

3. a, b, c ábra

Acanthamoeba fertőzés klinikai tünetei: necroticus, varral fedett ulcusok, targetoid foltok és plakkok (a).
A HE metszeten a necroticus szövetekben az *Acanthamoeba* elhalt és cystás formái (b, c)

VARGA ERIKA DR., KOROM IRMA DR., NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.,
CSOMA ZSANETT RENÁTA DR., SZOLNOKY GYÖZŐ DR., ZOLTÁN ZSÓFIA DR.,
NAGY BOGLÁRKA DR., HONFI VIVIEN DR., MANCZINGER MÁTÉ DR., TAJTI ZSANETT DR.,
KUI RÓBERT DR., TERHES GABRIELLA DR., JUHÁSZ HAJNALKA DR., VIROK DEZSŐ DR.,
PIUKOVICS KLÁRA DR., ADAMKOVICH NÓRA DR., KÁRPÁTI KRISZTINA DR., HAJDÚ EDIT DR.,
PÓSFAI BOGLÁRKA DR., DÓSA SÁNDOR DR., KEMÉNY LAJOS DR., GYULAI ROLLAND DR.

A bőrpáthologia szerepe a szokatlan és súlyos bőrfertőzésekben

FÓKUSZBAN A BŐRPATOLÓGIA

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
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

Nagy Gabriella
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 Lívia
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

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 hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

TARTALOM
100. évf. 2024. 5. szám

Kuroli Enikő dr., Varga Erika dr.:
Ajánlás 201

*Nagy Géza Róbert dr., Varga Erika dr., Korom Irma dr., Mihályi Lilla dr., Belső Nóra dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.,
Kemény Lajos dr., Gyulai Rolland dr., Németh István Balázs dr.:*
Cutan vasculitisek: a klinikumtól a morfológiáig 202

Fónyad László dr.:
Minek nevezzélek? A Spitz tumorok patológiája 211

Gyömörei Csaba dr., Kovács Krisztina dr., Kádár Zsolt dr., Papp Szilárd dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:
Az anogenitális régió extramammaris Paget-kórjának patológiai diagnosztikája 221

KAZUISZTIKA

*Varga Erika dr., Korom Irma dr., Németh István Balázs dr., Csoma Zsanett Renáta dr., Szolnoky Győző dr.,
Zoltán Zsófia dr., Nagy Boglárka dr., Honfi Vivien dr., Manczinger Máté dr., Tajti Zsanett dr., Kui Róbert dr.,
Terhes Gabriella dr., Juhász Hajnalka dr., Virok Dezső dr., Piukovics Klára dr., Adamkovich Nóra dr.,
Kárpáti Krisztina dr., Hajdú Edit dr., Pósfai Boglárka dr., Dósa Sándor dr., Kemény Lajos dr., Gyulai Rolland dr.:*
A bőrpáthologia szerepe a szokatlan és súlyos bőrfertőzésekben 229

Nagy-Blága Kincső dr., Kuroli Enikő dr., Bánvölgyi András dr., Gergely László Hunor dr., Medvecz Márta dr., Holló Péter dr.:
Az erythema elevatum diutinum ritka, nodularis típusa 236

Chang Chien Yi Che dr., Mokánszki Attila dr., Kollár Sándor dr., Méhes Gábor dr., Emri Gabriella dr.:
A PRAME diagnosztikai jelentősége Clear Cell Sarcomában: Esetismertetés 241

Rédling Marianna dr.:
In memoriam Prof. Dr. Daróczy Judit 246

Hazai hírek 247

CONTENTS
Vol. 100. No.5. 2024.

Enikő Kuroli, Erika Varga:
Recommendation 201

Géza Róbert Nagy, Erika Varga, Irma Korom, Lilla Mihályi, Nóra Belső, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény, Rolland Gyulai, István Balázs Németh:
Cutaneous vasculitides: from clinics to morphology 202

László Főnyad:
What should I call you? Pathology of Spitz tumors 211

Csaba Gyömörei, Krisztina Kovács, Zsolt Kádár, Szilárd Papp, Zsuzsanna Lengyel:
Pathological diagnosis of extramammary Paget's disease of the anogenital region 221

