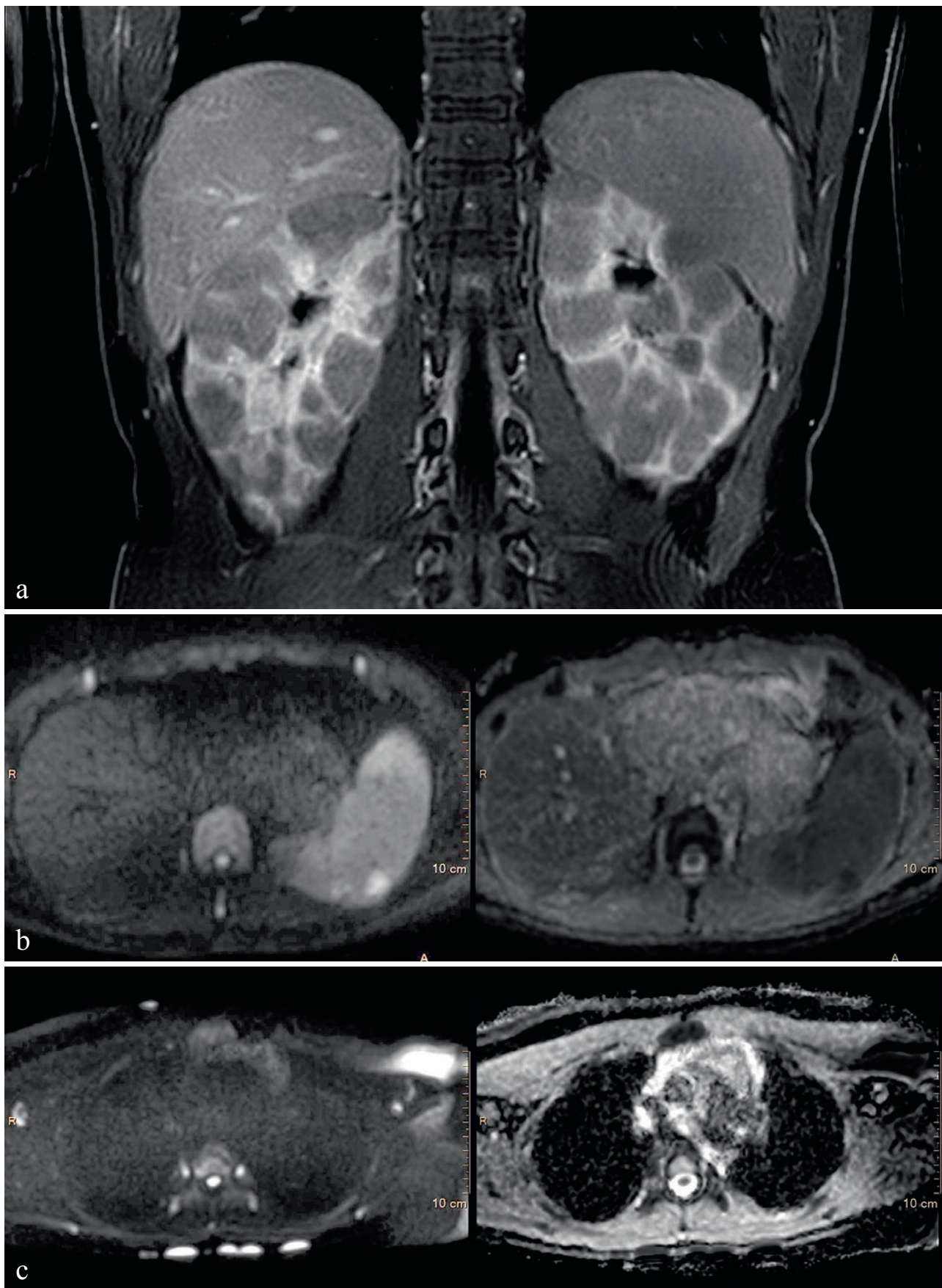
Hasi-, és kismedencei UH vizsgálata során mérsékelt hepatosplenomegalia, valamint kifejezetten duzzadt, inhomogén szerkezetű vesék voltak láthatóak, melyek megfeleltethetőek voltak lymphoma belső szervekbeni manifesztációjának.

Has-, kismedence-, mellkas- és koponya kontrasztanyag MR vizsgálata során a vesékben kiterjedt multifokális lymphoma manifesztáció volt valószínűsíthető (2. a ábra). A lépben bizonytalan dignitású, göccs eltérés volt látható a diffúziós mérésen, valamint mérsékelt splenomegalia (2. b ábra). Szokatlan módon az MR felvételen a cutan manifesztációk is ábrázolódtak (2. c ábra). Egyebekben a pancreas és a szív is érintett volt, továbbá testszerte számos malignitásra suspect nyirokcsomó volt detektálható.

Az MR vizsgálatot követően a jobb oldali mellkasfélről az egyik bőrelváltozás in toto sebészi excisioja történt lokális anesthesiában szövettani feldolgozás céljából.

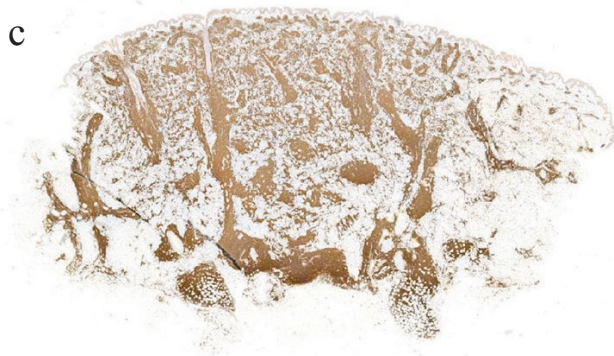
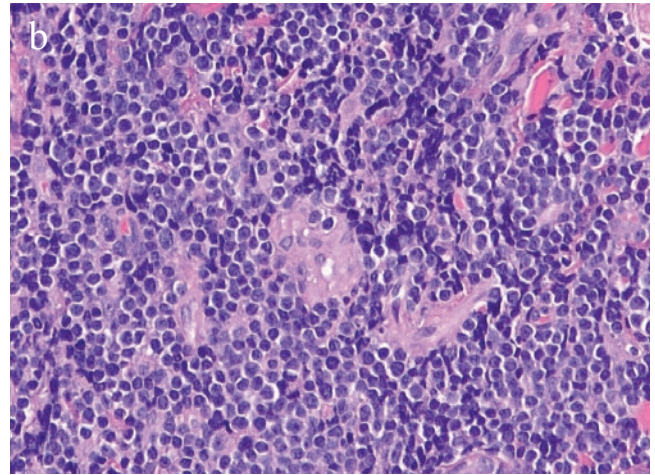
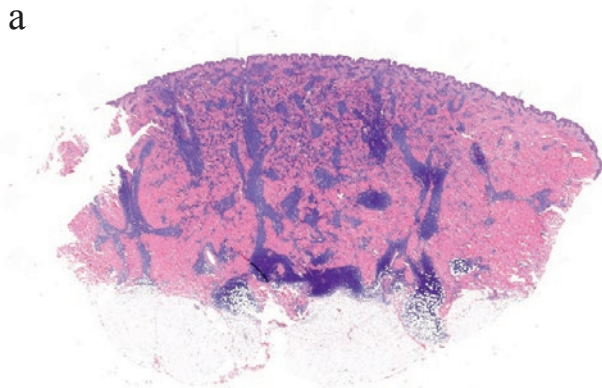
A vizsgálat során a dermis mélyebb részében, a subcutisba is beteretjedő monomorph lymphoid infiltrátum volt látható, mely főleg a perivascularis és a bőrfüggelék körüli területeket érintette. A beszűrődés sejtjei keskeny, basophil cytoplasmájú, blast sejtjei voltak. Az epidermis és a papillaris dermis megkímélt volt (3. a és b ábra).

Az immunhisztokémiai vizsgálat során CD79a, TdT, CD10 és CD34 pozitivitás, valamint parciális CD20 pozitivitás igazolódott (3. c és d ábra). A bőrkimetszés exfoliált sejtjei áramlás cytometriai vizsgálaton CD45dim, CD19, élénk CD10 pozitívának, de CD20, CD3, surface könnyülánc negatívnak bizonyultak, azaz az összes sejt 94%-a precursor fenotípusú B-sejt volt. FISH vizsgálat során t(9;22), t(12;21), KMT2A negatívítás, lymphoid NGS során NRAS (VAF 44%, Tier2 / valószínűleg patogén), GATA3 (VAF 53%, Tier3 / bizonytalan jelentőségű)



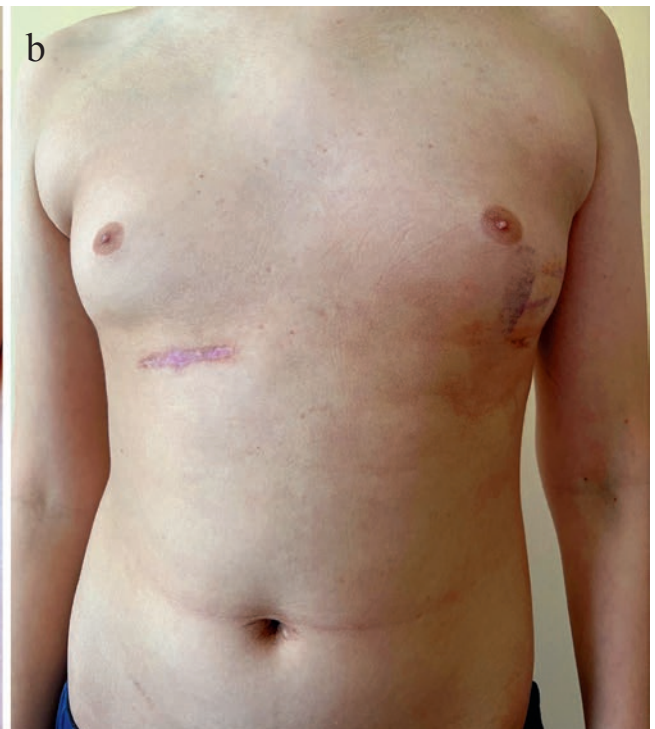
2. a, b, c ábra

a: Mindkét oldalon kifejezetten megnagyobbodott vesék; b: A lépben bizonytalan dignitású, gócos eltérés, valamint mérsékelt splenomegalia; c: Cutan manifesztációk



3. a, b, c, d ábra

a, b: Monomorf lymphoid infiltrátum, HE festés; c: Immunhisztokémia: anti – CD79a;
d: Immunhisztokémia: anti – CD34



4. a, b ábra

A korábban észlelt bőrtünetek szanálódtak

és IKZF1 (VAF 36%, Tier3 / bizonytalan jelentőségű) mutáció igazolódott.

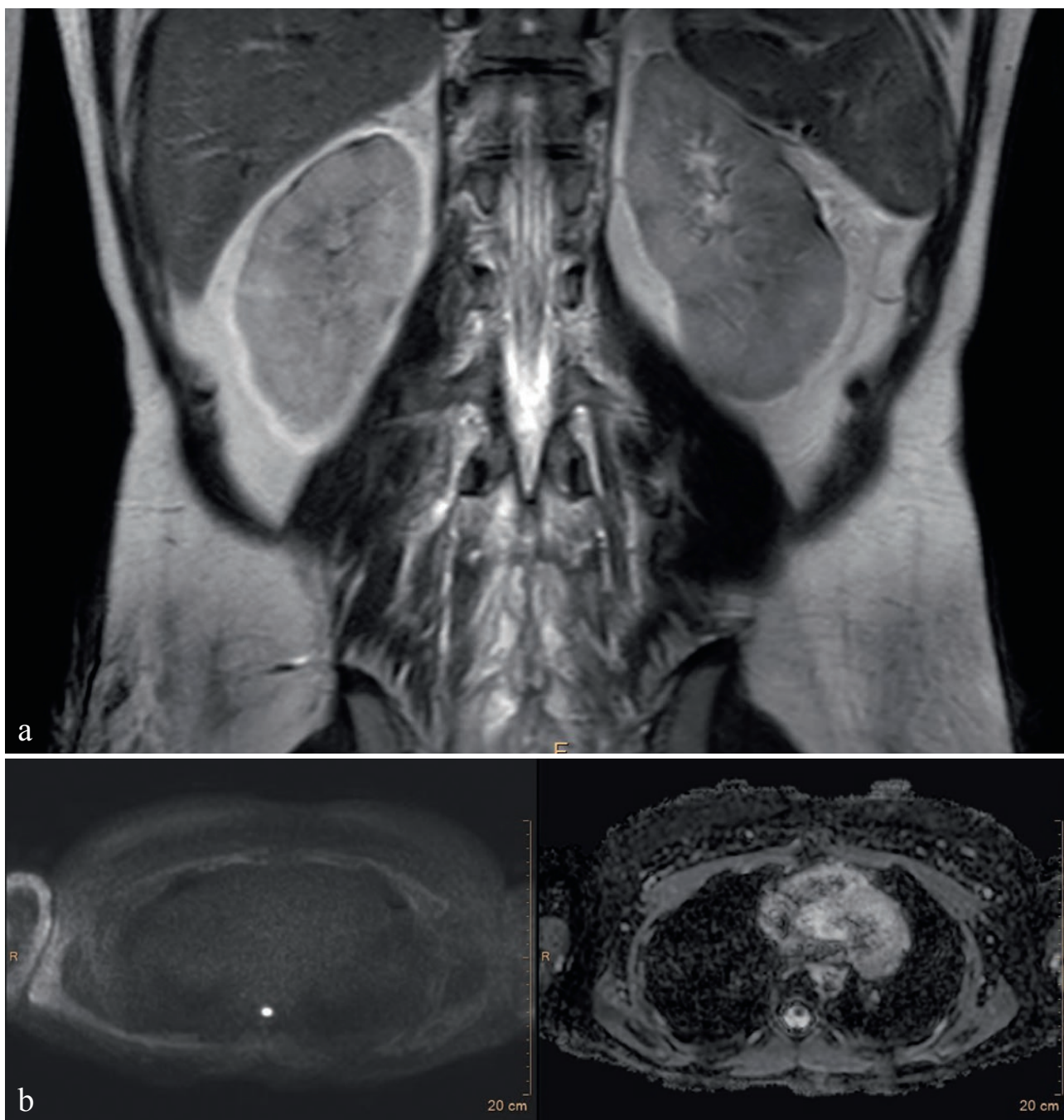
Ezek összegzése alapján precursor B-sejtes lymphoblastos lymphoma dermalis és subcutan beszűrődése került leírásra.

A csontvelőben jó cellularitású, kiérő vérképzés volt látható. A liquor negatív volt. Lymphoblastos lymphoma infiltrátuma sem a csontvelőben, sem a liquorban nem volt igazolható.

A gyermek az International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System alapján a III-as stádiumba, valamint high risk rizikócsoportba került. Kezelése 2023. január óta a HOGYI Onko-Haematológiai Osztályán zajlik az LBL 2018-as protokoll high risk ága szerint.

Napjainkra a 15 éves serdülő bőrtünetei teljesen szanálódtak (4. a és b ábra).

A kombinált kemoterápiás kezelés megkezdése után egy hónappal kontroll MR vizsgálat történt, ahol összességében egyértelmű regresszió jelei voltak láthatóak. A vesék nagysága normalizálódott, bennük diffúziós eltérés nem ábrázolódott (5. a ábra). A lépben kóros eltérés nem volt igazolható, a cutan manifesztációk már nem voltak észlelhetőek (5. b ábra). A korábban látott nyirokcsomók méretei normál tartományba kerültek. A pancreasfejen továbbra is észlelhető volt nagy valószínűséggel residuális tumor, egyebekben kisméretű hepatomegalia volt látható.



5. a, b ábra

a: A vesék nagysága normalizálódott; b: A cutan manifesztációk már nem észlelhetőek

Megbeszélés

A lymphoblastos lymphomák (LBL) az éretlen, precursor B-, illetve T-sejtek agresszív daganatai, az összes lymphoma kb. 2%-át teszik ki (10, 12). A gyermek- és serdülőkori Non-Hodgkin-lymphomáknak (NHL) azonban a második leggyakoribb típusai, az összes eset 25-35%-ában fordulnak elő. A B-sejtes lymphoblastos lymphoma (B-LBL) a harmadik leggyakoribb cutan lymphoma gyermekkorban (2, 6, 13, 14).

A B-sejtes akut lymphoblastos leukémia (B-ALL) és a lymphoblastos lymphoma (LBL) elsősorban gyermekkori betegség, az esetek 75%-a 6 éves kor alatti gyermekeknél fordul elő, valamint enyhe férfi predominancia figyelhető meg (2).

Még mindig vitatott, hogy a lymphoblastos lymphoma (LBL) és az akut lymphoblastos leukémia (ALL) különböző entitások-e, vagy molekuláris szinten ugyanazon betegség különböző klinikai formái, melyek genetikai eltérései, fenotípus és mikroszkópos megjelenése lényegileg azonos. A WHO által 2022-ben elfogadott haematológiai malignitások klasszifikációja a LBL-t és az ALL-t egy csoportba sorolja, ezen osztályozás alapján az LBL-t az ALL-tól a 20%-nál alacsonyabb csontvelői blast arány alapján lehet megkülönböztetni (3, 12, 15-17).

Az ALL-tól eltérően, ahol a B-sejtvonal a gyakoribb, a legtöbb LBL inkább T-sejtes (80-90%), mint B-sejtes (10-20%) eredetű. A B-sejtes akut lymphoproliferatív betegségek az esetek 80%-ában tiszta leukémiás (B-ALL), 10%-ában izolált extramedulláris (B-LBL) és 10%-ában kevert B-ALL/B-LBL formában jelentkeznek (1, 18).

A klinikai megjelenés az immunfenotípustól függően változik.

A T-LBL elsősorban az elülső mediastinalis (a precursor T-sejtek érése ott zajlik) és a supradiaphragmaticus nyirokcsomókat érinti, de előfordulhat cervicalis, supraclavicularis és axillaris lymphadenopathia is. A mediastinalis érintettség gyakran nagyon kifejezett, amelyhez kétoldali pleuralis és pericardialis folyadékgyülem társulhat. A progresszív légúti obstrukció és a vena cava superior szindróma miatt légszomj, köhögés és mellkasi fájdalom jelentkezhet. A hasi érintettség ritkább, de ha jelen van, elsősorban a májat és a lépét érinti. A központi idegrendszer (KIR) érintettsége a lymphoma megjelenésekor ritka, azonban a csontvelői érintettségű betegeknél gyakrabban figyelhető meg, illetve sokszor a relapsus első megjelenési helye. A herék és a petefészkek érintettsége legtöbbször szintén recidivát jelez. Egyes esetekben, extrém ritkán a T-LBL cutan manifestációja is előfordulhat (3, 4, 6, 7, 19).

A B-LBL jellegzetes klinikai képet mutat, általában a perifériás nyirokcsomók érintettek és többször figyelhető meg extranodalis érintettség bőr- vagy bőr alatti szöveti érintettség, illetve csonteltérések formájában (1, 3, 4, 6-8, 20).

Bőr érintettség a B-LBL-ben szenvedő betegek körülbelül egynegyedénél fordul elő. A bőrtünetek nagyon változatosak lehetnek, általában erythemas, livid papulák,

nodusok figyelhetőek meg. A szoliter vagy többszörös bőrelváltozások leggyakrabban a fej-, nyaki régióban fordulnak elő, bár a törzs és a proximális végtagok érintettsége is lehetséges (3-5, 12).

A T-LBL-lel ellentétben, ahol a betegek gyakran magas stádiumú (III., IV.), előrehaladott állapotban kerülnek diagnosztizálásra, a B-LBL-es páciensek többsége korai, lokalizált stádiumban kerül felismerésre (1, 2).

Az esetek többségében a bőrelváltozásokkal egyidőben nyirokcsomó-, és/vagy csontvelő érintettség is jelen van. Amennyiben a diagnózis felállításakor, a stádiummeghatározást követően nem mutatható ki szisztémás érintettség, a primer cutan lymphoblastos lymphoma diagnózisa állítható fel. Ez extrém ritkán fordul elő, és az eddigi irodalmi adatok alapján csaknem kizárólag gyermekkorban, vagy fiatal felnőtteknél figyelhető meg. A primer cutan LBL túlnyomórészt pre-B-sejtes fenotípusú, és elsősorban szintén a gyermekek betegsége. A bőrtünetek leggyakrabban szintén a fej-, nyak régióban figyelhetőek meg, bár a törzs és a proximális végtagok érintettségét is leírták (4, 7, 11, 16).