CASE REPORT

Erika Varga, Irma Korom, István Balázs Németh, Zsanett Renáta Csoma, Győző Szolnoky, Zsófia Zoltán, Boglárka Nagy, Vivien Honfi, Máté Manczinger, Zsanett Tajti, Róbert Kui, Gabriella Terhes, Hajnalka Juhász, Dezső Virok, Klára Piukovics, Nóra Adamkovich, Krisztina Kárpáti, Edit Hajdú, Boglárka Pósfai, Sándor Dósa, Lajos Kemény, Rolland Gyulai:
The role of dermatopathology in unusual and severe cutaneous infections 229

Kincső Nagy-Blága, Enikő Kuroli, András Bánvölgyi, László Humor Gergely, Márta Medvecz, Péter Holló
Rare, nodular type of erythema elevatum diutinum 236

Chang Chien Yi Che, Attila Mokánszki, Sándor Kollár, Gábor Méhes, Gabriella Emri:
Clear Cell Sarcoma with diagnostic utility of PRAME: A Case Report 241

Marianna Rédling
In memoriam Judit Daróczy 246

News 247

Középpontban a bőrpatólógia

Talán nincs a patológiának még egy olyan területe, ahol a klinikai kép és a kórlefolyás akkora jelentőséggel bírna, mint a bőrpatólógiaiban. Nem véletlen, hogy az egyik legnagyobb angol nyelvű szakkönyv, a McKee' *Pathology of the Skin* címe is így hangzik: „A bőr patológiája klinikai korrelációkkal”. A bőrgyógyásznak szüksége van a bőrpatólógus munkájára, és ez visszafelé is igaz: a bőrpatólógia egyes részeinek igényes műveléséhez a patológusnak szüksége van bőrgyógyászati ismeretekre, a bőrgyógyász kollégákkal való napi együttműködés, a konzultáció pedig szinte nélkülözhetetlen a helyes diagnózis felállításához.

Jelen tematikus lapszám szerzői patológus szakorvosok és többségük bőrgyógyász szakvizsgával is rendelkezik. Igyekezünk érdeklődésre számot tartó témákat feldolgozni. Olvashatnak a Spitz tumorok patológiájáról, szó esik szokatlan és súlyos bőrfertőzésekben a bőrpatólógus szerepéről, clear cell sarcoma-ban a PRAME immunhisztokémiai marker diagnosztikus jelentőségéről. Átfogó, részletes munka tekinti át a cutan vasculitisek patológiáját és klinikai megjelenési formáit, egy másik cikkben a szerző az anogenitalis régió extramammaris Paget-kórjának patológiájával foglalkozik, valamint megismerhetnek egy komoly terápiás kihívást jelentő erythema elevatum diutinum esetet is.

A szövettan iránt érdeklődő kollégák figyelmébe ajánljuk, hogy a Magyar Dermatológiai Társulat honlapján (www.derma.hu) is elérhetőek cikkeink, ahol az azokban szereplő szövettani képek nagyobb méretben és felbontásban is megtekinthetők!

Egyúttal invitáljuk a bőrpatólógia iránt érdeklődő kedves Kollégákat a Magyar Dermatológiai Társulat Bőrpatólógia Szekciójába, ahová a www.derma.hu/Szakmai-Weboldal/Szakmai/Szekciók/Bőrpatólógia-Szekció oldalon tudnak jelentkezni.

Itt hívjuk fel mindenki, különösen a Rezidens kollégák figyelmét arra, hogy az MDT Tavaszi Tudományos Napok (Johnson és Johnson, korábbi nevén Janssen Akadémia) témája 2025. április 25-én egy teljes napon át a bőrpatólógia lesz, ahová várjuk Önöket szeretettel!

Reméljük, hogy a cikkeinkben szereplő információk munkájukban segítségükre lesznek!

Dr. Kuroli Enikő
Simmelweis Egyetem
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Dr. Varga Erika
Szegei Tudományegyetem
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Cutan vasculitisek: a klinikumtól a morfológiáig

Cutaneous vasculitides: from clinics to morphology

NAGY GÉZA RÓBERT DR., VARGA ERIKA DR., KOROM IRMA DR.,
MIHÁLYI LILLA DR., BELSŐ NÓRA DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.,
KEMÉNY LAJOS DR., GYULAI ROLLAND DR., NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozatban a szerzők a leggyakoribb kis-, és közepes ereket érintő cutan vasculitisek klinikai és szövettani jellemzőit foglalják össze. A vasculitisek összességét tekintve, ezen érgyulladással járó betegségeket jelenleg három nagy csoportba sorolhatjuk: a szisztémás érintettséggel és bőrt is érintő vasculitisek, a szisztémás vasculitis bőrre limitálódó formái és a kizárólag egy szervrendszeret érintő vasculitisek. A jelen kéziratban a heterogén klinikai mintázatok felismerésére, a szövettani vizsgálatok fontosságára, valamint a pathomechanizmusban résztvevő folyamatok sokféleségére hívjuk fel a figyelmet.

Kulcsszavak:

vasculitis – hisztopatológia –
klinikai mintázat

SUMMARY

We are aiming to summarize the main clinical and histopathological correlations of most known vasculitides which involve the small-, and medium-sized vessels of the skin. In general, vasculitides can be classified into three major groups: systemic vasculitis with cutaneous involvement, systemic vasculitis with skin limited appearance and single organ vasculitis. We also highlight the importance on the recognition of the clinicopathologic patterns of the corresponding vasculitides, with special emphasis on the histopathologic features and their underlying pathologies.

Key words:

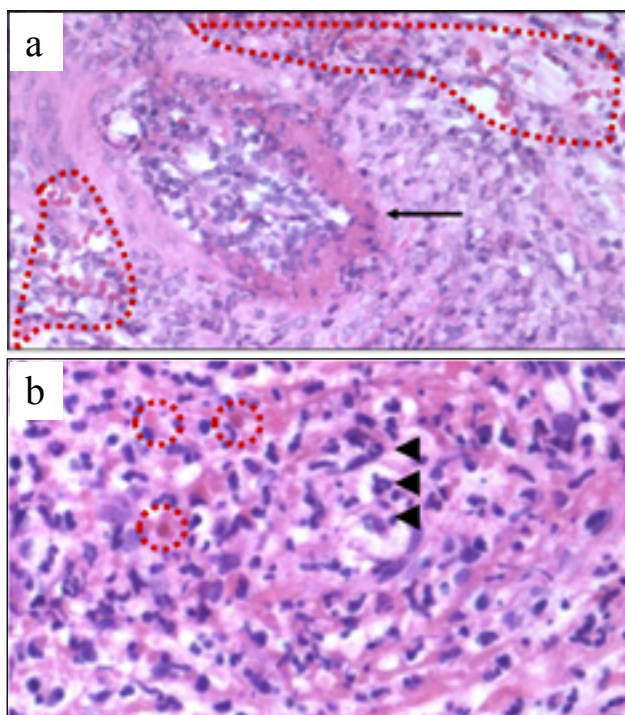
vasculitis – histopathology –
clinical pattern

A vasculitisek egy kifejezetten heterogén betegségecsoportot alkotnak, amelyek közös jellemzője, hogy az erek falának gyulladásával járnak. Az érintett erek mérete, helyi szöveti adottságai, lokalizációja és a gyulladás patológiai jellemzői felelnek a klinikai mintázatokért. A vasculitis definíciójában és nomenklatúrájában a 2018-ban megjelent, revideált Chapel Hill-i Konszenzus Konferencia (CHCC) besorolása adhat segítséget a klinikusok számára (1). Mivel a potenciálisan érintett erek a szervezetben, a különböző szervekben más és más funkcionális, strukturális és élettani sajátosságokkal bírnak, valamint a kialakuló gyulladás is önmagában nagy variabilitást mutat, a végsősoron kialakuló klinikai mintázatok igen változatosak. A színes klinikum mellett a diagnózishoz elengedhetetlen szövettani alapeltérések felismerése, melyek viszont hasonlóak és átfedőek is lehetnek; mindezek a klinikummal való korrelálás fontosságára hívják fel a figyelmet.

A klinikai és szövettani diagnózis alapelemei, patogenetikai faktorai

A bőrt érintő vasculitisek leggyakoribb mintázata a bőrt érintő petechiform és purpuriform bevérzések, amelyek részben palpálhatók. Ilyen esetben septicus folyamat (septicus vasculitis), vagy hematológiai betegség (leukémia, thrombocytopenia) kizárására is kell gondolnunk. A mélyebb ereket érintő gyulladás érzékeny csomók formájában is jelentkezhet, urticaria vasculitis esetében pedig az egy napon túl fennálló urticariform bőrtünet lehet kórjelző eltérés. A lábszárakon észlelt livedo reticularis, a secunder trophicus zavar hátterében fájdalmas erosiók, ulcusok, ill. hegesen gyógyult bőrterületek lehetnek árulkodóak.