Haematológiai malignitások kialakulásához vezethet ionizáló sugárzás, különböző infekciók (pl.: HTLV-1, HIV, HHV-8, HCV), illetve számos foglalkozási expozíció (pl.: benzol, peszticid) is. Egyes autoimmun betegségeket és immunmoduláló gyógyszerek alkalmazását is összefüggésbe hozták Non-Hodgkin lymphomák kialakulásával. Az LBL pontos rizikófaktorai és patogenetikai tényezői többnyire még ismeretlenek (3, 10).

A B-LBL-t epidermotropismust nem mutató, dermalis monomorph infiltrátum jellemzi. Az infiltrátum sejtei kis, vagy középnagy, kerekded, éretlen sejtek, melyeknek mag – cytoplasma aránya magas, a cytoplasma basophil, a sejtmagok kromatin állománya laza, finoman diszpergált. A kis blastokban nucleolus általában nincs, a középnagy sejtek multiplex nucleolusokat tartalmazhatnak. A blastokat a dermis rostjai sorokba rendezhetik (5, 10, 16).

A pontos diagnózis felállításához az immunfenotipizálás és a molekuláris genetikai vizsgálatok elengedhetetlenek. Az LBL-t a viszonylagos morfológiai egységesség ellenére immunfenotípus diverzitás jellemzi (5, 6, 9, 10).

Fenotípus meghatározásra immunhisztokémia vagy sejtszuspenzióból áramlás cytometria is használható. Mindkét esetben marker kombinációkat használunk. Az immunfenotipizálás során meghatározzuk a sejtvonalat és bizonyítjuk a precursor éretlen fenotípust. Sejtvonalat meghatározó markerek, B-sejtekre CD22, CD19, PAX5, CD79; T-sejtekre a CD3, CD7, CD2, CD4, CD8. Precursor markerek mindkét sejtvonalnál CD34, TDT, alacsony CD45. B-sejteknel éretlenségre utal a CD10 pozitív CD20 negatív marker kombináció, T sejteknel pedig a sejtfelszíni CD3 negatív, cytoplasmaticus CD3 pozitív fenotípus, mely áramlási cytometriával mutatható ki. A CD1a, vagy kettős CD4, CD8 expresszió is éretlenségre utal. Aberráns myeloid és T-sejt markerek a precursor sejteken megjelenhetnek. Bizonyított B-sejt fenotípus mellett a sejtvonal specifikus markerek – cytoplasmaticus CD22, cytoplasmaticus CD3, MPO – bifenotípusos folyamatot jelezhetnek (1, 2, 4, 7, 10, 11, 21).

Az immunhisztokémiai vizsgálatok más rosszindulatú lymphoid daganatok és az egyéb malignitások kizárásához is elengedhetetlenek: elsősorban a „kis kék kereksejtes” daganatok differenciáldiagnózisánál, mint a rhabdomyosarcománál, a granulocytá sarcománál, a Merkel-sejtes carcinománál, illetve különösen a Ewing’s sarcománál és a primitív neuroectodermalis tumornál (7, 11).

Az újonnan diagnosztizált betegek kivizsgálása a részletes anamnézisből, fizikális vizsgálatból, alapvető laboratóriumi vizsgálatokból (teljes vérkép, serum elektrolitok, laktát-dehidrogenáz (LDH), húgysav, vese-, és májfunkciós értékek), valamint képkalkotó vizsgálatokból áll. A stádiumbeosztás és a betegség kiterjedésének megítélése a nyak, a mellkas, a has és a kismedence képkalkotó vizsgálata, lumbálpunkció (sejtszám, citológia), valamint csontvelő aspirátum és csontvelő biopszia alapján történik (2).

Gyermekeknél korábban a módosított Murphy-, vagy St. Jude-féle stádiumbeosztást használták. A közelmúltban vezették be az International Pediatric Non-Hodgkin-Lymphoma Staging System (IPNHLSS) nevű rendszert, amely lehetővé teszi az extranodális disszemináció pontosabb dokumentálását, valamint a fejlett diagnosztikai és képkalkotó módszereket is magában foglalja. Felnőtt betegeknél jellemzően a klasszikus Ann Arbor-stádiumbeosztási rendszert használják, ez azonban nem alkalmazható a gyermekkori non-Hodgkin lymphomák esetén azok gyakori primer extranodális érintettsége miatt (1-3, 10, 22).

Az LBL rendkívül agresszív, de a jelenlegi terápiával potenciálisan gyógyítható malignus haematológiai betegség. A prognózis a közelmúltban minden korcsoportban drámaian javult a napjainkban alkalmazott új, intenzív, kombinált kemoterápiás kezelésekkel. Az LBL és az ALL közötti szövettani, biológiai és immunfenotípusos hasonlóságok miatt a B-LBL-t általában ALL-típusú, intenzív indukciós, konszolidációs és fenntartó terápiával kezelik.

Az eseménymentes és a teljes túlélés meghaladja a 80%-ot, azonban a visszaeső, vagy refrakter betegségben szenvedő páciensek gyógyulási aránya kifejezetten rossz (2, 10, 11, 23).

A gyermekkori B-LBL jól reagál az akut lymphoblastos leukémiában alkalmazott intenzív kemoterápiás kezelésekre, és a T-LBL-hez képest viszonylag kedvező prognózissal rendelkezik. A relapsusok ritkák és főként a csontvelőt és a központi idegrendszert érintik (7).

Esetünk differenciáldiagnózisa kapcsán felmerültek egyéb malignus betegségek cutan megjelenési formái, mint például leukemia cutis, vagy egyéb szolid tumorok cutan metastasisai is, valamint multiplex lipomák, epidermalis cysták, esetlegesen Gardner szindróma, illetve nodularis sarcoidosis és subcutan granuloma annulare is kizárásra kerültek.

A leukemia cutis és a cutan metastasisok klinikailag nem különíthetők el a lymphoblastos lymphoma cutan beszűrődésétől, a pontos diagnózis felállításához a szövettani vizsgálat nélkülözhetetlen. A leukemia cutis definíció szerint a neoplasticus leukocyták (myeloid, vagy lymphoid) epidermisbe, dermisbe, vagy subcutan szövetekbe való infiltrációja, leggyakrabban akut myeloid leukémiás

(AML) betegeknél fordul elő. A klinikai megjelenés nagyon változatos lehet, a test bármely részén előfordulhatnak többnyire fájdalomtalan, erythemas – livid papulák, plakkok, nodusok, de akár ulcusok, vesiculo-bullosus laesioi és erythroderma is (24-26).

A cutan metastasisok neoplastikus sejtjei egyéb primer malignitásokból származnak. Kialakulhatnak direkt invázió, haematogen és lymphogen szóródás, valamint iatrogén implantáció útján is. A klinikai kép ezen kórképeknél sem specifikus, a megjelenési forma nagyon változatos lehet. Általában egy, vagy több bőrszínű / erythemas, fájdalomtalan nodus észlelhető, leggyakrabban a has bőre, majd a fej-, nyaki régió bőre érintett (27, 28).

A benignus differenciáldiagnosztikai kórképek közül a gyermekkori ritkán észlelt epidermalis cysták a szőrtüszők infundibularis hámjából kiinduló, lassan növekvő, jóindulatú tumorok. A fizikális vizsgálat során fájdalomtalan, mobilis nodusok, tumorok észlelhetőek a dermisben, vagy a subcutan szövetekben. Jellegzetes lehet a felszínen egy apró pontszerű szájadék, melyen keresztül a cysta bennéke ürülhet a külvilág felé. Leggyakrabban a törzs felső része és a fej-, nyaki régió érintett (29, 30).

A lipomák a zsírszövet gyakori, jóindulatú, lassan növekvő daganatai, többnyire a subcutan szövetekben, ritkábban a belső szervekben fordulnak elő. Gyermekkori szintén ritkán előforduló, solitaer, vagy multiplex laesioi, melyek mérete ritkán haladja meg a 2 centimétert és általában tünetmentesek. Legtöbbször a háton, a nyakon, a vállakon és a hason észlelhetőek (31, 32).

Az utóbbi két benignus kórkép diagnosztizálásában a klinikai kép mellett ultrahang és szövettani vizsgálat segíthet (29, 30, 32).

A szindrómák közül a Gardner szindrómát szükséges kizárni, mely egy autoszomális dominánsan öröklődő, az APC gén mutációja által kiváltott, a familiaris adenomatosis polyposis (FAP) egyik változatának tartott betegség. Vastagbél polyposis, osteomák, általában multiplex lágyrészdaganatok, köztük lipomák, epidermalis cysták, fibromák, illetve a retina pigment epitheliumának veleszületett hypertrophiája jellemzi. Az első tünetek általában 20-30 éves korban jelentkeznek. Az intestinalis elváltozások malignus transzformációjának az esélye közel 100%-os (33-35).

A nodularis bőrtünetek differenciáldiagnózisa során egyéb, ritka kórképek is felmerülhetnek, mint például a subcutan sarcoidosis, vagy a subcutan granuloma annulare, melyek elkülönítésében a klinikai kép mellett szintén szövettani vizsgálat segíthet.

A nodularis sarcoidosisra, más néven Darier-Roussy sarcoidosisra 0,5-2 cm átmérőjű, általában multiplex, fájdalomtalan, kemény tapintatú, mobilis, bőrszínű, vagy livid-barnás színű nodusok jellemzőek, melyek főleg a felső végtagokon, illetve a törzsön fordulnak elő mélyen a dermisben és a subcutan szövetekben. A bőrtünetek nem korrelálnak a szisztémás érintettség súlyosságával, ami a legfontosabb prognosztikai tényező (36-38).

A subcutan granuloma annulare gyakrabban fordul elő gyermekeknél, fiatal felnőtteknél. Gyorsan növekvő, fáj-

dalmatlan, kemény, mély dermalis, vagy subcutan nodusok jellemzik, melyek általában a végtagokon figyelhetőek meg. Ezen bőrléziók gyakran összetéveszthetőek a rheumatoid csomókkal, ezért „pseudo-rheumatoid” csomóknak is nevezik őket (36, 39, 40).

Összefoglalva tehát a gyermekkori cutan lymphoma előfordulása ritka, széles a differenciáldiagnosztika szempontjából szóba jövő lehetőségek tárháza, de mint a fenti eset is példázta, gondolni kell rá és időben meg kell kezdeni a terápiát.

IRODALOM

1. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A és mtsai.: Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol.* (2015) 33(27), 2963-74. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5827
2. Burkhardt B, Hermiston ML.: Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol.* (2019) 185(6), 1158-70. DOI: 10.1111/bjh.15793
3. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S.: Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol.* (2016) 96(5), 447-60. DOI: 10.1111/ejh.12722
4. Muljono A, Graf NS, Arbuckle S.: Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma in children: series of eight cases with review of the literature. *Pathology.* (2009) 41(3), 223-8. DOI: 10.1080/00313020902756246
5. Kim JY, Kim YC, Lee ES.: Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma involving the skin. *J Cutan Pathol.* (2006) 33(9), 649-53. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00405.x
6. Lopez-Lerma I, Navarro A, García-Patos V.: A rapidly enlarging nodule on the scalp in an infant. *Int J Dermatol.* (2017) 56(6), 599-601. DOI: 10.1111/ijd.13385
7. Jouini R, Chabchoub I, Khanchel F és mtsai.: Primary and isolated cutaneous precursor B-lymphoblastic lymphoma in an infant. *Pediatr Dermatol.* (2021) 38(3), 707-8. DOI: 10.1111/pde.14579
8. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP és mtsai.: Precursor B-Lymphoblastic lymphoma presenting as a solitary bone tumor and mimicking Ewing's sarcoma: a report of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* (1998) 22(7), 795-804. DOI: 10.1097/0000478-199807000-00002
9. Amarasekera D, Connolly D, Gochoco A és mtsai.: Cutaneous B-Cell Lymphoblastic Lymphoma. *Am J Dermatopathol.* (2019) 41(8), 596-601. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001347
10. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D és mtsai.: Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* (2017) 113, 304-17. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.020
11. Shafer D, Wu H, Al-Saleem T és mtsai.: Cutaneous Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma in 2 Adult Patients: Clinicopathologic and Molecular Cytogenetic Studies With a Review of the Literature. *Arch Dermatol.* (2008) 144(9), 1155-62. DOI: 10.1001/archderm.144.9.1155
12. Kemps PG, Cleven AHG, van Wezel T és mtsai.: B-cell lymphoblastic lymphoma with cutaneous involvement and a KMT2A gene rearrangement. *Am J Hematol.* (2020) 95(11), 1427-9. DOI: 10.1002/ajh.25801
13. Uytendroek A, Suciu S, Laureys G és mtsai.: Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer.* (2008) 44(6), 840-6. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.011
14. Bergeron C, Coze C, Segura C és mtsai.: Treatment of Childhood T-Cell Lymphoblastic Lymphoma-Long-Term Results of the SFOP LMT96 Trial. *Pediatr Blood Cancer.* (2015) 62(12), 2150-6. DOI: 10.1002/pbc.25699
15. Schraders M, van Reijmersdal SV, Kamping EJ és mtsai.: High-resolution genomic profiling of pediatric lymphoblastic lymphomas reveals subtle differences with pediatric acute lymphoblastic leukemias in the B-lineage. *Cancer Genet Cytogenet.* (2009) 191(1), 27-33. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.01.002
16. Shon W, Vitkovski T, Cappel MA.: Primary cutaneous precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in an elderly patient. *J Dermatol.* (2011) 38(2), 206-8. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00954.x
17. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I és mtsai.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* (2022) 36(7), 1720-48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
18. Geethakumari PR, Hoffmann MS, Pemmaraju N és mtsai.: Extramedullary B lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-ALL-/B-LBL): a diagnostic challenge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* (2014) 14(4) e115-8. DOI: 10.1016/j.clml.2014.01.004
19. Gallagher G, Chhanabhai M, Song KW és mtsai.: Unusual presentation of precursor T-cell lymphoblastic lymphoma: involvement limited to breasts and skin. *Leuk Lymphoma.* (2007) 48(2), 428-30. DOI: 10.1080/10428190601059712
20. Iravani S, Singleton TP, Ross CW és mtsai.: Precursor B lymphoblastic lymphoma presenting as lytic bone lesions. *Am J Clin Pathol.* (1999) 112(6), 836-43. DOI: 10.1093/ajcp/112.6.836
21. Ghielmini M, Montoto S.: Lymphomas Essentials for Clinicians. ESMO Press. (2015)
22. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR és mtsai.: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* (2015) 33(18), 2112-8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203
23. Michaux K, Bergeron C, Gandemer V és mtsai.: Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer.* (2016) 63(7), 1214-21. DOI: 10.1002/pbc.25990
24. Bhatia S, Prabhu S, Prabhu M és mtsai.: Leukaemia cutis unveiling underlying pre-B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Australas J Dermatol.* (2020) 61(1), e111-e3. DOI: 10.1111/ajd.13132
25. Yook HJ, Son JH, Kim YH és mtsai.: Leukaemia Cutis: Clinical Features and Outcomes of 56 Patients. *Acta Derm Venereol.* (2022) 102, adv00647. DOI: 10.2340/actadv.102.1123
26. Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE és mtsai.: Pediatric leukemia cutis: A case series. *Pediatr Dermatol.* (2019) 36(5), 658-63. DOI: 10.1111/pde.13864
27. Jaros J, Hunt S, Mose E és mtsai.: Cutaneous metastases: A great imitator. *Clin Dermatol.* (2020) 38(2), 216-22. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.10.004
28. Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A és mtsai.: Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol.* (2012) 34(4), 347-93. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31823069cf
29. Kim CS, Na YC, Yun CS és mtsai.: Epidermoid cyst: A single-center review of 432 cases. *Arch Craniofac Surg.* (2020) 21(3), 171-5. DOI: 10.7181/acfs.2020.00248
30. Hoang VT, Trinh CT, Nguyen CH és mtsai.: Overview of epidermoid cyst. *Eur J Radiol Open.* (2019) 6, 291-301. DOI: 10.1016/j.ejro.2019.08.003
31. Hattori Y, Hino H, Kagami S és mtsai.: Lipoma of the Middle Finger: A Case Report. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* (2020) 8(7), e2993. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002993
32. Kosztyuova T, Shim TN.: Rapidly enlarging lipoma. *BMJ Case Rep.* (2017) 2017. DOI: 10.1136/bcr-2017-221272
33. Agrawal D, Newaskar V, Shrivastava S és mtsai.: External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. *BMJ Case Rep.* (2014) 2014. DOI: 10.1136/bcr-2013-200293

34. *Baldino ME., Koth VS., Silva DN. és mtsai.*: Gardner syndrome with maxillofacial manifestation: A case report. *Spec Care Dentist.* (2019) *39(1)*, 65-71. DOI: 10.1111/scd.12339
35. *Koh KJ., Park HN., Kim KA.*: Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. *Imaging Sci Dent.* (2016) *46(4)*, 267-72. DOI: 10.5624/isd.2016.46.4.267
36. *Terziroli Beretta-Piccoli B., Mainetti C., Peeters MA. és mtsai.*: Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2018) *54(1)*, 131-46. DOI: 10.1007/s12016-017-8666-8
37. *Marchell RM., Judson MA.*: Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* (2010) *31(4)*, 442-51. DOI: 10.1055/s-0030-1262212
38. *Mañá J., Marcoval J.*: Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med.* (2012) *41(6 Pt 2)*, e355-74. DOI: 10.1016/j.lpm.2012.02.046
39. *Miljković J., Krajnc I.*: Subcutaneous granuloma annulare in an adult. *Wien Klin Wochenschr.* (2003) *115(9)*, 309-11. DOI: 10.1007/BF03040337
40. *Cançado CG., Vale FR., Bacchi CE.*: Subcutaneous (deep) granuloma annulare in children: a possible mimicker of epithelioid sarcoma. *Fetal Pediatr Pathol.* (2007) *26(1)*, 33-9. DOI: 10.1080/15513810701394678

Érkezett: 2023.08.19.

Közlésre elfogadva: 2023.09.13.

Ártalmatlan bárányhimlő? Komplikált bakteriális bőr-, és lágyrész fertőzések a gyermekbőrgyógyászatban egy eset kapcsán

Harmless varicella? Complicated skin and soft tissue infections in childhood, a case report

NEMESÁNSZKY ZSUZSANNA DR.¹, JAGODICH MIRA DR.¹, SOLTI ANNA DR.¹, GEDEI ALEXANDRA DR.², VERES KLÁRA DR.¹, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Sebészeti Osztály²

ÖSSZEFOGLALÁS

A komplikált bakteriális bőr-, és lágyrész fertőzések előfordulása gyermekkorban ritka, de ismeretük potenciálisan életet veszélyeztető voltuk miatt kiemelt fontosságú. A gyors diagnózis, az adekvát antimikrobiális terápia, valamint egyes esetekben az azonnali sebészi beavatkozás a túlélés kulcsa lehet.

Az eset ismertetése során egy 7 éves obez, egyéb krónikus alapbetegséggel nem rendelkező lánygyermek kórtörténete kerül bemutatásra, akinél kezdetben ártalmatlannak tűnő, varicellás bőrtünetek talaján alakult ki életet veszélyeztető folyamat.

Az esetbemutatás mellett röviden ismertetésre kerül a komplikált bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések differenciáldiagnosztikája és kezelése is.

Kulcsszavak:

fertőzés – komplikált bőr és lágyrész fertőzés – varicella – antibiotikum – nekrozis

SUMMARY

Complicated bacterial skin and soft tissue infections are rare in childhood, but their knowledge is of great importance because of their potentially life-threatening nature. Rapid diagnosis, immediate antimicrobial therapy and in some cases, urgent surgical intervention is needed. An 8-year-old otherwise healthy, obese girl is reported, who developed a life-threatening disease from seemingly harmless varicella symptoms.

In addition to the case's study, the differential diagnosis and the management of bacterial skin and soft tissue infections are described.

Key words:

infection – complicated skin and soft tissue infections – varicella – antibiotics – necrosis

Rövidítések jegyzéke:

cm	centiméter
CRP	C-reaktív protein
cSSTI	Complicated skin and soft tissue infections
G	giga
h	óra
HOGYI	Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
Ig	Immunglobulin
kg	kilogramm
l	liter
mg	miligramm
mm	miliméter
ng	nanogramm
PCT	pro-calcitonin
SSTI	skin and soft tissue infections
uSSTI	uncomplicated skin and soft tissue infections
We	süllyedés

A baktériumok által okozott lágyrész fertőzések közé számos különböző prognózisú kórkép tartozik (1). Az esetek többségében klinikailag, illetve képalkotó eljárásokkal elkülöníthetők, a terápiás megközelítés azonban hasonló: az adekvát antimikrobiális terápia, valamint szükség esetén a sebészi intervenció a túlélés kulcsa.

A lágyrészfertőzések felosztása többféle csoportosítás alapján lehetséges, így megkülönböztetünk lokalizált (felület, vagy mély) és szisztémás-, illetve bőrfüggelékekhez kötött (follicularis), vagy a bőrfüggelékektől független (nem follicularis) pyodermákat (2). A nem komplikált bőr- és lágyrészfertőzések („Uncomplicated Skin- and Soft Tissue Infection”, uSSTI) csoportjába az epidermist és a dermist érintő felület, szövődménymentes kórképek, az impetigo, a folliculitis, a furunculus, a carbunculus, a pa-

ronychia, az echnyma, valamint az erysipelas tartoznak. Ezen kórképek esetében egészséges egyéneknél adekvát dezinficiens-, valamint szükség esetén antibiotikus terápia mellett a szisztematizáció esélye alacsony, azonban a súlyos társbetegséggel rendelkező populációban akár életveszélyes szövödmények is kialakulhatnak. A komplikált bőr- és lágyrészfertőzések („Complicated Skin and Soft Tissue Infections”, cSSTI) csoportjába a mélyre terjedő, a bőr legfelső rétegei mellett a subcutist, az izomfasciát, és a harántcsíktolt izomzatot is érintő lágyrész-infekciók, az echnyma gangrenosum, az erysipelas bullózus formái, a cellulitis, a nekrotizáló fasciitis, valamint a pyomyositis tartoznak. Ezen betegségekre a szisztémás fertőzés jelei (láz, hypothermia, tachycardia, hypotensio), valamint társbetegségek esetleges jelenléte jellemző, melyeket neutropenia, ischaemia, valamint szöveti elhalás kísér. A szeptikus állapot jelenléte miatt kezelésük számos esetben intenzív osztályos háttérrel igényel (3).

A bakteriális bőr- és lágyrészfertőzéseket bár különféle fertőző ágensek eltérő patomechanizmussal válthatják ki, adekvát terápia nélkül mind szövödményes lágyrész fertőzéssé alakulhatnak, melyek az epidermistől a mély izomzatig terjedő kiterjedt szöveti elhaláshoz vezethetnek.

A komplikált bőr-, és lágyrész-infekciók

A cSSTI-k közé a súlyos alapbetegséggel élők bőr- és lágyrészfertőzései, valamint egészséges egyéneknél a bőr legfelső rétegei mellett a subcutist, az izomfasciát, és a harántcsíktolt izomzatot is érintő súlyos lefolyású lágyrész-infekciók tartoznak, melyek ellátása hospitalizációhoz, multidiszciplináris team-hez kötött.

Az elsőként említendő echnyma gangrenosum a *Streptococcus pyogenes* által okozott 1-2 cm átmérőjű, néhány milliméter mély szoliter vagy multiplex ulcus, mely első sorban immunzupprimált egyéneket érint.

Az erysipelas bullosus, haemorrhagias, illetve nekrotikus formáit is a cSSTI-k közé soroljuk, melyek jellemzően szintén immundeficiens egyéneknél, illetve az egyéb társbetegséggel rendelkező populációban fordulnak elő.

A cellulitis a hypodermis gyulladása, mely a környezetétől nem élesen elhatárolódó, meleg tapintatú, haragosvörös bőrtünetként jelentkezik oedemával, valamint az érintett terület nyomásérzékenységgel (4). Leggyakrabban szövödménymentes formájával találkozunk, melyhez tályogképződés, purulens váladékozás nem társul, de ismertek abscedáló, nekrotizáló formái is. A fogalom nem egységes, az európai irodalom az erysipelas tüneteinek közé sorolja, súlyos, nekrotizáló formáját pedig phlegmonának nevezi. Amerikai nomenklátúra szerint a cellulitis a cSSTI-k közé tartozik. Felnőtt populációban leggyakrabban béta-hemolizáló *Streptococcus* törzsek okozzák, gyermekekben pedig a leggyakrabban azonosított kórokozó a *Staphylococcus aureus*, de egyes esetekben a *Haemophilus influenzae*, valamint a *Staphylococcus epidermidis* jelenléte is kimutatható, melyek behatolási kapujaként rendszerint a kültakaró mikrosérülései szolgálnak (5) (6).

A nekrotizáló fasciitis a subcutan szöveteket és a fasciát érintő akut bakteriális gyulladás, a komplikált bőr- és lágyrészfertőzések legsúlyosabb formája. Két típusa ismert, az I-es és II-es típust a kiváltó fertőző ágensek alapján különíthetjük el (7). A polimikrobás (I-es típusú) fertőzések jellemzően polimorbid egyének esetén, valamint az idős populációban fordulnak elő. Aerob (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*), valamint anaerob (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*) kórokozók is szerepet játszhatnak kialakulásukban. Monomikrobás (II-es típusú) eredettel ezzel szemben főként egészséges egyének, valamint gyermekek esetén találkozunk. A betegség háttérben leggyakrabban A-csoportú Streptococust (*S. pyogenes*) találunk, mely mellett gyakran *S. aureus* (Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*) való szuperinfekció figyelhető meg (8) (9) (10). A sejt felszínén M-proteint expresszáló A-csoportú *Streptococcus pyogenes* exotoxint termel, melyek véráramba jutása a citokinek termelésének serkentéséhez vezet, mely szöveti szétesést, shockot, majd kezeletlenül sokszervi elégtelenséget okozhat. Egyéb baktériumok (pl. *Vibrio spp.*), vagy gombák (pl. *Candida spp.*) ritkábban okoznak monomikrobiális fertőzéseket. Rizikófaktorok közé tartozik az obezitás, a diabetes mellitus, a szisztémás glükokortikoid kezelés, a daganatos megbetegedések, az alkoholizmus, az intravénás droghasználat, gyermekkorban a varicella fertőzés bőrtünetei, a tinea pedis, valamint egyéb immungyengéssel járó állapotok. Behatolási kapuként szolgálhatnak az epidermis felületi sérülései, rovarcsípések helye, szúrások, vágások, égési sérülések, valamint sebészi incíziók is, de számos esetben primer szisztémás fertőzéshez társulóan, hematogén szóródás után manifesztálódik az izmok, a fascia, a subcutis, a dermis, majd az epidermis nekrozisa. A klinikai kép jellegzetes: az érintett bőr, és/vagy lágyrész fájdalma mellett gyorsan progrediáló erythemát, oedemát, meleg tapintatú, feszülő bőrt tapasztalunk. A kezdeti tünetek után az érintett bőrtületen apró szerózus bullákat, szabálytalan határú, livid bevérzett bőrtüneteket látunk. Később a betegség gyors szisztematizációja mellett a szöveti elhalás klinikai jelei (szürkésfehér, néhol fekete, porcelán-szerűen áttűnő bőr, a genny hiánya, a lézió széli részén intakt bőr) lesznek megfigyelhetőek, a beteg általános állapota hirtelen romlásnak indul.

Amennyiben a lágyrész fertőzés az izomzatot érinti, gázgangréna, pyomyositis alakulhat ki. A primer forma a harántcsíktolt izmokat érintő abscedáló, hematogén úton terjedő cSSTI, míg szekunder pyomyositisről penetráló trauma esetén, vagy a felületesebb lágyrész-fertőzések lokális terjedésének következményeként beszélhetünk. Előfordulása a trópusi égőben jellemző, de gyakorisága Európában és az Egyesült Államokban is egyre növekszik. Gyermekek esetén a leggyakrabban azonosított kórokozó a *Staphylococcus aureus* (11) (12). A kórkép jelenlétéről a lázas állapot mellett hirtelen jelentkező, hasító izomfájdalom, a gázképződés miatt észlelhető crepitatio, az odorosus jelleg, valamint az érintett izom feletti bőrtület szürkés-fekete, kékes-vörös elszíneződése adhat információt.



1. ábra

4 centiméter átmérőjű, vérrel telt bulla

Esetismertetés

A 7 éves obez (testsúly: 43 kg, testmagasság: 130 cm, súlypercentil: 97% felett) lánygyermek anamnézisében érdemi kóros eltérés nem szerepelt, korábban kórházi kezelésben nem részesült, műtét nem történt. Gyógyszerérzékenysége nem volt ismert, a kötelező védőoltásokat megkapta, varicella ellen immunizációban nem részesült. Bőrén egy hete tartó felső légúti hurutos tüneteket, valamint lázas állapotot követően ébredés után testszerte varicellára típusos tünetek jelentkeztek. Aznap estére a jobb csípőlapát felett nyomó jellegű fájdalmat jelzett. Fizikális vizsgálat során ezen a területen egy 4 centiméter átmérőjű, vérrel telt bulla volt látható (1. ábra). Másnap reggel progrediáló bőrtünetei miatt otthonából a területileg illetékes megyei kórházba szállították, ahol laboratóriumi vizsgálata során emelkedett gyulladási értékek: c-reaktív protein (CRP): 92 mg/l, procalcitonin (PCT): 27 ng/mg, gyorsult süllyedés (We) : 18 mm/h, valamint leukocytosis : 27,1 G/l igazolódott. Fizikális vizsgálatkor a jobb csípőlapát felett 10 cm átmérőjű területen suffusiókat, eróziókat, valamint lesodort bullafedelet észleltek. Haemokultúra levételét követően a beteg parenterálisan 2 g ceftriaxont, majd 500 mg flucloxacillint kapott, majd a gyermeket mentőszolgálat segítségével a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (HOGYI) Infektológiai Osztályára szállították. Az általános állapot, valamint a klinikai kép romlása egy nap alatt drámai volt. Első észleléskor a gyermek kifejezetten elesett általános állapotú volt. Fizikális vizsgálat során málnanyelvet (2. a ábra), kétoldali steril conjunctivitis (2. b ábra), az orcákon élénk erythemat, testszerte számos, pörkkel fedett papulát, néhol impetiginizált vesiculákat (3. ábra), valamint a jobb lumbalis régióban 10 cm átmérőjű



a



b

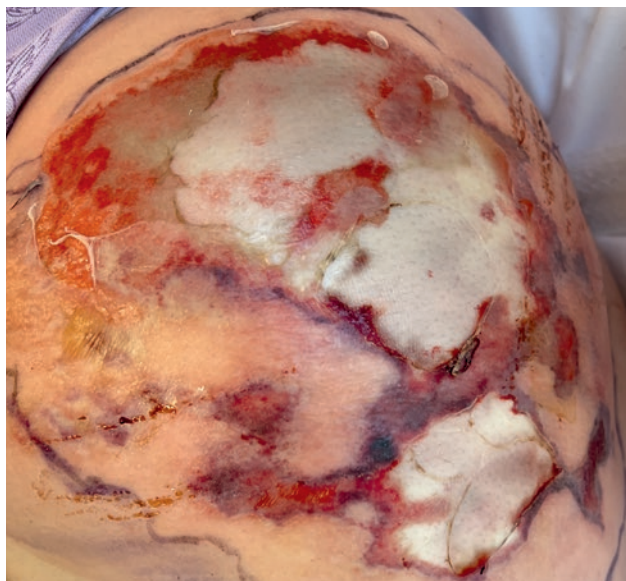
2. a, b ábra

a: Málnanyelv; b: Steril conjunctivitis



3. ábra

Testszerte varicellára jellemző bőrtünetek



4. ábra

A jobb lumbalis régióban 10 cm átmérőjű bőrterületen számos suffusió, erosiók, valamint centralisan márványozott bőrterület



5. ábra

Haematomákkal teli jobb oldali lumbosacralis régió véres-savós bullákkal, erosiókkal, centralisan porcelánfehér színű bőr

bőrterületen számos suffusiót, erosiókat, valamint centralisan márványozott bőrterületet lehetett látni (4. ábra). A gyermek szeptikus állapotban volt. Laboratóriumi vizsgálata során kifejezetten progrediáló gyulladásos értékek (CRP: 285 mg/l), leukocytosis (fehérvérsejt: 39,0 G/l), valamint neutrophilia (90%, abszolút neutrophil: 35,2 G/l) igazolódott. Az immunoglobulin szintek (IgM, IgA, IgG) normál tartományban voltak. Általános vizeletvizsgálatában kifejezett haematuria, valamint diszkrét pyuria volt látható. Lágyrész ultrahang vizsgálat phlegmonet, nekrotizáló cellulitist írt le. Hospitalizációja második napján a gyermek általános állapota, valamint laboratóriumi paraméterei tovább progrediáltak (CRP: 401 mg/l, PCT: 25 ng/mg, fehérvérsejt: 32 G/l) folyadék refrakter hypotensió állt fenn. Fizikális vizsgálatkor a haematomákkal teli jobb oldali lumbosacralis régió véres-savós bullákkal, erosiókkal fedett-, centralisan a bőr porcelánfehér színű volt (5. ábra). Sebészeti konzílium egyértelmű beolvadást, tályogot nem talált. Bőrgyógyászati konzílium során a jobb oldali lumbosacralis régióban kb. 30

cm átmérőjű területen éles határú, erythemás bőrterületet lehetett detektálni az abdominalis régió felé terjedően, a széli részen számos vesiculával. Az elváltozás centrális részén kb. 10 cm átmérőjű szabályos szélű, porcelánfehér színű, váladékozó, helyenként bullafedelek maradványtüneteivel körülvelt hámihiányos bőrterület, ettől proximalisan egy kb. 5 cm átmérőjű, hasonló bőrterület volt látható. A porcelánfehér területek körül livid erythemás suffusiók voltak láthatóak, fluctuatio nem volt tapintható. Testszerte, dominánsan a törzsön számos 1-2 milliméter átmérőjű, helyenként barnás pörkkel fedett papulák, elsősorban vesiculák maradványtüneteinek voltak észlelhetőek. Fizikális vizsgálatot követően mindkét konzílium azonnali se-



6. ábra

Necrectomia

bébszi beavatkozást javasolt. A megkezdett antibiotikus terápia folytatásaként parenterális, kombinált antibiotikus terápia (inj. amoxicillin/klavulánsav 3 x 1,2 g + inj. clindamycin 4x 430 g), per os acyclovir (5 x 200 mg) terápia, fájdalomcsillapítás, folyadék pótlás, valamint lokálisan antiszeptikus kezelés indult. Vazopresszor igény miatt Intenzív Osztályos kezelés kezdődött, majd sebészi nekrectomia történt (6. ábra), mely az elhalt bőrterület in toto kimetszését jelentette diathermiás vérzéscsillapítással, melyet fertőtlenítés, majd szilikonbevonatú poliamid hálóval való fedés követett. A beavatkozás másnapján ismételt nekrectomia, majd vákuum asszisztált szívó rendszer (VAC) felhelyezése történt (7. ábra). Terápiás válaszként a második nekrectomia után egy nappal, javuló laborparaméterek, csökkenő gyulladási értékek (CRP: 310 mg/l) voltak láthatóak. A gyermek sebváladék leoltásából *Streptococcus pyogenes* exotoxin A-t, erythrogen toxint, azaz szuperantigént termelő *Streptococcus pyogenes* tenyésztett, mely a választott antibiotikus terápia jól reagált. Vizelet, valamint trachea baktérium és gomba tenyésztés negatív eredménnyel zárult. Az első sebészi beavatkozás során készült szövettani vizsgálat során nekrozis, leukocytoclasticus vasculitis, valamint a subcutan zsírszövet gyulladása került leírásra. A sebalap békés volt, további nekrectomia nem volt szükséges. További szövődményként a hospitalizáció 9. napján a gyermekben testszerte makulopapulózus exanthemák jelentkezték. A bőrtünetek penicillin által kiváltott toxicodermának voltak megfeleltethetőek, melyek a kiváltó antibiotikum elhagyása, és kombinált antihisztamin terápia mellett szanálódtak. A hámosodást segítő vákuumos szívó terápia összesen 28 napig folytatódott, majd a békés sebalapra Humby-kékes bőrtranszplantációra került sor. A donor a jobb comb laterális felszíne, a recipiens a korábban nekrectomizált bőrterület volt (8. ábra). A beavatkozást követően a donor, valamint a recipiens terület is jól hámosodott kombinált antihisztamin terápia, valamint lokális kortikoszteroid tartalmú gyulladáscsökkentő, fertőtlenítő, és hámosító externa alkalmazása mellett. Az első beavatkozást követően 7 hónappal a gyermek panaszmentes, az „adó” és a „kapó” bőrterület is békés, gyulladási jelek, nekrozisra utaló jel nem észlelhető (9. ábra).

Megbeszélés

A komplikált bőr- és lágyérfertőzések (cSSTI) csoportjába a bőr alatti kötőszövetre, az izom-fasciára, valamint az izomzatra terjedő fertőzések, a cellulitis, a nekrotizáló fasciitis, valamint a pyomyositis tartoznak. A fent leírt obez, de egyebekben egészséges, varicella infekciót akvirált leánygyermek esete is a komplikált bőr-, és lágyérfertőzések gyors progressziójára, a potenciálisan életet veszélyeztető állapot miatt az azonnali intervenció szükségességére hívja fel a figyelmet. A szisztémás érintettségre a hirtelen jelentkező magas láz hívta fel a figyelmet. A diagnosztikában segítségül szolgált a laboratóriumi vizsgálatok során tapasztalt gyorsult sülyedés, az emelkedett CRP és PCT szint, a leukocytosis, valamint képpalkotó vizsgálatok közül a lágyrész ultrahang vizsgálat.

A gyermek bőrtünetei kezdetben disszeminált varicella zoster vírus fertőzésnek feleltek meg, de a kizárólagos an-



7. ábra
Ismételt nekrectomia, békés sebalap



8. ábra
Humby-kékes bőrtranszplantáció



9. ábra
A gyógyult „kapó” bőrterület

tivirális terápia mellett látott progresszió miatt cSSTI lehetősége merült fel, így kiegészítésként antibiotikus kezelésre volt szükség. A gyermek obezitása, valamint a zajló varicella fertőzés által okozott immunledált állapot elősegítette a szövődményes infekció kialakulását. Egyéb immunszupprimált állapotot a normál immunglobulin (IgM, IgA, IgG) szintekkel ki lehetett zárni.

A klinikum, valamint a szövettani képen leírt nekrosis, leukocytoclasticus vasculitis, valamint a subcutan zsírszövet gyulladása is komplikált lágyrészfertőzést, nekrotizáló cellulitist, azaz phlegmonét igazolt. A diagnózist a jellegzetes klinikai kép, valamint az emelkedett gyulladási paraméterek mellett a szepszis állapot jelei (láz, hypothermia, tachycardia, hypotenzio) is megerősítették. A komplikált bőr-, és lágyrész infekciók leg súlyosabb formája, a nekrotizáló fasciitis a nekrectomia során az izom fascia felett detektált békés sebalap miatt kizárható volt.

A terápiaválasztást indokolja, hogy amennyiben a klinikai kép, és laboratóriumi vizsgálatok alapján nekrotizáló bőr-, és lágyrész infekció merül fel, elengedhetetlen a sürgős, éppen történő nekrectomia mellett széles spektrumú antibiotikus terápia indítása, mely ismert kórokozó esetén célzott antimikrobiális terápiára szűkítendő. A kórkép mortalitása adekvát antibiotikus terápia esetén is 6 és 15% között mozog. (13) (14). Amennyiben a kórokozó nem ismert, az első választandó terápia a karbapenem vagy piperacillin-tazobaktám mellett a toxintermelés blokkolását célzó klindamycin, mely a területi rezisztencia viszonyok ismeretében, illetve egyéni rizikó esetén *MRSA* ellen ható antibiotikummal, például vancomycinnel kiegészítendő. Amennyiben a kórokozó baktérium ismert, *S. Pyogenes* fertőzés esetén penicillin plusz klindamycin, *S. Aureus* esetén oxacillin, vagy cefazolin, *MRSA* esetén vancomycin, *Clostridium* fertőzés esetén penicillin, vagy klindamycin az első választandó antimikrobiális gyógyszer.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom dr. Hajósi-Kalcakosz Szofiának a készséges segítségért.