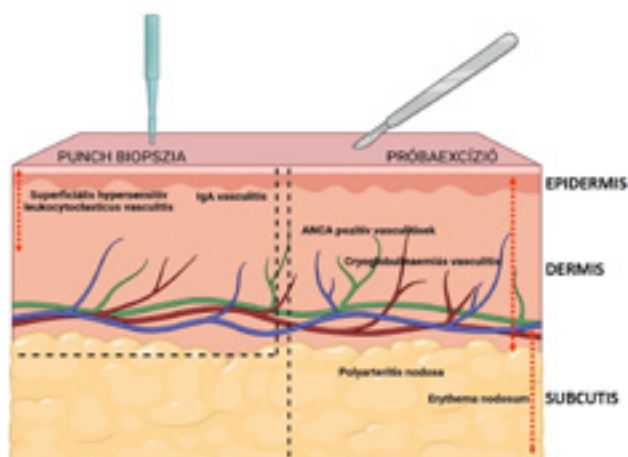
A szövettani diagnózis alapeleme az érfalkárosodással és legtöbbször fibrinkiválással járó gyulladás, amelyek



1. a, b ábra

Vasculitis szövettani alapelemei fibrinkiválással járó érfalkárosodással (a)(nyíl), vörösvértest diapedesissel (vörös szaggatott vonalak), ill. leukocytoclasissal (b) (nyílhegyek)

indirekt szöveti jelei a dermisbe kilépő vörösvértestek. A gyulladásos sejtek közötti nagyszámú polymorphonuclearis sejtek feltöredezése, leukocytoclasia („magpor”) is jellegzetes szövettani alapelem (1. a, b ábra). Az endothelsérülés következményeként secunder módon microth-



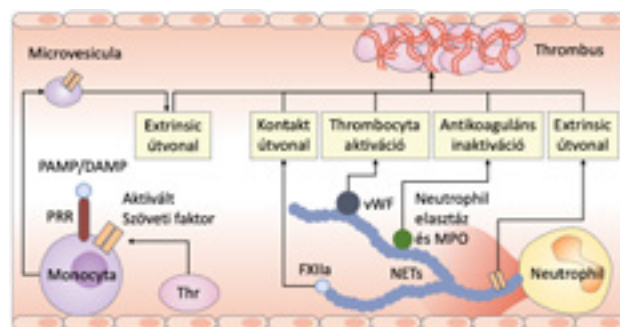
2. ábra

Kisérvasculitisiek esetében, főleg a klasszikus hyperszenzitív leukocytoclasticus-, vagy IgA vasculitis esetén a punch biopszia elegendő. Ha ANCA pozitív vasculitisre, cryoglobulinaemiás vasculitisre vagy közepes ereket érintő cutan vasculitisre van gyanú, a mélyebb rétegeket nagyobb reprezentativitással tartalmazó próbabiopszia javasolt

rombosis is létre jöhet. Az időszült laesiók, főleg a közepes méretű, mély dermalis és subcutan lokalizációjú erek esetében az intimális obliteratív jelenségek dominálhatnak, secunder trophicus zavarra utaló szöveti manifesztációkkal.

A definitív diagnózishoz a bőrbiopsziás mintavétel esetében fontos megjegyezni, hogy a mintavétel korai laesióból történjen, illetve, hogy a klinikai jellemzők alapján a szövetszámítás megfelelő mélységig tartalmazza a bőr és a subcutan rétegeket (2. ábra).

A gyulladásos folyamatok mellett szintén figyelemmel kell lennünk a véralvadási kaskád szerepére, hiszen a vasculitis és a vasculopathia (azaz gyulladás nélküli érlezáródás) együtt is előfordulhat. Felmerülhet a kérdés, hogy a klinikai evolúció során melyik volt előbb a kettő közül, azaz, melyik folyamat lehetett az iniciáló patomechanizmus. Ezen innate immunitás és a hemosztázis közötti kapcsolatra impozáns példa az immunothrombosis, mely az infekciók mellett az autoimmun és a tumoros betegségekben is megfigyelhető; az evolúcióból megmaradt immunvédekezési mechanizmus, ahol a neutrofil granulociták által kibocsájtott neutrofil extracelluláris csapdák (neutrophil extracellular traps, NETs) indítják be a véralvadási kaskádot (3. ábra) (2). A NET-ek kapcsán ugyancsak kiemelendő az ANCA szerepe, ugyanis ezen extracelluláris csapdával az MPO is kikerül a neutrofilekből, mely egyben magyarázatot adhat az infekciók etiológiai és természetesen azok exacerbáló szerepére az ANCA-asszociált vasculitis betegeknek. Az immunkomplex mediálta vasculitisnél fontos megjegyeznünk ezen immunkomplexek kvalitatív és kvantitatív tulajdonságait. Az antigén mennyiség növekedésével (azaz „antigen load”) az ekvivalenciát túllépve, az antitest:antigén arányból adódóan változik az immunkomplex. Mindez azt eredményezi, hogy az antigén többlet során kicsi, szolubilis immunkomplexek alakulnak ki, melyek ezt követően a keringési kinetikából adódóan a postcapillaris venulákban rakódnak