IRODALOM

1. Yamamoto LG.: Treatment of Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Emerg Care.* (2017) 33(1), 49-55. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001001
2. Kárpáti, S.: Bőrgyógyászat és venerológia. In: Kemény L (Eds.): A bőr bakteriális infekciói (81-82). Semmelweis Kiadó. (2020).
3. Dryden MS.: Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents.* (2009) 34, 2-7. DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70541-2
4. Boettler MA, Kaffenberger BH, Chung CG.: Cellulitis: A Review of Current Practice Guidelines and Differentiation from Pseudocellulitis. *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23(2), 153-65. DOI: 10.1007/s40257-021-00659-8
5. Merlino JI, Malangoni MA.: Complicated skin and soft-tissue infections: diagnostic approach and empiric treatment options. *Cleve Clin J Med.* (2007) 74 (4), 21-8. DOI: 10.3949/ccjm.74. suppl_4.s21
6. Salleo E, MacKay CI, Cannon J és mtsai.: Cellulitis in children: a retrospective single centre study from Australia. *BMJ Paediatr Open.* (2021) 5(1):e001130. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001130
7. Stevens DL, Bryant AE.: Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med.* (2017) 377(23), 2253-65. DOI: 10.1056/NEJMr1600673
8. Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattanakanok K és mtsai.: Necrotizing fasciitis: epidemiology and clinical predictors for amputation. *Int J Gen Med.* (2015) 8,195-202. DOI: 10.2147/IJGM.S82999
9. Chen LL, Fasolka B, Treacy C.: Necrotizing fasciitis: A comprehensive review. *Nursing.* (2020) 50(9), 34-40. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000694752.85118.62
10. Yueh CM, Chi H, Chiu NC. és mtsai.: Etiology, clinical features, management, and outcomes of skin and soft tissue infections in hospitalized children: A 10-year review. *J Microbiol Immunol Infect.* (2022) 55(4), 728-39. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.01.007
11. Ngor C, Hall L, Dean JA. és mtsai.: Factors associated with pyomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* (2021) 26(10), 1210-9. DOI: 10.1111/tmi.13669
12. Nelson GE, Pondo T. és mtsai.: Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012. *Clin Infect Dis.* (2016) 63(4), 478-86. DOI: 10.1093/cid/ciw248
13. Totapally BR.: Epidemiology and Outcomes of Hospitalized Children With Necrotizing Soft-Tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J.* (2017) 36(7), 641-4. DOI: 10.1097/INF.0000000000001498
14. Singh DK, Kapoor R, Yadav PS. és mtsai.: Morbidity and Mortality of Necrotizing Fasciitis and Their Prognostic Factors in Children. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* (2022) 27(5), 577-84. DOI: 10.4103/jiaps.jiaps_222_21

Érkezett: 2023.08.21.

Közlésre elfogadva: 2023.09.07.

Toxikus sokk szindróma gyermekkorban, – fókuszban a nekrotizáló fasciitis

Toxic shock syndrome in childhood – focusing on necrotising fasciitis

MARTONOSI ÁGNES RITA DR^{1,2}, MIKÓCZI MÁRIÓ DR¹, MOLNÁR DIANA DR¹,
SZABÓ LÁSZLÓ DR^{1,2,3}, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest¹

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Szegedi Tudományegyetem, Szeged²

Családgondozási Módszertani Tanszék, Institute of Health Science, Egészségtudományi Kar,
Semmelweis Egyetem, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A toxikus sokk szindróma (TSS) egy akut, toxin-mediált, lázzal, hipotenzióval, többszervi elégtelenséggel, diffúz rash-sal (diffúz macularis erythrodermia) és hámlással kísért súlyos betegség. A nekrotizáló fasciitis (NF) egy rapidan progrediáló lágyrészfertőzés, amely fulmináns szövetpusztulással, súlyos szisztémás toxicitással és magas halálozási rátával jár. A betegség gyakran diagnosztikai kihívást jelent, ugyanis a kezdeti tünetek aspecifikusak, emellett a felszínesen elhelyezkedő szövetek épek tűnhetnek. A megfelelő kezelés alapját az antibiotikus terápia és a korai sebészeti intervenció képezi.

Kulcsszavak:

**toxikus sokk szindróma – fasciitis necrotisans
– lágyrész fertőzés – Streptococcus pyogenes
– Staphylococcus aureus**

SUMMARY

Toxic Shock Syndrome (TSS) is an acute, toxin-mediated, severe illness with fever, hypotension, multi-organ failure, diffuse rash (diffuse macular erythrodermia) and desquamation. Necrotizing fasciitis (NF) is a rapidly progressive soft tissue infection associated with fulminant tissue destruction, severe systemic toxicity and a high rate of mortality. It frequently is a diagnostic challenge because the initial symptoms are aspecific and superficial tissues may appear intact. Antibiotic therapy and early surgical intervention form the basis of appropriate treatment.

Key words:

**toxic shock syndrome – necrotising fasciitis –
soft tissue infection – Streptococcus pyogenes
– Staphylococcus aureus**

A toxikus sokk szindróma gyermekkori előfordulása és felosztása

A toxikus sokk szindróma (TSS) egy akut, toxin-mediált, lázzal, hipotenzióval, többszervi elégtelenséggel, diffúz rash-sal (diffúz macularis erythrodermia) és hámlással kísért súlyos betegség (1, 2), amely gyakran mutat rapid lefolyást. Az éves előfordulási gyakorisága 1,5-11 eset /100.000, leggyakrabban 5 év alatti gyermekeknél és 45 év feletti felnőtteknél fordul elő. A TSS patogenezisében a toxintermelés játssza a kulcsszerepet, a kórokozók által termelt toxinok szuperantigénként viselkednek, amelyek a szokásos antigén-mediált immunválasz megkerülésével képesek aktiválni az immunrendszert. A gazdatest-kórokozó kölcsönhatás, a virulencia faktorok, valamint a

gazdatest immunitása határozza meg a klinikai szindrómát és a betegség kimenetelét. Tekintettel arra, hogy a lefolyás fulmináns és a kimenetel a terápia mihamarabbi megkezdésétől függ, a betegség korai felismerése kiemelten fontos. A TSS-ben szenvedő gyermekek kezelése magába foglalja a hemodinamikai stabilizációt és a baktériumok eliminációjára irányuló megfelelő célzott antimikrobás terápiát, valamint a kiváltó ok megszüntetését. A szupportív terápia, az agresszív folyadék-reszuscitáció és a vazopresszorok kulcsfontosságúak a betegség hatékony kezelésében. Adjuváns terápiaként intravénás immunglobulin adása szóba jön, amely szuperantigén neutralizáló antitesteket tartalmaz (3).

Kórokozó szempontjából a betegség két fő csoportba osztható: *Staphylococcus aureus*, valamint *Streptococcus*

pyogenes kiváltotta TSS, azonban egyéb kórokozók is kapcsolatba hozhatók a betegséggel, beleértve a *Streptococcus agalactiae*-t, a *Streptococcus viridans*-t, a C csoportú *Streptococcus*-t, a G csoportú *Streptococcus*-t és a *Clostridium sordellii*-t is.

Staphylococcus-kiváltotta TSS

A *Staphylococcus* TSS-t először 1978-ban írták le, incidenciája 0,8-3,4 eset /100.000 (4). Leggyakrabban a nem megfelelő tampon használatával van összefüggésben (5), de előfordulhat sebészi műtétek után, vagy postpartum fertőzések kapcsán, égési sérüléskor, mastitis, sinusitis, osteomyelitis, arthritis esetén, bőr és a subcutan szöveteket érintő sérülések, valamint légúti infekció kapcsán is (6). A tamponok gyártásában és használatában bekövetkezett változások az elmúlt évtizedben a *Staphylococcus*-mediálta TSS csökkenéséhez vezettek, míg a nem menstruációhoz asszociált *Staphylococcus* TSS előfordulása nőtt. Leggyakoribb kórokozó a *S. aureus*; a halálozás kb. 3-5% a 18 év alatti populációban.

Streptococcus-kiváltotta TSS

A *Streptococcus* TSS leggyakrabban virális infekciót követően (pl. varicella, influenza), helyi lágyrész trauma után vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) használata során fordul elő; lágyrész fertőzés kapcsán általában a mélyebb szöveteket érinti, mint például penetráló sérülések utáni fertőzés vagy nekrotizáló fasciitis esetén. Bacteraemia gyakoribb *Streptococcus*-mediált TSS-ben, mint *Staphylococcus* kiváltotta TSS-ben. *Streptococcus* TSS-hez kapcsolódó halálozás 3-10% gyermekeknél, ami sokkal alacsonyabb a felnőttekéhez képest (30-80%), de magasabb a *Staphylococcus* mediálta TSS-nél.

Nekrotizáló fasciitis

A nekrotizáló fasciitis (NF) egy ritka, súlyos, rapid lefolyású lágyrész infekció (7, 8) potenciálisan magas halálozási rátával, amelynek előfordulási gyakorisága 0,022-0,843 eset /100.000 gyermek (9). Az infekció az epidermist, dermist, szubkután szöveteket (különösen a zsírszövetet), a fasciát és az izomszövetet érinti masszív szövetpusztulást okozva (10). A pathogenezis alapját képezi a gyulladáshoz vezető gyors horizontális terjedése a mély fasciális síkok mentén, amelyet a bőr alatti szövetek bakteriális inváziója okoz. A bakteriális toxinok és a gyulladáshoz vezető iszkémiát, kollikvációs nekrotizációt és fulmináns szisztémás betegséget eredményez. Leggyakrabban a felső és alsó végtagokat érinti, valamint gyakran jár szisztémás toxicitással és magas halálozási rátával (11).

Bármely életkorban előfordulhat, azonban leggyakrabban az idősebb, komorbiditással élő populációban jelentkezik. A gyermek populációban előforduló NF-nek számos jellemzője eltérhet a felnőttekétől: míg az immunhiányos állapot (pl. diabétesz mellitusz, neutropénia, cir-

rózis, HIV (8)) az egyik leggyakoribb hajlamosító tényező felnőttkorban (12), addig gyermekeknél társbetegségek nélkül is kialakulhat (9). Az NF kialakulásának kockázati tényezői lehetnek a mély traumás sérülések (nagyobb áthatoló sérülések), a bőr vagy a nyálkahártya kisebb sérülései, tompa traumái (pl. rovarcsípések, horzsolások, erőziók), nem áthatoló bőrsérülések (pl. izomzúzódások), varicella fertőzés, gyógyszeres injekció, valamint nőgyógyászati beavatkozások (pl. szülés, terhesség). A NSAID-ok használata ellentmondásos (13, 14).

Az NF polimikrobiális (I. típusú) és monomikrobiális (II. típusú) fertőzésekre osztható. Míg az előbbi aerob és anaerob fajok okozzák, és főként időseknél fordul elő, addig az utóbbi leggyakrabban az *A csoportú Streptococcus* fajok (GAS) okozzák olyan betegeknél, akiknek nincs társbetegségük (15). A II. típusú NF általában a végtagokat érinti, gyakran szövődik *Streptococcus* okozta toxikus sokk szindrómával (TSS), amely hipotenzióval jár, többszervi elégtelenséghez vezet, magas halálozási aránnyal (30-60%) (16, 17).

Klinikai tünetei közé tartozik, hogy a kezdeti elváltozás erythemás alapú, majd 24-72 óra alatt a gyulladás kiterjedté válik, súlyos, crescendo fájdalommal, ödémával és lázzal (18). Myalgia, rossz közérzet, hányás, hasmenés és étvágytalanság is előfordulhat az első 24 órában. A betegség előrehaladtával a bőr színe vöröseslilából kékes-szürkévé változik, krepitáció jelentkezése mellett. Ebben a stádiumban gyakran jelen van bacteraemia. A betegség kezdetét követő három-öt napon belül az érintett területen bullák, ecchimózis vagy nekrosis figyelhető meg, ami szisztémás toxicitáshoz vezet. Hipotenzió már a fertőzés kezdetén jelen lehet, de előfordulhat, hogy csak később, a fertőzés progressziója esetén alakul ki. Bár az NF halálozási aránya gyermek populációban alacsonyabbnak tűnik a felnőttekhez képest (9), azonban a késői stádiumban a halálozás még megfelelő kezelés mellett is magas.

Sajnos nincsenek olyan korai, patognomikus hajlamosító tünetek, amelyek segítenének megkülönböztetni az NF-et más, kevésbé súlyos lágyrész infekcióktól (pl. erysipelas, cellulitis). Mivel a klinikai megjelenés változó, a korai diagnózis és az adekvát terápia kulcsfontosságú, amely magába foglalja az azonnali antibiotikus-terápiát és a sebészi feltárást (19, 20).

Schuster és munkatársai (21) felnőtt populáción tanulmányozták az NF korai jeleit, és megállapították, hogy az NF-re akkor kell gondolni, ha 1) aránytalan fájdalom, 2) gyorsan terjedő fertőzés, 3) bullák jelenléte, 4) bőr ecchimososis vagy hámlás, 5) gázok a szövetekben, 6) a bőr hipesztéziája/anesztéziája, 7) az erythemán túlnyúló ödéma és 8) szepszis klinikai tünetei jelentkeznek. Egy nemrégiben készült, nagy szisztématiságú áttekintés (7), amely 32 tanulmányt foglalt magába 53 gyermek részvételével, arra a következtetésre jutott, hogy NF-re kell gyanakodni, ha a gyermekek 1) lázzal, 2) erythemával, 3) lokális ödémával és 4) a területet érintő heves fájdalommal jelentkeznek. A tünetekhez alternáló tudatállapot, tachycardia, hipotenzió, leukocitózis és emelkedett C-reaktív protein (CRP) szint is társulhat. Hányinger,

hányás, hasmenés a toxémia korai jele lehet, bár gyakran vírusfertőzésnek vagy ételmérgezésnek tulajdonítják. Láz gyakran hiányozhat a fájdalomcsillapító NSAID-ok hatása miatt. A rovarcsípés okozta helyi erythema és ödéma allergiás reakciónak tűnhet. Mivel a bőr érintettsége kezdetben hiányozhat, az NF diagnózisa vagy késik vagy téves diagnózis születik.

Az LRINEC pontrendszer használata ellentmondásos az NF korai eseteinek felismerésében (22, 23), ugyanis számítása kizárólag laboratóriumi markereken alapul: CRP, fehérvérsejtszám, hemoglobin, nátrium-, kreatinin- és glükózsztint. Az ≥ 6 -os LRINEC-pontszám felveti az NF gyanúját, a ≥ 8 -as pontszám pedig erősen prediktív a betegségre (24). A pontrendszer sajnos nem rendelkezik magas specificitással, ami azt jelenti, hogy egy alacsonyabb pontszám nem feltétlenül zárja ki az NF lehetőségét. A NAS score rendszer (nekrotizáló lágyrészfertőzést értékelő pontrendszer) egy új kockázati mutató, amely a laboratóriumi leletek mellett a vitális paramétereket is figyelembe veszi: az artériás középnyomás, a CRP, a hemoglobin, a kreatinin és a glükóz szintek mérésén alapul, főként intenzív osztályokon használatos. A Magnetic Resonance Indicator for Necrotizing fasciitis (MRINEC) algoritmus (25) hatékony kiegészítő módszer lehet az NF diagnózisában, különösen az alacsony LRINEC pontszámmal rendelkező, de az NF-re jelentős klinikai gyanúval rendelkező betegek esetében. Ez egy kétlépcsős döntési fázisból áll, amely 94%-os szenzitivitással és 60%-os specificitással rendelkezik, magába foglalja az intermuszkuláris mély fascia T2 hiperintenzitását valamint a mély perifériás fascia diffúz T2 hiperintenzitását.

Mivel az NF ritka betegség, amelynek korai tünetei aspecifikusak, a diagnózis gyakran nehéz. Egy nemrégiben készült szisztematikus áttekintés (18) az NF korai jeleit vizsgálva – kilenc tanulmányban és összesen 1463 betegnél – azt találta, hogy a bevont betegek mintegy háromnegyedénél kezdetben tévesen diagnosztizálták az NF-et. A felnőtt lakosság körében az NF-et leggyakrabban cellulitisznek vagy tályognak diagnosztizálják (18).

Az NF diagnózisa korábban többnyire klinikai és sebészi feltárás alapján volt felállítható (amely a fascia tompaszürke és ödémás megjelenését, exsudatum jelenlétét és a szöveti rétegek tompa metszéssel történő könnyű szétválasztását foglalja magában), a laboratóriumi paraméterek nem specifikusak: a gyulladós markerek emelkedése, a leukocitózis, a hipokalcémia, valamint a kreatin-kináz és az aszpartát-aminotranszferáz emelkedése az izom és a fascia mély fertőzésére utal. A betegek körülbelül 60%-ánál a hemokultúra pozitív (26).

A jelenlegi tanulmányok (27) felvetik a kérdést, hogy hogyan lehet a legjobban nyomon követni az NF-et. A sepszis okozta koagulopátia (protrombin idő, INR, trombocita szám, D-dimer, fibrinogén, Sequential Organ Failure Assessment score), a szisztémás gyulladós válasz szindróma (CRP, eritrociták süllyedési sebessége) és a kritikus állapotú beteg katekolamin-igényének mérése informatív lehet a betegség súlyosságának megítélésében.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az NF korai diagnózisa döntő, valamint a korai adekvát kezelés jobb kimenetelhez vezethet, és csökkentheti a mortalitást. Sajnos nincs egy egyszerű, könnyen használható diagnosztikai eszköz ezen betegek korai felismeréséhez, ezért egy NF-regiszter létrehozása ideális lenne a betegséggel kapcsolatos további adatok gyűjtéséhez.

Nekrotizáló fasciitis- és többszervi elégtelenséggel járó toxikus sokk szindróma igazolódott *Martonosi és munkatársai* (28) által közölt esetismertetésben egy 17 éves serdülőnél is. A serdülő a bal kéz dorsalis részén rovarcsípést szenvedett, amelynek helye erythemás volt, lokális ödémával, majd néhány óra múlva heves fájdalom jelentkezett az érintett területen, gyengeséggel, szédüléssel, hányingerrel, hányással, laza székletürítéssel. Sürgősségi Osztályon hipotenzív volt (NIBP: 62/33 Hgmm), krisztalloid folyadékpótlást, metil-prednizolont, metamizol-nátriumot, loratadint valamint lágyrész infekció gyanúja miatt hemokultúra levételét követően széles spektrumú antibiotikus (ceftriaxon) terápiát indítottak. Bőrgyógyászati Osztályon szomnolens volt, a rovarcsípés területén egy papulát és néhány felszíni bullát lehetett látni (1. a-g ábra az érintett területet mutatja a kórházi kezelés és az utóvizsgálatok során).

A laboratóriumi paraméterek emelkedett gyulladós aktivitást mutattak. Az LRINEC pontszáma 7 volt (közepes kockázat). Ultrahangvizsgálat történt, amelyen a bal kéz valamint az alkar dorsalis területének egyharmadán a szubkután zsírréteg kiszélesedett, inhomogén volt jelentős mennyiségű folyadékkal, a régió izomszöveve pedig echodús (2. a ábra). Color-Doppler-vizsgálattal hipervaskularizáció volt látható az érintett területen (2. b ábra). A látott kép kiterjedt phlegmone-nak imponált. A hemokultúra Gram-pozitív coccus növekedését mutatta, ezért a helyi antibiotikum surveillance alapján, a ceftriaxonra amoxicillin-klavulánsavra való váltás történt. A kórházi kezelés 2. napján elesett általános állapot, valamint perzisztáló hipotenzio, septicus klinikai kép miatt a Belgyógyászati Osztályra került. A bal kéz teljes területe és az alkar a könyékig erythemás, ödémás és fájdalmas volt. A rovarcsípés közepén egy gombostűfejnyi nagyságú livid terület volt látható egy bullával. Az ujjbegyek területén sápadtság volt, SpO₂: 97%, CRT: 3 mp. Az ujjak mozgása fájdalmas, de minden irányban szabad volt, érzékszavar nélkül. A máj 1 cm-rel a jobb bordaív alatt volt tapintható, a serdülő epigasztriális és a jobb hipochondriális nyomásérzékenységet jelzett. Vitális paraméterek: 38,1°C axilláris hőmérséklet, pulzus: 105 ütés/perc, vérnyomás: 93/52 Hgmm (MAP: 65), CRT: 3 mp, SpO₂: 96%. A laboratóriumi eredmények a gyulladós markerek jelentős emelkedését, hypalbuminémiát, hypocalcaemiát és megnyúlt véralvadást mutattak. A vizeletvizsgálat (vizelet gyorsteszt és üledék) leukocituriát mutatott. Az infekció jobb megítélése érdekében mágneses rezonanciás képalkotást (MRI) végeztek, amely diffúz, kiterjedt, szubkután és a mélyebb izomrétegek ödémáját mutatta ki az alkar disztális harmadában, csontérintettség nélkül (az MRI-felvételt a 2. c ábra mutatja be).

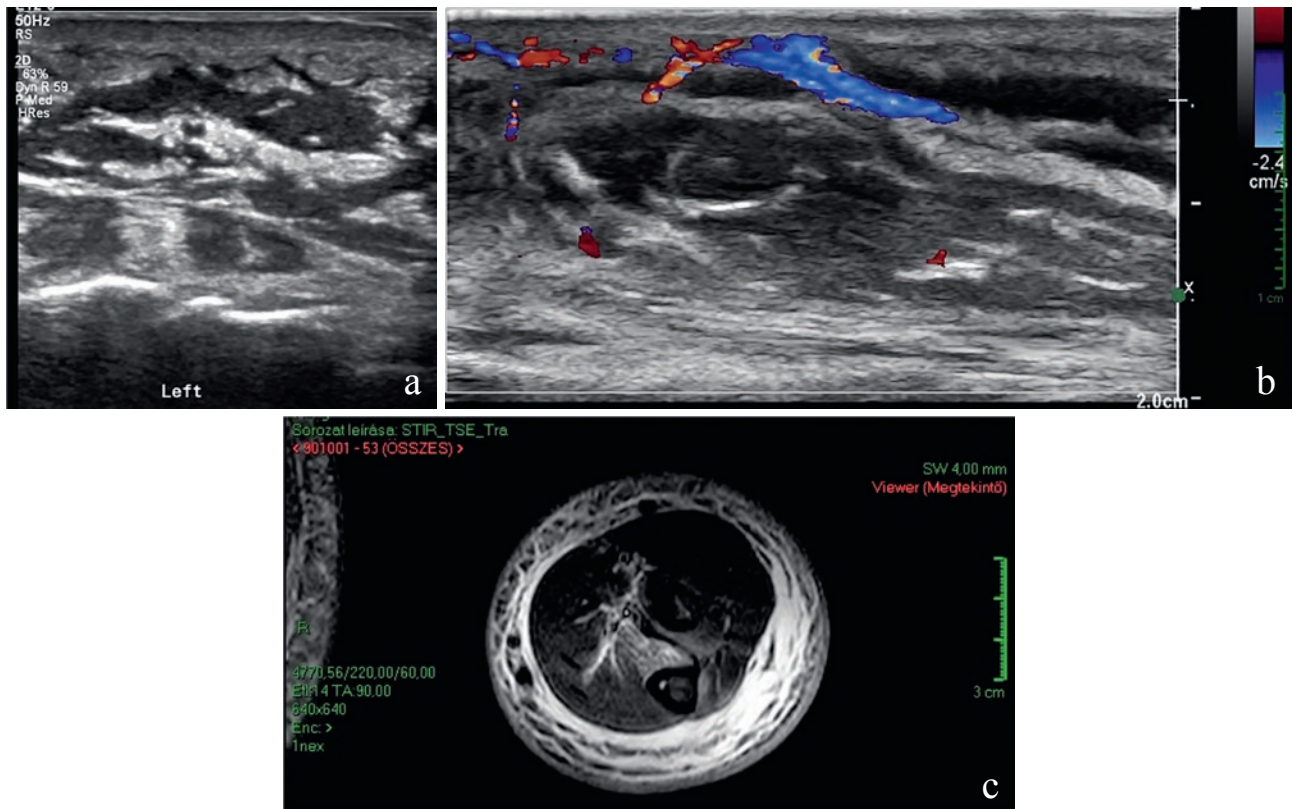


1. a, b, c, d, e, f, g ábra

A képek a bal kéz és alkar nekrotizáló fasciitis-ét szemléltetik a kórházi bentfekvés és az ambuláns kontroll vizsgálatok során. a: a kórházi ápolás 2. napja: a bal kézháti terület erythémás (a felkar felső harmadáig) és ödémás, az ujjbegyeken sápadtsággal. Az ujjbegyek mozgása fájdalmas és minden irányban korlátozott volt; b: a rovarcsípés közepén egy gombostűfejnyi nagyságú, kékes színű terület, mellette egy papula és néhány felszíni bulla látható; c: a kórházi bentfekvés 3. napja: az operáció során az összes nekrotikus, enyhén szürkés, szubkután zsírszövetet aprólékosan eltávolították ügyelve az ép szövetek megőrzésére; d: 15 nappal a debridement-et követően, az ambuláns kontroll vizsgálat során enyhe ödéma és epidermolysis látható; e: 22 nappal a debridement-et követően, részvastagságú bőrnekrozis volt észlelhető egy keskeny sávban a kézháti részen; f: 80 nappal a debridement-et követően, a bal kéz hátháton lévő heg kiszélesedett, fájdalom vagy funkcionális károsodás nélkül; g: 8 hónappal a debridement-et követően, fájdalom és funkcionális károsodás nélkül gyógyult heg

Így az amoxicillin-klavulánsav terápiához klindamincint beállítása történt, az alacsony vérnyomás ismételt folyadék bólusok adására rendeződött. A kórházi tartózkodás 3. napján dyspnoe és emelkedő oxigénigény (SpO₂: 88%) jelentkezett. A tüdő felett a bázisok területén gyengült légzési hangok voltak hallhatók és tompulatot lehetett kopogtatni. 40%-os Venturi szeleppel maszkon keresztül oxigén szupplementáció indult. A mellkasröntgen tüdő ödémát, a pleurális ultrahang effusiot mutatott ki. A hasi ultrahang

szeptikus epehólyag képét ábrázolta. A hypalbuminémia és az ödéma miatt albumin és kacsdiuretikum adására került sor. A hemokultúrából Gram pozitív *β*-hemolizáló *Streptococcus pyogenes* tenyésztett, ezért az amoxicillin-klavulánsav terápia helyett nagy dózisú penicillin indult. A toxikus sokk szindróma miatt a keringő toxinok megkötése céljából immunglobulint kapott. A klinikai kép rapid progressziója miatt a multidiszciplináris team (gyermek plasztikai sebész, infektológus és gyermekgyógyász be-



2. a, b, c ábra

Ultrahang és MRI felvételek a bal kéz és alkar nekrotizáló fasciitiséről. a: 2D Ultrahang felvétel a bal kéz dorsalis részéről. A subcutan réteg kiszélesedett, inhomogén, szignifikáns mennyiségű folyadékgyülem észlelhető. A subcutan szövetek alatti izomszövet echódús; b: A color-Doppler vizsgálat során a bal kéz dorsalis részén a subcutan zsírszövet szuperficiális rétegében hypervascularisatio látható; c: STIR TSE MRI transzverzális felvétel a bal alkarról. Zsírelnyomásos képeken látható, hogy a subcutan zsírszövet kiszélesedett, ödémás

Rövidítések: MRI: mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat, STIR: Short Time Inversion Recovery: zsírelnyomás. Az MRI vizsgálat Philips Ingenia 3.0 T eszközzel történt

vonásával) arra a következtetésre jutott, hogy az azonnali sebészi debridement elengedhetetlen. Az operáció általános anesztéziában történt, amely során az összes nekrotikus, enyhén szürkés, szubkután zsírszövetet aprólékosan eltávolították. A kéz hátán lévő bőr csökkent életképessége már a műtét során látható volt. A mélyebben fekvő szövetek eltávolítására nem volt szükség, mivel nem volt jele kompartment-szindrómának vagy izomérintettségnek. A műtési beavatkozás után, a kórházi bentfekvés 4. napjától a serdülő vitális paraméterei tartósan stabilak voltak, általános állapota és laboratóriumi értékei gyorsan javultak. Az antibiotikus és műtési kezelés eredményeként a kórházi tartózkodás 4. napjára láztalan lett. A hemokultúrából és sebtenyésztésből is izolálták a penicillinérzékeny *Str. pyogenes*-t. Összesen 10 nap antibiotikus kezelésben részesült, és 11 nap kórházi ápolás után engedték haza. A járóbeteg-szakellátás során a kezdeti enyhe ödéma és epidermolízis, majd részleges vastagságú bőrelhalás volt észlelhető a kéz dorsalis részén egy keskeny sávban. Intelligens sebkötöző alkalmazásával a gyógyulás és a reepithelizáció jó ütemben, egyéb szövödmények nélkül haladt, a kéz hátán lévő heg kiszélesedett, de nem okozott fájdalmat vagy funkcionális károsodást, amelynek eltávolítása

plasztikai sebészi úton tervezett. Tekintettel a kórkép fulmináns lefolyására, a tünetek háttérben felmerült a közönséges variábilis immunhiány kóroki szerepe, a kórházi bentfekvés 4. napján szérum immunglobulin szintek meghatározása történt, amelyek csökkent IgA és IgG szinteket mutattak. 10 hónappal a kórházi kezelést követően ismételt immunglobulin meghatározás során a szintek normalizálódtak. Rekurráló infekciók nem jelentkeztek, így egyelőre az áramlási citometria vizsgálatot várakoznak.

Megbeszélés

Mivel a TSS potenciálisan életet veszélyeztető betegség, a gyors diagnózis és kezelés kulcsfontosságú. Sajnos gyakran félre diagnosztizálják, ami az adekvát terápia késlekedésével jár együtt, amely fokozza a betegség súlyosságát és a rossz kimenetelét. A kórokozók számára meghatározott behatolási kapuval rendelkező betegnél az anamnézisnek és a fizikális vizsgálatnak kiemelkedő jelentősége van. NF esetén az érintett terület aránytalanul heves fájdalma, duzzanata és az érintett területen túl jelentkező erythema felvetheti a betegség fennállását. A rapidan progrediáló fájdalom és a kezdeti kezelésre nem rea-

gáló klinikai tünetek figyelmeztető jelek a betegség súlyos lefolyására. A laboratóriumi paraméterek hasznosak, de a lágyrészfertőzésben szenvedő beteg megközelítése során a legfontosabb tényező a fizikális vizsgálat eredményeinek folyamatos újraértékelése, beleértve a vitális paramétereket. Az infekció fókuszának eliminációja (pl. tampon eltávolítás, sebészi debridement) az egyik legfontosabb tényező az infekció hatékony kezelésében, mivel az antibiotikumok terápia önmagában nem hoz teljes gyógyulást. Ezért a korai felismerés és a megfelelő terápia folyamatos oktatása kiemelten fontos.

IRODALOM

1. *Chuang YY, Huang YC, Lin TY.*: Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatric drugs*. (2005) *7(1)*, 11-25. DOI: 10.2165/00148581-200507010-00002
2. *Gottlieb M, Long B, Koyfman A.*: The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. *J Emerg Med*. (2018) *54(6)*, 807-14. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.048
3. *Bartoszko JJ, Elias Z, Rudziak P és mtsai.*: Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. (2022) *12(12)*, e063023. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063023
4. *Schlievert PM, Tripp TJ, Peterson ML.*: Reemergence of staphylococcal toxic shock syndrome in Minneapolis-St. Paul, Minnesota, during the 2000-2003 surveillance period. *J Clin Microbiol*. (2004) *42(6)*, 2875-6. DOI: 10.1128/jcm.42.6.2875-2876.2004
5. *Berger S, Kunerl A, Wasmuth S és mtsai.*: Menstrual toxic shock syndrome: case report and systematic review of the literature. *Lancet Inf Dis*. (2019) *19(9)*, e313-e21. DOI: 10.1016/s1473-3099(19)30041-6
6. *Reingold AL, Hargrett NT, Dan BB és mtsai.*: Nonmenstrual toxic shock syndrome: a review of 130 cases. *Ann Intern Med*. (1982) *96(6)*, 871-4. DOI: 10.7326/0003-4819-96-6-871
7. *Zundel S, Lemaréchal A, Kaiser P és mtsai.*: Diagnosis and Treatment of Pediatric Necrotizing Fasciitis: A Systematic Review of the Literature. *Eur J Ped Surg*. (2017) *27(2)*, 127-37. DOI: 10.1055/s-0036-1584531
8. *Navijn F, de Gier B, Brandwagt DAH és mtsai.*: Incidence and mortality of necrotizing fasciitis in The Netherlands: the impact of group A Streptococcus. *BMC Infect Dis* (2021) *21(1)*, 1217. DOI: 10.1186/s12879-021-06928-5
9. *Schröder A, Gerin A, Firth GB és mtsai.*: A systematic review of necrotising fasciitis in children from its first description in 1930 to 2018. *BMC Infect Dis*. (2019) *19(1)*, 317. DOI: 10.1186/s12879-019-3941-3
10. *Stevens DL, Bryant AE.*: Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. (2017) *377(23)*, 2253-65. DOI: 10.1056/NEJMr1600673
11. *Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF és mtsai.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. (2014) *59(2)*, 147-59. DOI: 10.1093/cid/ciu296
12. *Shimizu T, Tokuda Y.*: Necrotizing fasciitis. *Intern Med*. (2010) *49(12)*, 1051-7. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2964
13. *Eter EG, Khazzaka A, Mneimneh W és mtsai.*: Does diclofenac increase the risk of cervical necrotizing fasciitis in a rat model? *Int J Exp Pathol*. (2009) *90(1)*, 58-65. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2008.00594.x
14. *Rimailho A, Riou B, Richard C és mtsai.*: Fulminant necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Infect Dis*. (1987) *155(1)*, 143-6. DOI: 10.1093/infdis/155.1.143
15. *Wong CH, Chang HC, Pasupathy S és mtsai.*: Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*. (2003) *85(8)*, 1454-60
16. *Stevens DL.*: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. *Annu Rev Med*. (2000) *51*, 271-88. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.271
17. *Chelsom J, Halstensen A, Haga T és mtsai.*: Necrotizing fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. *Lancet*. (1994) *344(8930)*, 1111-5. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90629-7
18. *Goh T, Goh LG, Ang CH és mtsai.*: Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Brit J Surg*. (2014) *101(1)*, 119-25. DOI: 10.1002/bjs.9371
19. *Shivalingappa S, Manjunath KN, Waiker V és mtsai.*: Necrotizing Fasciitis: Appearances Can Be Deceptive. *World J Plast Surg*. (2021) *10(1)*, 43-52. DOI: 10.29252/wjps.10.1.43
20. *Bonne SL, Kadri SS.*: Evaluation and Management of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Inf Dis Clin N Am*. (2017) *31(3)*, 497-511. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.011
21. *Schuster L, Nuñez DE.*: Using clinical pathways to aid in the diagnosis of necrotizing soft tissue infections synthesis of evidence. *Worldviews Evid Based Nurs*. (2012) *9(2)*, 88-99. DOI: 10.1111/j.1741-6787.2011.00235.x
22. *Hsiao CT, Chang CP, Huang TY és mtsai.*: Prospective Validation of the Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) Score for Necrotizing Fasciitis of the Extremities. *PloS One*. (2020) *15(1)*, 0227748. DOI: 10.1371/journal.pone.0227748.
23. *Neeki MM, Dong F, Au C és mtsai.*: Evaluating the Laboratory Risk Indicator to Differentiate Cellulitis from Necrotizing Fasciitis in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. (2017) *18(4)*, 684-9. DOI: 10.5811/westjem.2017.3.33607
24. *Wong CH, Khin LW, Heng KS és mtsai.*: The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*. (2004) *32(7)*, 1535-41. DOI: 10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d
25. *Kim MC, Kim S, Cho EB és mtsai.*: Utility of Magnetic Resonance Imaging for Differentiating Necrotizing Fasciitis from Severe Cellulitis: A Magnetic Resonance Indicator for Necrotizing Fasciitis (MRINEC) Algorithm. *J Clin Med*. (2020) *9(9)*, 3040. DOI: 10.3390/jcm9093040
26. *Hua C, Urbina T, Bosc R és mtsai.*: Necrotising soft-tissue infections. *Lancet Infect Dis*. (2022) *23(3)*, e81-e94. DOI: 10.1016/s1473-3099(22)00583-7
27. *Hysong AA, Posey SL, Blum DM és mtsai.*: Necrotizing Fasciitis: Pillaging the Acute Phase Response. *J Bone Joint Surg Am*. (2020) *102(6)*, 526-37. DOI: 10.2106/jbjs.19.00591
28. *Martonosi ÁR, Pázmány P, Mikóczy M és mtsai.*: Necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome due to Streptococcus pyogenes in a female adolescent – A case report. *J Ped Surg Case Reports* (2023) *90*, 102582. DOI: 10.1016/j.epsc.2023.102582

Érkezett: 2023.08.29.

Közlésre elfogadva: 2023.09.11.

Neuroblastoma: egy fontos differenciáldiagnózis csecsemőkorban

Neuroblastoma: an important differential diagnosis in infancy

SCHVEIBERT ÁGNES DR.¹, GÁL ANDREA IZABELLA DR.¹,
PÉTER GYÖRGY DR.², SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Onko-haematológiai Osztály, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A neuroblastoma a leggyakoribb malignus kórkép csecsemőkorban, amely változatos klinikai képet mutat a primer tumor lokalizációjának és a metasztázisok kialakulásának megfelelően. A szerzők egy 2 hónapos csecsemő esetét ismertetik, akinek az abdominális régióban egy születése óta meglévő teriméje volt. Az első ultrahang vizsgálat alapján lymphangiómát vélelmeztek negatív hasi státusszal, azonban az intézményünkben készült további vizsgálatok a neuroblastoma diagnózisát igazolták.

Kulcsszavak:

neuroblastoma – malignus tumor – cutan metasztázis – onkológia – csecsemőkor

SUMMARY

Neuroblastoma is the most common malignancy in infancy with variable clinical symptoms depending on the location of the primary tumor and the development of metastases. The authors present the case of a 2-month-old infant with a tumor at the abdominal region, that had been present since birth. Lymphangioma and negative abdominal status had been diagnosed on the initial ultrasound, however further examinations at our institution confirmed the diagnosis of neuroblastoma.

Key words:

neuroblastoma – malignant tumor – cutan metastasis – oncology – infancy

A neuroblastoma egy velőcső eredetű tumor, mely legfőképp gyermekkorban jelentkezik. A bőrre lokalizálódó metasztázisok kékes-szürke papulák és nodusok képében jelentős differenciáldiagnosztikai kihívást jelentenek. Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet erre a malignus kórképre, hiszen korai felismerése döntő jelentőségű.

Esetismertetés

A szerzők egy 2 hónapos csecsemő esetét ismertetik, akinek abdominális régióra lokalizálódó teriméje születése óta ismert volt (1. ábra). Klinikailag a kékes-livid, igen tömött tapintatú tumor mellett időközben a jobb lábszár laterális részén is egy novum subcutan nodus jelent meg.

A 6 hetes korban készült ultrahang lelet a hasfali rezisztenciának megfelelően egy 5,5 x 0,5 x 3,5 cm-es, a környező zsírszövetnél echogénebb lágyrészképletet írt le, melyen belül folyadék echonegitású, tubuláris képletek és gracilisebb keringést mutató vascularis képletek ábrázolódtak. A májban és a lépben kóros eltérést nem észleltek. Iránydiagnózisként lymphangioma lehetősége merült fel.

Tekintettel a klinikumra, a tapintási leletre és a novum subcutan nodusra, laboratóriumi vizsgálatot és ismételt ultrahang



1. ábra

Az abdominális régióra lokalizálódó terime

vizsgálatot kértünk. Előbbi normál eredményű volt, az LDH minimálisan, a neuronspecifikus enoláz (NSE) azonban jelentősen emelkedett értéket mutatott. Intézményünkben végzett ultrahang vizsgálaton a bal mellékvese régióban, a lép és a vese között 53x41x49 mm-es nagyságú, ovális alakú, inhomogén szolid képletet észleltek, így elsősorban neurogén tumor lehetősége merült fel. Az ultrahang vizsgálat során kismértékű hepatomegália látszott inhomogén szerkezettel, valamint az összes szegmentumot érintően multiplex, apró, echoszegény szolid képletek ábrázolódtak, amelyek szekunder folyamatot jeleztek. A hasfali terime területén többszörös echoszegény, szolid képletek, bennük apró artériákkal, valamint a jobb lábszár laterális részén jól elhatárolt echoszegény szolid képlet, benne néhány apró érképlettel szintén szekunder folyamat lehetőségét vetették fel. Az MRI felvétel az ultrahangon látottakat megerősítette, ez alapján a primer tumor a mellékvesében volt feltételezhető, valamint disszemináltan a májban és a lágyrészekben nagyszámú metasztázis igazolódott. A szövettani vizsgálat a neuroblastoma diagnózisát alátámasztotta. A metil-jodo-benzil-guanidin szcintigráfia kiterjedten gócos, inhomogén fokozott aktivitást mutatott, kiemelendő a lágyrészek és a csontok érintettsége a stádiumbeosztás tekintetében. A csontvelő biopszia közepes mértékű csontvelői metasztázist igazolt, így a diagnózis IV./M stádiumú neuroblastoma lett. Kezelése az Onko-haematológiai Osztályon a European Infant Neuroblastoma protokoll alapján folyik jelenleg is.