3. ábra

Az immunthrombosis kialakulásának alapelemei (módosítva, lásd Engelmann B. és Massberg S. publikációja alapján) (2)

DAMP: „damage-associated molecular patterns”; NETs: „neutrophil extracellular traps”; MPO: „myeloperoxidase”; PAMP: „pathogen-associated molecular patterns”; PRR: „pattern-recognition receptor”; Thr: „thrombocytosis”; vWF: „von Willebrand faktor”

le; aktiválva a komplement kaskádát és beindítva ezáltal a gyulladáshoz vezető folyamatokat.

A 2018-ban publikált konszenzus alapján a vasculitiseket három fő csoportba sorolhatjuk: szisztémás vasculitis bőrtünetekkel, szisztémás vasculitis csak bőrmanifesztációkkal (azaz bőr-limitált vasculitis) és kizárólag egy szervrendszerre limitálódó vasculitis. Ugyanakkor mind a klinikai mintázatok, azaz az érintett szervrendszerek és azok érstruktúráinak minőségeiből adódóan, az érintett erek mérete alapján is kirajzolódnak bizonyos fenotípusok, melyek hagyományörzően továbbra is illeszkednek a régebbi CHCC felosztáshoz.

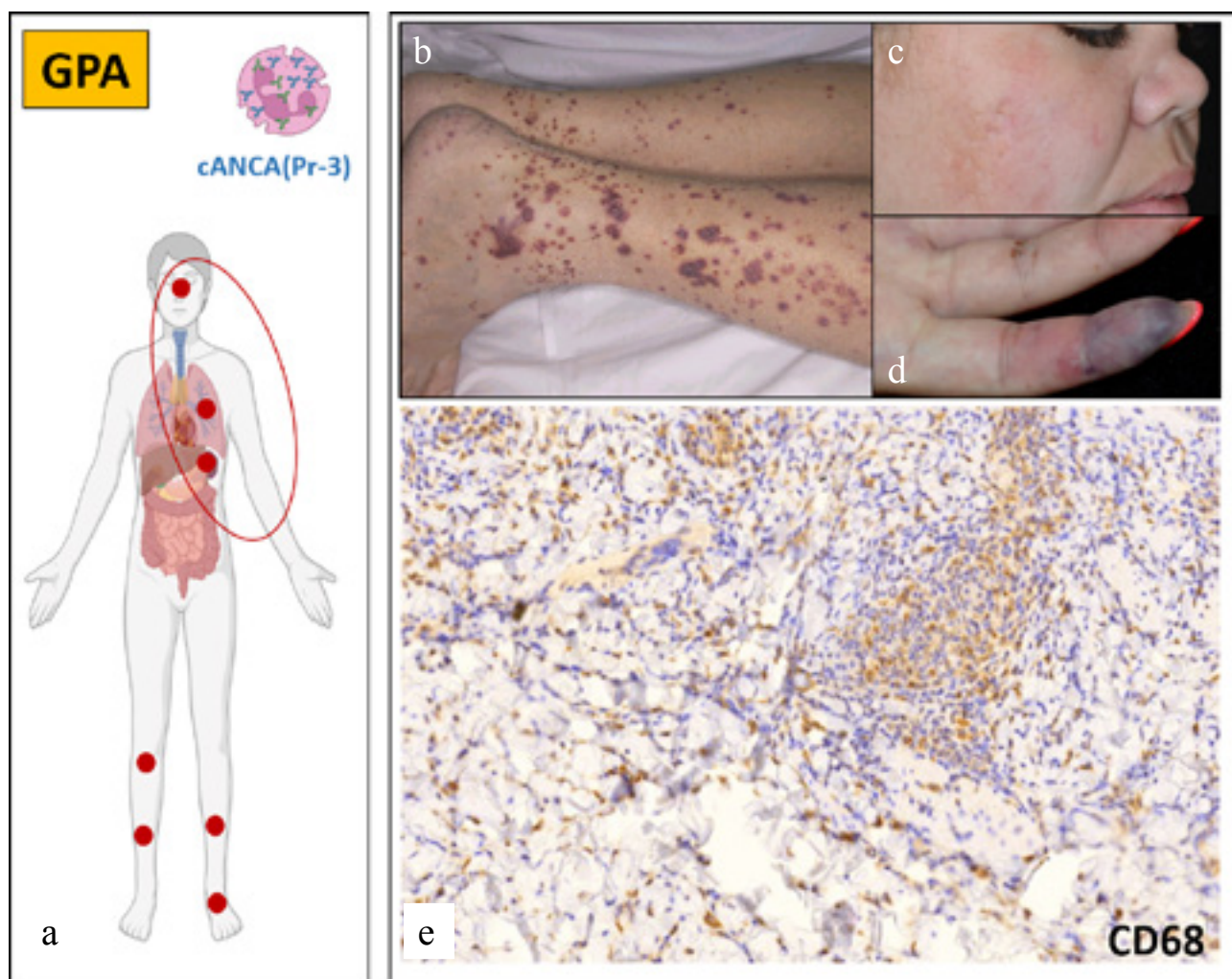
Döntően kisméretű ereket érintő vasculitisek