Megbeszélés

A neuroblastoma a leggyakoribb extracraniális, szolid, malignus tumor gyermekkorban, amelynek megjelenése erősen életkorhoz kötött, leginkább az első két életévben alakul ki. Csecsemőkorban messze a legjelentősebb malignus kórkép, incidenciája majdnem kétszerese a leukémiának, amely a második helyen áll (1).

A neuroblastok velőcső eredetű sejtekből differenciálódnak, és a perifériás idegrendszer ganglionjait, valamint a mellékvesevelő chromaffin sejtjeit hozzák létre. A gerinc mindkét oldalán futó szimpatikus ideglánc ganglionjaiból és a mellékvese velőállományából is származhat a tumor, így a lokalizációnak megfelelően különböző klinikai tüneteket okozhat (2).

Leggyakrabban az abdomen területe érintett, ahol az esetek 2/3-ában mellékvesevelő eredetű a neuroblastoma. Ilyenkor hasi fájdalom, intesztinális, illetve arteria renalis obstrukció alakulhat ki. Ez utóbbi következménye a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválása révén létrejövő hipertenzió, melynek hátterében még a tumor által termelt catecholamin is állhat. A vénák és a nyirokerekek kompressziója scrotalis és alsó végtagi ödémához vezet. A thoracalis régióra lokalizálódó neuroblastoma a trachea szűkítése révén stridort eredményez, de kialakulhat vena cava superior szindróma is. A Horner szindróma a cervicalisan elhelyezkedő tumor karakterisztikus tünete. A „dumbbell” / homokóra tumor jellegzetes alakjáról kapta nevét, mivel paravertebrálisan elhelyezkedve a gerincszatórnába hatol, ezzel gerincvelői kompressziót létrehozva, mely sürgős beavatkozást igényel az alsó végtagi paralysis elkerülése, valamint a bél- és húgyhólyagfunkció

megtartása érdekében. Számos paraneoplázia is társulhat hozzá, az opsoclonus-myoclonus-ataxia szindróma hátterében például az esetek majdnem felében neuroblastoma áll (2,3).

A diagnózis felállításakor az esetek 70%-ában már metasztatizált a tumor, leggyakrabban a csont, a nyirokcsomó és a csontvelő a disszemináció helye, a bőr 32%-ban érintett. A cutan metasztázis típusosan kékes-szürkés, nem érzékeny, mobilis papula vagy csomó a törzsön vagy a végtagokon, de a periorbitalis régióban is előfordulhat „raccoon eyes” / pápaszem haematoma képében. Palpáció során centrálisan elhalványodhat a lézió, körülötte erythemás „halo” jelenség alakulhat ki, a tumorból felszabaduló catecholaminok vasoconstríktiót okozó hatása következtében (4,5). A betegek több mint harmada 12 hónapos kor előtt a „blueberry muffin baby” klinikai képét mutatja, mely a multiplex subcutan nodusokról kapta a nevét (6).

A „blueberry muffin rash” hátterében számos differenciáldiagnosztikailag jelentős kórkép állhat. Neopláziák, mint például cutan leukémia vagy metasztatizáló rhabdomyosarcoma mellett dermalis erythropoesis is okozhatja, mely elsősorban congenitalis infekció (TORCH) következménye, de előfordulhat újszülöttkori haematológiai megbetegedés következtében is. A vascularis léziók a neuroblastoma cutan metasztázisának másik kulcsfontosságú differenciáldiagnosztikai kórképei, mint például a „blue rubber bleb naevus” szindróma, a multifocalis lymphangioidotheliomatosis thrombocytopeniával, a tufted angioma, a Kaposiform haemangioidothelioma és a gyakorisága miatt kiemelendő infantilis capillaris haemangioma (6).

Neuroblastoma gyanúja esetén máj- és vesefunkció, vérkép, elektrolitok vizsgálata mellett neuronspecifikus enoláz, laktát-dehidrogenáz és ferritin vizsgálata javasolt, utóbbi biomarkerek a prognózis és a terápiás válasz szempontjából is hasznosak. A vizeletben az esetek több mint 90%-ában a catecholaminok, a vanilin-mandulasav és a homovanilin-mandulasav szintje emelkedett (2). A képalakító vizsgálatok közül elsőként rendszerint hasi ultrahang vizsgálat történik, amelyet a tumor kiterjedésének megállapítása, valamint stádium meghatározás céljából CT vagy MRI vizsgálat követ. A metil-jodo-benzil-guanidin (MIBG) a noradrenalinhoz hasonló, ezért annak transzportere felveszi, így a MIBG szcintigráfia kifejezetten alkalmas a metasztázisok ábrázolására. A diagnózishoz a szövettani vizsgálat, valamint a kiterjedtség meghatározásához a csontvelő biopszia is hozzátartozik (7).

A neuroblastoma igen heterogén klinikai lefolyást mutat, spontán regresszió vagy kiérés lehetősége is fennáll, ugyanakkor igen agresszív, terápiarezisztens betegség is kialakulhat. Az 5 éves túlélési arány 75%, de 18 hónapos kor alatt meghaladja a 85%-ot (8).

A neuroblastoma a leggyakoribb malignus kórkép csecsemőkorban, azonban cutan metasztázisai számos esetben diagnosztikai kihívást jelentenek. Az esetismertetésünk fontos tanulsága, hogy a negatív képalkotói eredmény ellenére, amennyiben a bőrtünet nem mutatja a típusos klinikai képet, a további vizsgálatok elengedhetetlenek.

IRODALOM

1. Fisher JPH., Tweddle DA.: Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med.* (2012) 17(4), 207-215. doi: 10.1016/j.siny.2012.05.002.
2. Minakova E., Lang J.: Congenital Neuroblastoma, *Neoreviews.* (2020) 21(11), e716-e727. doi: 10.1542/neo.21-11-e716.
3. Shohet, JM., Nuchtern, JG. Foster, JH.: Clinical presentation, diagnosis, and staging evaluation of neuroblastoma [Internet] 2022. May 09. www.uptodate.com
4. Hassanein HA., Fishman SJ., Mulliken JB. és mtsai.: Metastatic neuroblastoma mimicking infantile hemangioma. *J Pediatr Surg.* (2010) 45(10), 2045-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.06.003.
5. Levin LE., Kinariwalla N., Behr GG. és mtsai.: Lumps and bumps: What not to miss? *Pediatr Dermatol.* (2022); 39(5), 679-688. doi: 10.1111/pde.15084.
6. Fraitag S., Boccara O.: What to Look Out for in a Newborn with Multiple Papulonodular Skin Lesions at Birth. *Dermatopathology (Basel)* (2021) 17;8(3), 390417. doi:10.3390/dermatopathology8030043.
7. Swift CC., Eklund MJ., Kravaka JM. és mtsai.: Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *Radiographics.* (2018) Mar-Apr; 38(2):566-580. doi:10.1148/rg.2018170132.
8. Davidoff AM.: Neonatal Neuroblastoma. *Clin Perinatol.* (2021) 48(1), 101-115. doi: 10.1016/j.clp.2020.11.006.

Érkezett: 2023.08.17.

Közlésre elfogadva: 2023.09.07.

Kamaszkori sinus pilonidalis: a localis kezeléstől a lebenyelforgatásig

Pilonidal disease in adolescence: from the local treatment to flap rotation

FADGYAS BALÁZS DR.^{1,2,3}, GERGELY BRIGITTA DR.⁴, MIKÓCZI MÁRIÓ DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Sebészeti és Traumatológiai Osztály, Budapest¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika,

Manuális Tanszék, Pécs²

Emineo Magánkórház, Budapest³

Dermis Hautklinik Bad Ragaz, Bad Ragaz, Svájc⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A pilonidalis betegség (PD) kezelése kihívásokkal teli: recidívára hajlamos, sok a nemkívánatos esemény. Rizikófaktorai a férfi nem, túlsúly, rigid, dús szőrzet, inaktivitás, rossz higiénias viszonyok. Kórismézése alapvetően fizikális vizsgálattal elvégezhető. Akut formája a helyi gyulladás – cellulitis, abscessus, míg krónikus megjelenése a „sacralis pit”, sipoly(ok). Akut tályog esetén konzervatív terápia (localis kezelés mellett antibiotikum adagolása), valamilyen „off-midline” incisio alkalmazása javasolt. A krónikus formák esetében elsődleges a rizikótényezők csökkentése: fogyás, fizikai aktivitás növelése, higiénia fokozása, tartós szőrtelenítés. Amennyiben műtetre kerülne sor, a lehető legkevésbé invazív megoldást válasszuk (trephinatio, PEPSiT) és úgy haladjunk az egyre invazívabb, bonyolultabb megoldások felé (pl. lebenyplasztika). Maga a műtét önmagában nem elégséges, fontos, hogy az utógondozás során a higiénia és a szőrtelenítés végig adekvát legyen.

Kulcsszavak:

gyermek – sinus pilonidalis – fistuloscopia

SUMMARY

The treatment of pilonidal disease (PD) is often challenging, due to the frequent recurrences and adverse events. The risk factors are well known: obesity, male sex, hairy sacral region, inactivity, inadequate hygiene. To diagnose the PD the physical examination is enough. The acute form is a local inflammation in the sacral region (cellulitis or abscess) and the chronic one can be “sacral pit(s)” or fistula(s). In case of abscess the local therapy with antibiotics or “off-midline” incision can be the best solution. In chronic PD the most important is to reduce the risk factors: weight control, epilation, to enhance the physical activity and local hygiene. If surgery cannot be avoid, the minimally invasive one must be chosen at first (trephination, PEPSiT). In case of complications, recurrence more complicated surgeries can be performed (ie. flap rotation). The surgery itself is not sufficient, the postoperative care (ie. hygiene, epilation) must be adequate.

Key words:

children – pilonidal disease – fistuloscopy

A sinus pilonidalis betegséggel (Pilonidal disease, PD) számtalan orvos-szakma képviselői találkozhatnak. A kórképpel először Louis Buie foglalkozott alaposabban (1). A második világháborúban terepjárókon utazó fiatal (férfi) katonák keresztcsont tájéki gyulladással eltérését figyelték meg. Mivel a betegség kialakulásához nélkülözhetetlen a szőrzet (ld később), így érthető, hogy csak a pubertástól számíthatunk a megjelenésére. A gyermekkori incidencia 0,26-0,70% (2-4). A gondos kezelés ellenére gyakoriak a szövődmények, recidívák (5). Kamasz PD betegekkel a házi (gyermek)orvos, bőrgyógyász, (gyermek)sebész találkozik leggyakrabban.

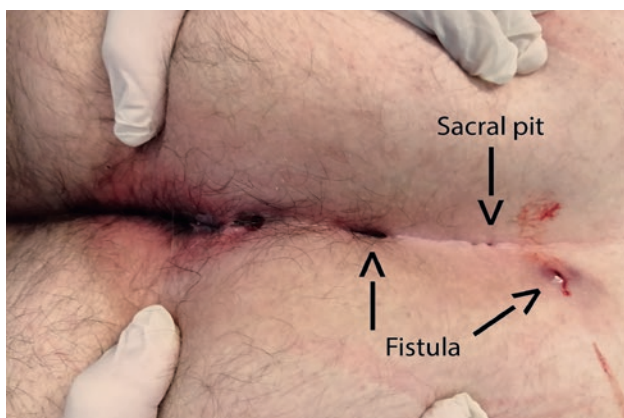
A pilonidalis betegség kialakulási mechanizmusa

A pilonidalis betegség rizikótényezője a férfi nem, túlsúly, dús, rigid szőrzet – kiváltképp a keresztcsonti régióban –, inaktivitás, rossz higiénés viszonyok (6-8). A kórkép első leírása óta több elmélet látott napvilágot a kialakulás mechanizmusáról. Egyes elméletek szerint a glutealis részen lévő szőrtüsző és szőr benövés, más elméletek szerint egy sérült bőrfelszínen keresztül befűrődő szőrszál indítja el a folyamatot (9). Ez 1955-ben csak egy hipotézis volt, bizonyítékok nélkül. Az utóbbi években egyre több kísér-

let látszik alátámasztani *Brearley* elméletét: pilonidalis be-tegeknél a temporalis és glutealis részen a szőr rigidebb, akár 300 g/mm² nyomási erőt is képes kifejteni a bőre. Megvizsgálva a sinusokból nyert szőrt, ezek többségében fragmentumok voltak, élesen levágott végekkel. Kiszámú betegnél kimutatták, hogy hajvágás után a megfelelő óv-intézkedések ellenére a levágott éles végű haj 62%-a a hát alsó részére került (10).

A pilonidalis betegség klinikai megjelenési formái, differenciál diagnosztika

Típusos esetben az érintett régió a keresztcsonti. Atípusos esetben, bizonyos foglalkozások esetén (pl. birkanyírók, fodrászok) az ujjak között is előfordulhat. Saját beteganyagunkban a sacralis manifesztáció mellett egy betegünk köldökében is megjelent a pilonidalis betegség. Az akut forma a keresztcsonti régióban kialakult heveny gyulladás. Ez lehet induratio, cellulitis, de akár tályog is. Maga a tályog át is törhet, így az akutból a krónikus, sipolyozó formába alakulhat át. Idült állapotban lehet sipoly vagy ún. „sacral pit” (1. ábra).



1. ábra

A pilonidalis betegség krónikus megjelenési formái: sipoly (fistula) és sacral pit.

lyező formába alakulhat át. Idült állapotban lehet sipoly vagy ún. „sacral pit” (1. ábra).

A csecsemők keresztcsont tájéki bőrbehúzódnásának („sacral dimp”) nincs köze a pilonidalis betegséghez (11). Így ezek kimetszése csecsemőkorban, narkózisban teljesen felesleges a későbbi PD „megelőzése” céljából.

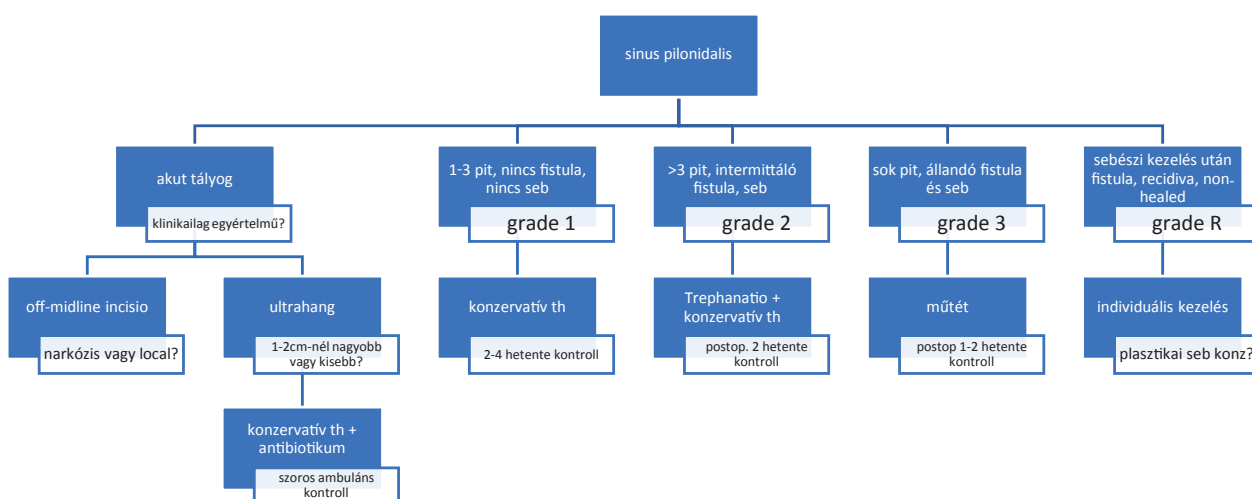
Klasszifikáció és kezelési algoritmus

Jelenleg nincs egységes, nemzetközileg elismert beosztása a PD-nek. Széles spektrumon változik a kórkép megjelenése, így egyértelmű, hogy nem minden beteget lehet és kell ugyanúgy kezelni. Osztályunkon jelenleg zajlik egy prospektív vizsgálat, mely során a PD betegeket az alábbiak szerint osztályozzuk:

- Grade 1 (enyhe): 1-3 sacralis pit, nincs fistula, nincs seb
- Grade 2 (közepes): több, mint 3 sacralis pit, intermitáló fistula és seb
- Grade 3 (súlyos): sok sacralis pit, állandó fistula és seb
- Grade R (recidív): sebészeti kezelés után recidiva, non-healed, fistula.

A klasszifikáció alapján lehetséges a kezelés megtervezése (2. ábra).

Akut esetben, amennyiben gyulladás, tályog alakult ki, el kell döntenünk, hogy indokolt-e műtéti beavatkozás. Az ultrahang, akár egy ágy-melletti, nem radiológus által végzett lágyrész ultrahang vizsgálat is meg tudja mondani, hogy van-e a gyulladás mögött folyadékgyülem (tályog), illetve mekkora? Néhány cm, vagy annál kisebb tályog esetén nem szükséges műtéti feltárás: helyi fertőtlenítő, illetve szisztémás antibiotikum kezelés elégséges. Nagyobb tályog esetén incisio indokolt. Ezt javasolt a középvonal mentén („off-midline”) végezni, a kisebb szövet feszülés elérése céljából. Alternatív megoldás a „vessel-loop” drainage, mikor két incisio között egy gumiszalagot húzunk át, majd kötünk meg. Így nem záródik be a nyílás és a váladék tud ürülni (12).



2. ábra

A kamaszkori sinus pilonidalis kezelési algoritmus a súlyossági fokozatok alapján

A krónikus PD betegek kezelése a súlyossági fokuknak megfelelően tervezhető. Enyhe esetben a konzervatív kezelés az első választandó megoldás. Közepes súlyosságú sinus pilonidalis esetén a konzervatív kezelés mellett minimálisan invazív beavatkozás, elsősorban a trephinatio választandó (ld. később). Súlyos forma esetén adekvát műtéti ellátás javasolt, amennyiben lehetséges, valamilyen minimálisan invazív megoldással. Recidív betegek kezelése individuális, adott esetben plasztikai sebész bevonásával végzendő.

A pilonidalis betegség konzervatív kezelési lehetőségei

Alapvető, hogy az ismert rizikó tényezőket csökkentjük: testsúly kontroll, az ülő életmód csökkentése, a higiénia fokozása. Kiemelkedő szerepe van a szőrtelenítésnek, ami révén a glutealis hasadéokban elhelyezkedő, kockázati tényezőnek számító szőrmennyiség csökkentése a cél. A krémes szőrtelenítés mellett egyre inkább elterjed a lézeres szőrtelenítés. A kezelés alapelve a szelektív termolízis: a lézer által kibocsájtott energia a szőrtüszőben nagy mennyiségben lévő melaninban abszorbeálódik, szelektíven károsítva a hajszálat és a szőrtüszőt, minimalizálva ezzel a környező szövet károsodását. Ennek köszönhetően tudunk hosszútávú eredményeket elérni a nemkívánt mellékhatások kialakulásának kockázatát csökkentve. Figyelembe véve, hogy a glutealis hasadéokban a szőrtüszők elhelyezkedése akár a 4,5 mm-t is elérheti (13), nem megfelelő kezelési beállítások, vagy nem megfelelő eszköz használata a kezelés hatástalanságát vagy éppen súlyos szövődeményeket vonhat maga után. Egyre több vizsgálat támasztja alá a lézeres kezelés fontosságát a recidívák megelőzésében. Talán a legátfogóbb ezek közül 2017-ben *Pronk* által végzett összefoglaló tanulmány, amiben 14 vizsgálat és több, mint 900 beteg adatait használták fel. Kimutatták, hogy a lézeres kezelésben részesülő betegeknél a recidiva 9,3%-ra, míg a szőrtelenítésben nem részesülő betegeknél ez 19,7%-ra volt tehető. Ugyanebben az összehasonlító tanulmányban a krémmel, vagy borotvával szőrtelenítést végzett betegeknél a recidiva magasabb arányban (23,4%) volt észlelhető a szőrtelenítést egyáltalán nem végző betegekéhez képest (14).

A pilonidalis betegség minimálisan invazív sebészeti kezelési lehetőségei

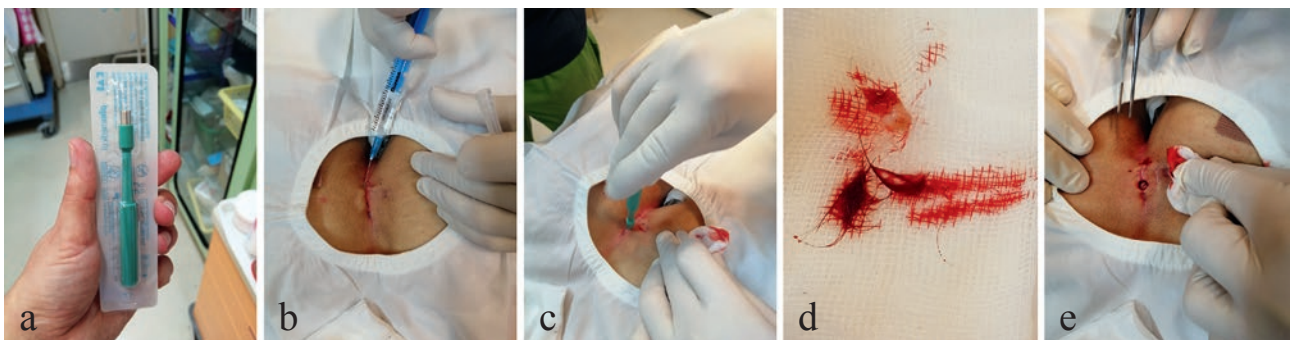
A teljesség igénye nélkül a hazánkban napi szinten alkalmazott beavatkozásokat ismertetjük. Fontos, hogy bármilyen műtétet is végzünk, már a gondozásba vételkor indokolt megkezdeni a tartós és adekvát szőrtelenítést, melyet a beavatkozás után is folytatni kell.

Helyi érzéstelenítésben végezhető a *Gips* által leírt trephinatio (15). Ilyenkor bőr punch biopsiás eszközzel kis szövethengert távolítunk el a fistulanyílásnak vagy a sacralis pitnek megfelelően, majd a fistulát excochleáljuk, pl. Volkmann kanállal (3. a, b, c, d, e ábra). Speciális eszköz hiányában mindez megoldható 11-es szikével is.

Hasonló elven működik a fisztuloszkópos eljárás, de vizuális kontroll mellett. Az endoszkópos PD kezelési lehetőséget *Meinero* írta le, majd gyermekekben *Esposito* adaptálta (16-17). A gyermekkori változat népszerű rövidítése a PEPSiT (Pediatric Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment, gyermekek pilonidalis sinusának endoszkópos kezelése). Az eljárás standard lépései a következők: lézeres szőrtelenítés (a műtőasztalon is, közvetlenül a műtét előtt), fisztuloszkóp bevezetése, exploráció, szőrszálak eltávolítása endoszkópos fogóval, majd speciális kefével debridement, végül az üreg ablációja, koagulációja endoszkópos diatermiás eszközzel (18). Hazánkban először *Fadgyas Balázs* munkacsoportja végzett ilyen eljárást a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben (19).

A pilonidalis betegség klasszikus műtéti kezelése

A hagyományos megközelítés során hason fekvő pozícióban egy széles kimetszés, excisio történik. Amennyiben a sebet nyitva kezeljük, alapvetően erszéyesítésről, marsupialisatióról beszélünk. Ezt lehet később zárni. Az excisio után primer zárás is lehetséges: egyes szerzők hagynak, míg mások nem hagynak vissza ilyenkor draint (5, 20). A középvoalban történt primer varratok feszüléssel járnak, ennek kiküszöbölésére kezdték alkalmazni a lebny-plasztikás megoldásokat (21-23).



3. a, b, c, d, e ábra

a: a trephinatio bőr punch biopsiás eszközzel végezhető; b, c: szövethengert távolítunk el helyi érzéstelenítésben; d: majd a sarjszövetet és szőrszálakat eltávolítjuk a pilonidalis sinusból; e: ezután nyitott sebkezelést kezdünk

A pilonidalis betegség kezelésében – elsősorban a macacs és recidív esetekben – az exstirpatiót követően kialakult hiány fedésében a mai napig használatosak a korábban *Limberg* (24-26) és *Dufourmentel* (27-28) által leírt, más testtájakon is jó eredménnyel alkalmazott transzpozí-

ciós lokális lebenyek (29-30). A lebenyplasztikák tárháza széles, így a keresztcsonttáji hiányok pótlására is számos módszer létezik. Sőt a modernebb perforátor lebenyek (31-32) vagy fasciocutan és musculocutan lebenyek is megoldást jelenthetnek egy-egy problémás esetben, jólle-



4. a, b, c ábra

Excisio, primer zárás, majd varratszedés után sebsztévalás kezelése NPWT-vel
 a: a szétvált PD sebe; b: a mély üregbe és a felszínes sebre két külön, a seb alakjára illeszkedő szívacs felhelyezése;
 c: a fólia felhelyezése után kezdődhet az intermittáló szívással a negatív nyomású sebkezelés

het ezen komplex eljárások már átvezetnek a decubitusok és nyomási fekélyek sebészetéhez.

Recidív és szövődményes pilonidalis betegek sebészeti kezelési lehetőségei

Bármilyen műtéti eljárást is alkalmazunk, a recidíva lehetősége mindig fennáll. Ezért is érdemes a plasztikai sebészetben is alkalmazott „rekonstrukciós létrához” hasonlóan a lehető legegyszerűbb, legkevésbé invazív beavatkozást alkalmazni először. Ugyanis sikertelenség esetén van lehetőség módszert váltani. Sikertelen trephinatio után ott a lehetőség a PEPSiT-re, de excisióra is. Recidív esetben excisio esetén érdemes negatív nyomású sebkezelést (NPWT – Negative Pressure Wound Therapy) végezni: akár a nyitva hagyott sebbe, akár a primeren zárt sebre helyezvén az NPWT készüléket, kötést (4. a, b, c ábra).

Magát a sipolyt is fel lehet használni ún. szivacs-drainage céljából. Egy többször operált, recidivált PEPSiT műtéteken (is) átesett betegünk esetében a kiterjedt fistula-rendszer miatt a PEPSiT eljárást kombináltuk takarékos excisióval és a primeren zárt sebre, illetve a távolabbi fistulákba helyezett NPWT-vel (5. a, b ábra).

A műtéti eljárások összehasonlítása

A korábban leírt műtéti eljárásokon kívül több tucat más lehetőség is ismert. Intézetünkben *Langer és mtsai.* vizsgálta a különböző, leggyakrabban alkalmazott PD műtéti technikákat (5). A kórházi tartózkodás hosszát, az antibiotikum használatot, sebszövődmények, recidívák,

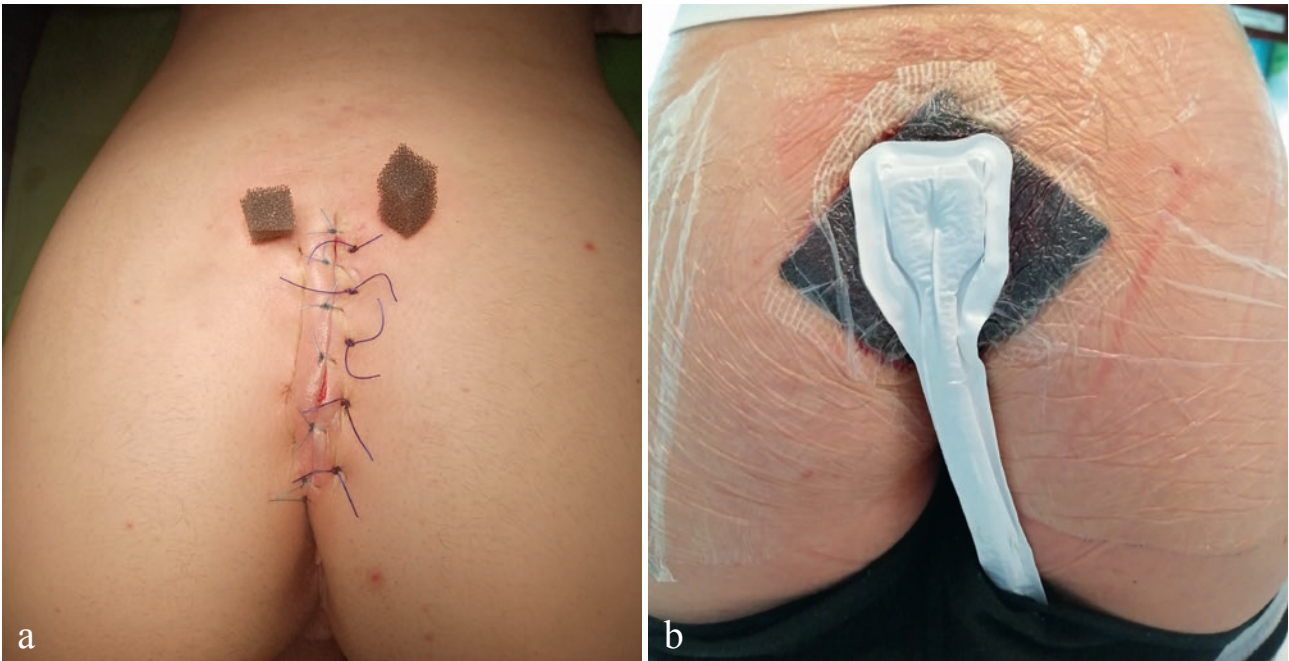
reoperációk számát/arányát vizsgálta. A legkevésbé sebszövődménnyel a marsupialisatio járt, míg a legrövidebb hospitalizációval a PEPSiT. A recidívák arányában lényegi különbséget nem észlelt a technikák között.

Utánkövetés, utógondozás

A betegek személyes utánkövetése a teljes sebgyógyulásig indokolt. Primeren zárt excisio esetében ez a varrat-szedést jelenti, marsupialisatio esetén a teljesen felsarjadt sebet. PEPSiT után a sipolyok teljes záródását kell megvárni. Fontos azonban, hogy csak a műtét magában nem elégséges. A keresztcsonti régió tisztán tartása, a szörteletítés különösen fontos. Saját beteganyagunkban PEPSiT műtét után sokkal magasabb recidíva arányt észleltünk, mint *Esposito* (18, 33).

Összefoglalás

A kamaszok pilonidalis betegsége rossz életminőséget biztosít a bűzös váladékozás, esetleges fájdalom miatt. A beteg nem tud sportolni, strandra járni, a kortárs kapcsolatokban nehézséget okozhat. Így igen fontos ezzel a kórképpel is foglalkozni. Alapvető, hogy már az alapellátó kolléga felismerje és legalább a konzervatív kezelést megindítsa. Kiemelkedő szerepe van a mielőbbi, adekvát, tartós szörteletítésnek. Ezután lehetséges a helyi érzéstelenítésben végezhető trephinatio: ezt egy szakrendelőben sebész, bőrgyógyász, gyermeksebész is végezheti. Általános anesztézia igényű eseteknek van helye a kórházi ellátásban. Itt is a minimálisan invazív módszerek alkalmazá-



5. a, b ábra

PEPSiT, primeren zárt excisio és NPWT kombinálása többször recidivált esetben. A két cranialis fistula nyílás igen távol volt a többi sebtől, sipolytól, így azokat PEPSiT eljárással kezeltük, a centrális területet kimetszettük. A sipolyokba szivacs-drainage-t helyeztünk, majd a sebre és a szivacs draineikre együttesen helyeztük fel a második szivacsot, ami így az egész terület szívását biztosította. Csaknem egy évvel a műtét után a beteg tünet- és panaszmentes

sa az elsődleges (PEPSiT). Recidíva, szövődmény esetén érdemes plasztikai sebészeti háttérrel, negatív nyomású sebkezelésre alkalmas intézettel felvenni a kapcsolatot és előzetes egyeztetés után odairányítani a beteget. A kamaszok PD kezelésében jelenleg a legnagyobb kihívást a lézeres szőrtelenítés megszervezése jelenti, ugyanis leginkább a magán ellátásban, esztétikai centrumokban érhető el. Itt gyakran a fistula vagy az életkor miatt nem vállalják a lézeres szőrtelenítést. További feladatunk a tranzíció megszervezése, a kamaszból felnőtté vált betegek átadása az általános sebész kollégáknak.

IRODALOM

- Buie LA. Jeep disease. *South Med J.* (1944) 37, 103–109.
- Johnson EK. Pilonidal Disease and Hidradenitis Suppurativa. In: Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB (eds.): *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*, 3rd edition, (289-307). Springer (2016)
- Mutus HM. Long-term analysis of surgical treatment outcomes in chronic pilonidal sinus disease. *J Pediatr Surg* (2018) 53, 293–4.
- da Silva JH. Pilonidal cyst: cause and treatment. *Dis Colon Rectum* (2000) 43,1146–56.
- Langer, M., Vajda, P., Tiborcz, KA., Ringwald Z., Fadgyas B. Comparison of five different treatment techniques for pilonidal disease in adolescents: a 13-year experience. *J Ped Endosc Surg* (2022) 4, 55–61 <https://doi.org/10.1007/s42804-021-00124-7>
- Khanna A. Pilonidal disease. *Clin Colon Rectal Surg* (2011) 24,46–53
- Sondenaa K. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. *Int J Colorectal Dis* (1995) 10,39–42.
- Akinci OF. Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. *Eur J Surg* (1999) 165, 339–42.
- Brearley R. Pilonidal sinus; a new theory of origin. *Br J Surg.* (1955) 43(177), 62-8. doi: 10.1002/bjs.18004317708. PMID: 13260591.
- Doll D, D. Bosche F. Strength of Occipital Hair as an Explanation for Pilonidal Sinus Disease Caused by Intruding Hair. *Dis Colon Rectum* (2017) 60, 979–986
- Zanello M, Zerah M, Di Rocco F. Quelle conduite devant une fossette sacrée ? [Sacral dimple: What form of management is best?]. *Arch Pediatr.* (2015) 22(12), 1298-301. doi: 10.1016/j.arcped.2015.09.001. PMID: 26527543.
- Korenkov, M. Subcutaneous Destruction of Sinus Tract with Long-Term Vessel-Loop Drainage as Minimal Invasive Surgical Treatment for Primary Pilonidal Sinus. In: Shiffman, M., Low, M. (eds) *Biofilm, Pilonidal Cysts and Sinuses. Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*, vol 1. Springer, Cham. (2017).
- Lask G, Eckhouse S. The role of laser and intense light sources in photo-epilation: a comparative evaluation. *J of Cutaneous Laser Therapy*, (2009) 1, 3-13.
- A. A. Pronk, L. Eppink, N. Smakman, E. J. B. Furnee. The effect of hair removal after surgery for sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a systematic review of the literatur. *Tech Coloproctol.* (2018) 22, 7–14.
- Gips M, Melki Y, Salem L, Weil R, Sulkes J. Minimal surgery for pilonidal disease using trephines: description of a new technique and long-term outcomes in 1,358 patients. *Dis Colon Rectum* (2008) 51, 1656–1662. <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9329-x>
- Meinero P, Mori L., Gasloli G. Endoscopic pilonidal sinus treatment (E.P.Si.T.). *Tech Coloproctol* (2014) 18, 389–392. <https://doi.org/10.1007/s10151-013-1016-9>
- Esposito C, Izzo S, Turrà F, Cerulo M., Severino G, Settini A., Iannazzone M., Masieri L., Cortese G., Escolino M. Pediatric Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment, a Revolutionary Technique to Adopt in Children with Pilonidal Sinus Fistulas: Our Preliminary Experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* (2018) 359-363. <http://doi.org/10.1089/lap.2017.0246>
- Esposito C, Turrà F, Cerulo M, Del Conte F, Esposito G, Prato AP, Escolino M. Technical standardization of MIS management of children with pilonidal sinus disease using paediatric endoscopic pilonidal sinus treatment (PEPSiT) and laser epilation. *J Pediatr Surg* (2020) 55, 761–766. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.04.031>
- Fadgyas, B., Garai, G. I., Ringwald, Z. Paediatric endoscopic pilonidal sinus treatment: it is time to forget the open procedure? *J Pediatr End Surg.* (2020) 2, 213-215.
- Zagory JA, Golden J, Holoyda K, Demeter N, Nguyen NX. Excision and primary closure may be the better option in the surgical management of pilonidal disease in the paediatric population. *Am Surg* (2016) 82, 964–967
- Karydakis GE. New approach to the problem of pilonidal sinus. *Lancet* (1973) 22;2(7843), 1414-5.
- Karydakis GE. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *Aust N Z J Surg* (1992) 62, 385–9.
- Morden P, Drongowski RA, Geiger JD, Hirschl RB, Teitelbaum DH. Comparison of Karydakis versus midline excision for treatment of pilonidal sinus disease. *Pediatr Surg Int* (2005) 21, 793–796. <https://doi.org/10.1007/s00383-005-1543-1>
- Limberg AA. *Mathematical Principles of Local Plastic Procedures on the Surface of the Human Body.* (129-144.) Medgis (1946)
- Limberg AA, Gibson T. *Design of local flaps. Modern Trends in Plastic Surgery.* (38–61.) Butterworth & Co (1966)
- Limberg AA. Plastic procedures using convergent transposition of triangular flaps and other methods near defects. In: Limberg AA. (ed.) *The Planning of Local Plastic Operations on the Body Surface: Theory and Practice.* (497–594.) The Collamore Press (1984)
- Dufourmentel C. Closure of limited loss of cutaneous substance. So-called “LLL” diamond-shaped L rotation-flap. *Ann Chir Plast.* (1962) 7, 60–66.
- Dufourmentel C. An L-shaped flap for lozenge shaped defects: principle – technique – applications. *Transact Third Int Congr Plast Surg* (1964) 772-773.
- Karapolat, Banu et al. Comparison of limberg flap and oval flap techniques in sacrococcygeal pilonidal sinus disease surgery. *Turk J Surg* (2018) 34(4), 311-314 .
- Kaya, B., Eris, C., Atalay, S. et al. Modified Limberg transposition flap in the treatment of pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol* (2012) 16, 55–59.
- Calisir A, Ece I. Comparison of the Keystone flap and the Limberg flap technique in the surgical treatment of pilonidal sinus disease. *Updates Surg.* (2021) 73(6), 2341-2346
- Chaput B, Herlin C, Jacques J, et al. Management of Pilonidal Sinus Disease with the Aesthetically Shaped Parasacral Perforator Flap: Multicenter Evaluation of 228 Patients. *Plast Reconstr Surg.* (2019) 144(4), 971-980
- Fadgyas B, Ringwald Z, Vajda P: Treating pilonidal disease via fistuloscopy: what can be the reason of recurrence? ESPES congress, Barcelona, (2022) available from: https://www.espes.eu/media/content/2022congress/Abstract_Book_20_09_c.pdf

Érkezett: 2023.08.20.

Közlésre elfogadva: 2023.09.08.

A kettős (IL-17A és IL-17F) gátlás jelentősége a psoriasis kezelésében**The importance of dual IL-17 (IL-17A and IL-17F) inhibition in the treatment of psoriasis**

GYULAI ROLLAND DR.

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az IL-17A a krónikus szöveti gyulladás kulcsfontosságú mediátora, és számos immunmediált gyulladásos betegség, például a pikkelysömör patofiziológiájában központi szerepet játszik. Az IL-17F szerkezeti homológiát és részben átfedő biológiai funkciót mutat az IL-17A-val. A bimekizumab egy humanizált, monoklonális IgG1 antitest, mely mind az IL-17A mind az IL-17F biológiai funkcióját hatékonyan és szelektíven semlegesíteni képes. A szerző a közleményben összefoglalja az IL-17A és IL-17F közötti különbségek jelentőségét a psoriasis patogenezise szempontjából, illetve a bimekizumab által kifejtett kettős IL-17 gátlás nyújtotta potenciális lehetőségeket a betegség kezelésében.

Kulcsszavak:**psoriasis – IL-17A – IL-17F – bimekizumab****SUMMARY**

IL-17A is a key mediator of chronic tissue inflammation and plays a central role in the pathophysiology of many immune-mediated inflammatory diseases including psoriasis. IL-17F shares structural homology and partially overlapping biological functions with IL-17A. Bimekizumab is a humanized monoclonal IgG1 antibody that efficiently and selectively neutralizes the biological functions of both IL-17A and IL-17F. Here, we summarize the relevance of the differences between IL-17A and IL-17F related to the pathogenesis of psoriasis, and the potential of dual IL-17 inhibition by bimekizumab in the treatment of the disease.

Key words:**psoriasis – IL-17A – IL-17F – bimekizumab****Az IL-17 citokin család szerepe az immunvédekezésben és a psoriasis patogenezisében**

Az interleukin (IL)-17 citokin család tagjairól, az IL-17 receptorokról, a citokinek biológiai hatásairól illetve a psoriasis patogenezisében betöltött szerepükről egy korábbi BVSZ közleményben részletesen írtam.(1) Ezért most csak az IL-17-tel kapcsolatos legfontosabb ismereteket foglalom össze, illetve bemutatom azokat az új gondolatokat, melyek az utóbbi évek során láttak napvilágot, és kiemelt jelentőségük lehet a pikkelysömör kezelése szempontjából.

Az IL-17 citokin család tagjai általában akkor termelődnek, amikor a szervezetet valamilyen kórokozó támadja meg. Így nem meglepő, hogy az IL-17 citokinek főként a barrier szövetekben (mint pl. a bőr, bél vagy légúti nyálkahártya) mutathatók ki, illetve játszanak fontos védelmi szerepet. Az emlősökben e citokinek szekvenciái nagymértékben konzerváltak, az emberi és egér fehérjék szekvencia-homológiája általában 62-88% között van. Az IL-17 családnak emberben 6 tagja van: az IL-17A (néha ezt egyszerűen IL-17-nek is nevezik), IL-17B, IL-17C, IL-

17D, IL-17E és IL-17F. Szerkezetét és funkcióját tekintve az IL-17F áll a legközelebb az IL-17A-hoz.

Az IL-17 család tagjainak sajátos sejtszintű kifejeződési mintázata van. A két legnagyobb mennyiségben előforduló citokin, az IL-17A és az IL-17F expressziója elsősorban az aktivált T-sejtek egy kis csoportjára (Th17 sejtek) jellemző, de kisebb mennyiségben más sejtek (pl. neutrofil granulociták) is képesek a termelésükre. Az IL-17A és az IL-17F homodimerek formájában termelődnek, de heterodimer IL-17A/IL-17F komplexek is keletkezhetnek. Az IL-17B és IL-17C mennyisége nyugalmi körülmények között alacsony – perifériás szövetekben és immunszövetben elsősorban gyulladásos körülmények között expresszálódnak. Az IL-17D főképp az idegrendszerben és a vázizomzatban fejlődik ki, az IL-17E pedig alacsony szinten található különböző perifériás szövetekben.(2) Az IL-17A és IL-17F termelődését elsősorban a dendritikus sejtek által expresszált IL-23 szabályozza, a STAT3 és NF-κB jelátviteli utakon keresztül.(3,4) Fontos megjegyezni azonban, hogy az IL-17 citokinek termelődése IL-23 hiányában is lehetséges – elsősorban IL-6 és TGFβ hatására.(5,6) Az IL-17 citokin család érzékelését öt IL-17 receptor alegységből (IL-17RA – IL-17RE) álló dimér szerkezetű IL-17 receptor végzi. Az IL-17A és IL-17F kivál-

totta sejtválaszhoz az általánosan expresszáldó IL-17A-ra és a vele párt képező, indukálható IL-17RC-re van szükség.

Az IL-17 citokinek a barrier szövetekben gyulladással védekező reakciókat indítanak el. Elsődleges hatásuk, hogy proinflammatorikus citokinek (IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF- α), kemokinek (IL-8, GRO- α és MCP-1), prosztaglandinok (pl. PGE2) és antimikrobiális peptidok (pl. béta-defenzinek) termelését váltják ki különböző sejtípusokból (pl. fibroblasztok, endothelsejtek, hámsejtek, immunsejtek), valamint neutrofileket toboroznak a gyulladás helyére. Mindezek a folyamatok elengedhetetlenek a kórokozók eliminációjában, ugyanakkor az IL-17A kóros termelődése túlzott gyulladáshoz és szövetkárosodáshoz vezet. Fontos azt is szem előtt tartani, hogy az IL-17 citokinek önmagukban csak szerény aktivitással rendelkeznek: az immunitásban betöltött szerepük más faktorokkal való szinergikus hatásukból, pozitív visszacsatolásból és bizonyos esetekben a γ -interferon (IFN- γ) ellenpárjaként betöltött szerepükből ered (1).

Új adatok az IL-17A és IL-17F eltérő szerepéről gyulladáshoz kórképekben

IL-17F-et a Th17 sejtek az IL-17A-val együtt termelik a STAT3 és a ROR γ t transzkripciós faktorok irányítása alatt, és ugyanazon, IL-17RC-ből és IL-17RA-ból álló heterodimer receptoron keresztül fejti ki hatását. Az IL-17F is képes szinergizálni más pro-inflammatorikus citokinekkel (pl. TNF- α -val, IL-1 β -val, IFN- γ -val). Bár az IL-17A és IL-17F hatása sok szempontból hasonló, bizonyos tekintetben funkciójuk eltérő lehet, illetve különböző szövetekre és sejtípusokra eltérő hatást gyakorolhatnak. Az IL-17F proinflammatorikus hatása általában véve kevésbé potens, mint az IL-17A hatása. Dermális fibroblasztokon például azonos mennyiségű IL-6 felszabadulás eléréséhez mintegy 250-ször több IL-17F szükséges, mint IL-17A, illetve más eredmények alapján az IL-17F körülbelül 100-szor kevésbé hatékony mint az IL-17A a CXCL1, az IL-8 és az IL-6 indukciójában.(7) Hasonló eredményeket írtak le más sejtípusok (pl. pikkelysömörös fibroblasztok, endotelsejtek, myoblasztok és hepatociták) esetén is.(8) Ugyanakkor a psoriasisos bőrben az IL-17F jelentősen (mintegy 30x) nagyobb mennyiségben fordul elő, mint az IL-17A,(9) valamint a psoriasisos bőrben az IL-17F mRNS szintje 2,7-szer magasabb volt, mint az IL-17A szintje.(10) Más mucosális sejtek, például a nyálkahártya-asszociált invariáns T-sejtek (MAIT) esetén is azt észlelték, hogy az IL-17F a domináns izoforma.(11) Ezzel szemben az IL-17A mRNS expressziója jóval (17,3-szor) magasabb volt rheumatoid arthritises betegek szinoviális szövetében, mint az IL-17F mRNS szintje.(10) Az IL-17F és IL-17A expresszáldó T-sejtek nemcsak molekuláris profiljukban különböznek egymástól, hanem a szabályozásuk is eltérő. A CD4+ T-sejtek IL-17F indukciója részben IL-2 függő mechanizmuson keresztül közvetített – a magas IL-2 szintek az IL-17A és az IL-17F közötti egyensúlyt az IL-17F termelés irányába tolják el.(12) Egy nemrégiben publikált vizsgálat szerint az IL-17A ugyanakkor autokrin módon a Th17-sejteket is szabályozza: a Th17 sejteken az IL-17A saját receptorához kötődve NF- κ B transzkripciós faktor aktiválásához és IL-24

indukciójához vezet, ami gátolja a Th17 citokin család többi tagjának (elsősorban az IL-17F-nek) a termelődését.(13) Feltehetően, hogy ez utóbbi mechanizmus lehet részben felelős az IL-17A gátló szekuinumab és ixekizumab gyulladáshoz bélbetegségeket provokáló hatásáért. (14)

A bimekizumab hatásmechanizmusának összehasonlítása más IL-17 gátló szerekkel psoriasisban

A bimekizumab monoklonális, humanizált IgG1 antitest, mely mind az IL-17A mind az IL-17F citokinekhez képes kapcsolódni, és ezáltal az ezekből a monomerekből képzett citokin dimérek (IL17A/A, IL-17F/F, IL-17A/F) hatásait gátolni. Az ixekizumab humanizált immunglobulin G4 (IgG4), a szekuinumab teljes mértékben humán IgG1 típusú monoklonális antitestek. Az ixekizumab és a szekuinumab szelektíven kötődik az IL-17A-hoz, és semlegesíti annak biológiai hatásait. Humán *in vitro* funkcionális vizsgálatban a bimekizumab és az ixekizumab azonos affinitást mutatott az IL-17A iránt, és mindkét antitest jelentősen hatásosabb volt, mint a szekuinumab. Ugyanakkor a bimekizumab az ixekizumabmal és a szekuinumabmal ellentétben az IL-17F biológiai aktivitását is képes volt semlegesíteni. (15) Így a bimekizumab nem csak az IL-17A/A és IL-17A/F dimér citokinek hatásait volt képes neutralizálni, hanem az IL-17F/F molekuláit is, szemben a szekuinumabmal és az ixekizumabmal. (15) Az IL-17RA-hoz magas affinitással kötődő, annak jelátvitelét gátló monoklonális antitest brodalumab ugyanakkor gyakorlatilag az IL-17 családba tartozó valamennyi citokin hatásait gátolja, mivel az IL-17RA a receptor komplexek szinte állandó alkotórésze. (1) Így a jelenleg elérhető IL-17 gátló szerek, bár hatásmechanizmusuk hasonló, bizonyos tulajdonságaikban jelentősen különböznek egymástól.

A bimekizumabmal végzett fázis II vizsgálat eredményei

Annak igazolására, hogy elnyújtott fenntartó bimekizumab adagolással elérhető-e a tünetmentes bőr állapot, illetve a bimekizumab kezeléssel biztosítható-e a pikkelysömörre jellemző gyulladáshoz markerek molekuláris visszarendeződése, egy II. fázisú vizsgálatot végeztek. (16) A vizsgálatba 49 közepesen súlyos vagy súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő beteget vontak be, akik a 0. és a 4. héten 320 mg bimekizumabot kaptak szubkután, majd a 16. héten ismételtén 320 mg bimekizumabot (n = 17) vagy placebo (n = 32) szubkután. Az átlagos kiindulási PASI 18,3 volt a bimekizumab + placebo csoportban, illetve 23,4 a bimekizumab csoportban. A vizsgálat során értékelték a hatékonyságot, a biztonságosságot, a bimekizumab farmakokinetikáját és immunogenitását, illetve több alkalommal is vettek bőrmintát mind a psoriasisos plakkokból, mind a nem tünetes bőrből, és elvégezték a minták transzkriptomikai elemzését. (16)

A PASI 100 értéket a 4. héten a betegek 16%-a érte el, ami a 8. hétre (4 héttel a második adag után) 47%-ra, a 12. hétre (8 héttel a második adag után) 57%-ra nőtt, majd a 16. hétre (12 héttel a második adag után) 49%-ra csökkent. A PASI 75 és

PASI 90 válaszadók aránya a 16. héten érte el a maximumot (92%, illetve 80%). Azok a betegek, akik a 16. héten újabb bimekizumab-adagot kaptak, a 28. héten (12 héttel később) általában megtartották a PASI 100 választ, míg azoknál a betegeknél, akik nem kaptak kiegészítő adagot nagymértékű csökkenés volt megfigyelhető (a 28. heti PASI 100 válasz arány 41% vs. 13%). Három beteg esetén észleltek a kezelés alatt súlyos mellékhatást: egy esetben súlyos perifériás szenzomotoros neuropátiát, egy esetben eszméletvesztést (114 nappal a vizsgálati gyógyszer utolsó adagja után), egy esetben pedig akut cholecystitist és pancreatitist. Egyik súlyos mellékhatás sem volt a vizsgálati gyógyszerrel összefüggésbe hozható, és mindegyik maradandó következmény nélkül rendeződött. A bimekizumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága a 36 hetes vizsgálati időszak alatt a bimekizumab + placebo csoportban 34% (32-ből 11), a bimekizumab csoportban 47% (17-ből 8) volt. A bimekizumab-ellenes antitestek jelenléte nem volt összefüggésben a gyógyszer-expozícióval, a klinikai válasszal vagy a biztonságossággal. (16)

A bimekizumab kezelés a 8. hétre a pikkelysömörre jellemző génexpressziós mintázat gyors, mélyreható normalizálódásához vezetett. A pikkelysömörös tünetes bőrben magasabban kifejeződő gének 97%-a esetén volt észlelhető csaknem teljes normalizálódás, míg az alacsonyabban kifejezett géneket a bimekizumab 84%-ban normalizálta a nem-léziós szinthez közeli szintre. A 8. héten a léziós minták nagymértékben hasonlítottak a kiindulási, nem léziós mintákhoz. A pikkelysömör transzkriptomjából az IL-17-re reagáló gének a leginkább normalizálódó gének közé tartoztak. A keratinocitákkal kapcsolatos géntermékek, mint a CXCL1, az IL-8, a CCL20, az IL-36c és az IL-17C a nem léziós bőrre jellemző szintekre normalizálódtak. A válasz tartós molekuláris szintű értékeléséhez a pikkelysömör transzkriptomjának százalékos javulásának mediánját is megvizsgálták a 8., 16. és 28. héten. A kórosan szabályozott gének százalékos javulása a 8. heti 97%-os maximumról 90%-ra csökkent a 16. hétre. A 28. héten a normalizálódás megmaradt azoknál a betegeknél, akik a 16. héten további adagot kaptak (94%-os javulás), de jelentősen csökkent, ha nem adtak további adagot (60%-os javulás). (16)

Összefoglalás

Az IL-17 útvonal alapvető szerepet tölt be a pikkelysömör és a hozzá kapcsolódó társbetegségek kialakulásában. Napjainkra az IL-17 családba tartozó citokinek gátlására több gyógyszer is rendelkezésünkre áll, melyek kiemelkedő hatékonysággal képesek csökkenteni a psoriasis klinikai tüneteit. Az IL-17A mellett az IL-17F molekulát is semlegesíteni képes bimekizumab esetén a klinikai tünetek gyors és mélyreható javulása mellett a pikkelysömörre jellegzetes génexpressziós mintázat csaknem teljes normalizálódását igazolták.

IRODALOM

- Gyulai R. Az interleukin-17 gátlás alkalmazása a psoriasis kezelésében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2015; 91: 158-162.
- Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013; 64: 477-485.

- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-1914.
- Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol* 2006; 176: 5652-5661.
- Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238.
- Wright JF, Guo Y, Quazi A, Luxenberg DP, Bennett F, Ross JF, et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 13447-13455.
- Noack M, Beringer A, Miossec P. Additive or Synergistic Interactions Between IL-17A or IL-17F and TNF or IL-1β Depend on the Cell Type. *Front Immunol* 2019; 10: 1726.
- Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P, et al. β-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 923-932.e928.
- Chen S, Blijdorp IC, van Mens LJJ, Bowcutt R, Latuhihin TE, van de Sande MGH, et al. Interleukin 17A and IL-17F Expression and Functional Responses in Rheumatoid Arthritis and Peripheral Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2020; 47: 1606-1613.
- Cole S, Murray J, Simpson C, Okoye R, Tyson K, Griffiths M, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. *Front Immunol* 2020; 11: 585134.
- Burns LA, Maroof A, Marshall D, Steel KJA, Lalnunhlmi S, Cole S, et al. Presence, function, and regulation of IL-17F-expressing human CD4. *Eur J Immunol* 2020; 50: 568-580.
- Chong WP, Mattapallil MJ, Raychaudhuri K, Bing SJ, Wu S, Zhong Y, et al. The Cytokine IL-17A Limits Th17 Pathogenicity via a Negative Feedback Loop Driven by Autocrine Induction of IL-24. *Immunity* 2020; 53: 384-397.e385.
- Megan Hohenberger, Leah A. Cardwella, Elias Oussedika and Steven R. Feldman: Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Journal of dermatological treatment*. 2018. Vol. 29, No. 1, 13–18)
- Adams R, Maroof A, Baker T, Lawson ADG, Oliver R, Pavley R, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol* 2020; 11: 1894.
- R. Oliver, J.G. Krueger, S. Glatt, P. Vajjah, C. Mistry, M. Page, H. Edwards, S. Garcet, X. Li, B. Dizier, A. Maroof, M. Watling, A. el Baghdady, D. Baeten, L. Ionescu and S. Shaw. Bimekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and transcriptomics from a phase IIa, randomized, double-blind multicentre study*. *British Journal of Dermatology* (2022) 186, pp652–663.

A publikáció az UCB Magyarország Kft. támogatásával jelent meg. A cikk teljes tartalma, a közölt információk a szerzők személyes nézeteit tükrözik.

Jóváhagyási szám: HU-N-BK-PSO-2300005

Jóváhagyás dátuma: 2023. július 20.

Érkezett: 2023.06.26.

Közlésre elfogadva: 2023.06.28.



Hazai Hírek

2022. augusztus 30-án a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemi-kórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „**Dr Földvári Ferenc Alapítvány**” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, a klinika munkatársai *Dr. Földvári Ferenc* professzor emlékére ünnepséget tartott.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételten – és jelenleg is – folyamatosan működő Alapítvány célja a Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása. A díjat a Klinika tanszékvezetője és a Kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapjára emlékezve adják át.

Az ünnepség során az Alapítvány képviselője méltatta *Földvári Ferenc* professzor munkásságát, ismertette a díj megítélésének szempontjait.

Az Alapítvány díját 2023-ban *dr. Kuroli Enikő* klinikai főorvos vehette át.

Díjazottak 1982–1993

Dr. Abloncy Éva
Prof. Dr. Baló-Banga Mátyás
Dr. Berecz Margit
Dr. Bíró Judit
Dr. Hársing Judit
Dr. Jakab Éva
Prof. Dr. Marschalkó Márta
Dr. Molnár László
Dr. Simon Gyula
Dr. Somlai Beáta,
Prof. Dr. Soós Gyöngyvér
Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
Prof. Dr. Török Ibolya
Dr. Takácsi Terézia
Dr. Várkonyi Viktória

Díjazottak 2005–2023

Prof. Dr. Wikonkál Norbert
Dr. Holló Péter
Dr. Preisz Klaudia
Dr. Bottlik Gyula
Dr. Pónyai Györgyi
Dr. Hidvégi Bernadett
Dr. Ostorházi Eszter
Dr. Kuzmanovszki Daniella
Dr. Szakonyi József
Dr. Tóth Béla
Dr. Medvecz Márta
Dr. Bánvölgyi András
Dr. Tóth Vera
Dr. Tamási Béla
Dr. Becker Krisztina
Dr. Szalai Klára
Dr. Kuroli Enikő

2023. szeptember 1.

*Prof. emer. Temesvári Erzsébet
az Alapítvány képviselője*

Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a folyóirat

2022. évi Nívódíját

az alábbi közleményeknek ítélte:

Legjobb kísérletes munka

Szalai Klára dr., Farkas Klára dr., Gergely Hunor dr., Varga Noémi Nóra, Magyar Márton dr., Nagy Zoltán Zsolt dr., Fésűs Luca dr., Bozsányi Szabolcs dr., Jobbágy Antal dr., Medvecz Márta dr., Bánvölgyi András dr., Lőrincz Kende dr., Wikonkál Norbert dr., Kiss Norbert dr.:

Magas frekvenciájú ultrahang, optikai koherencia tomográfia és mágnesesrezonancia képalkotásalkalmazási lehetőségei a bőrgyógyászati gyakorlatban

(2022 • 98. évf. 3. szám 125–132. oldal)

Legjobb összefoglaló munka

Scheili Andrea dr., Tósaki Ágnes dr., Horkay Irén dr., Remenyik Éva dr.:

Fényérzékenységgel járó genodermatózisos, porphyriák

(2022 • 98. évf. 4. szám 198–210. oldal)

Legjobb kazuisztika

Kinyó Ágnes dr., Gyulai Rolland dr.:

ILNEB szindróma, az integrin $\alpha 3$ mutáció által kiváltott epidermolysis bullosa vese- és tüdőérintettséggel

(2022 • 98. évf. 2. szám 65–71. oldal)

Legjobb terápiás közlemény

Ágoston Dóra dr., Hánis Csilla dr., Ócsai Henriette dr., Csányi Ildikó dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr., Németh István Balázs dr., Kis Erika dr., Kemény Lajos dr., Oláh Judit dr., Baltás Eszter dr.:

A Merkel sejtes karcinóma multimodális kezelési lehetőségei

(2022 • 98. évf. 5. szám 240–246. oldal)