ANCA-asszociált vasculitisek

Az anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA)-asszociált vasculitiseknek jelenleg három fenotípusát különböztethetjük meg: granulomatosis polyangiitissel (GPA),

eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA) és microscopic polyangiitis (MPA). Habár ezen vasculitiseknél a ANCA szerológiai kimutatása (anti-myeloperoxidáz [MPO] és anti-proteináz [PR3] autoantitestek) mérvadó lehet a diagnózis felállításában, kiemelendő, hogy vannak olyan EGPA esetek, ahol az ANCA pozitívítás csupán csak 40%-ban mutatható ki (3). Ez a klinikai mintázat és a hisztopatológiai kép kombinált felismerésének fontosságára hívja fel a figyelmet. Az ANCA-asszociált vasculitiseknél kiemelt szerepe van a NET-eknek (3. ábra) (2), melyek számos proinflammatoros fehérjékkel járulnak hozzá az endothel károsodásához, valamint a komplement és a váraladási kaskád aktiválásához (4).

A GPA-ban sokszor a bevezető tünettán a felső légutakat érintő fül-orr-gégészeti panaszok (epistaxis, orr septum destrukcióból adódó nyeregorr, sinusitis), de a szem érintettsége (conjunctivitis, scleritis) is előfordulhat (4. a, b, c, d, e ábra). Kiemelten fontos a gyors diagnózis felállítása és a mihamarabbi terápia megkezdése, a rapidan progrediáló glomerulonephritistől kialakuló



4. a, b, c, d, e ábra

GPA klinikopathológiai jellegzetességei (a), klinikailag nasális érintettséggel (c), palpálható purpuriform bőrlaesiókkal(b), trophicus zavarral (d). Szövettanilag a CD68 immunfestés a granulomatosis makrofág szaporulatot emeli ki (e)

akut vagy krónikus veseelégtelenség megakadályozása érdekében.

Az EGPA kapcsán kezdetben az alsó légutak lehetnek érintettek (asthma bronchiale, pulmonális nodusok, migráló tüdő infiltrátumok). Mindezek mellett mono- és polyneuropathia, gasztrointesztinális panaszok és arthritisek színezhetik a klinikumot. A bőrtünetek ugyancsak nagy heteroginitást mutatnak, előfordulhatnak palpábilis purpurák, nodusok, urticák, livedo reticularis, vesiculák, aszeptikus pusztlák, valamint maculopapulosus vagy multiforme karakterű laesiók (5). A betegség evolúciója három fázisra bontható: prodromális (asthma, allergiás rhinitis, orr polyposis), eosinofiliás (perifériás vérben látható eosinophilia, szöveti infiltráció vasculitis nélkül) és a vasculitises fázis (5. a, b, c ábra).

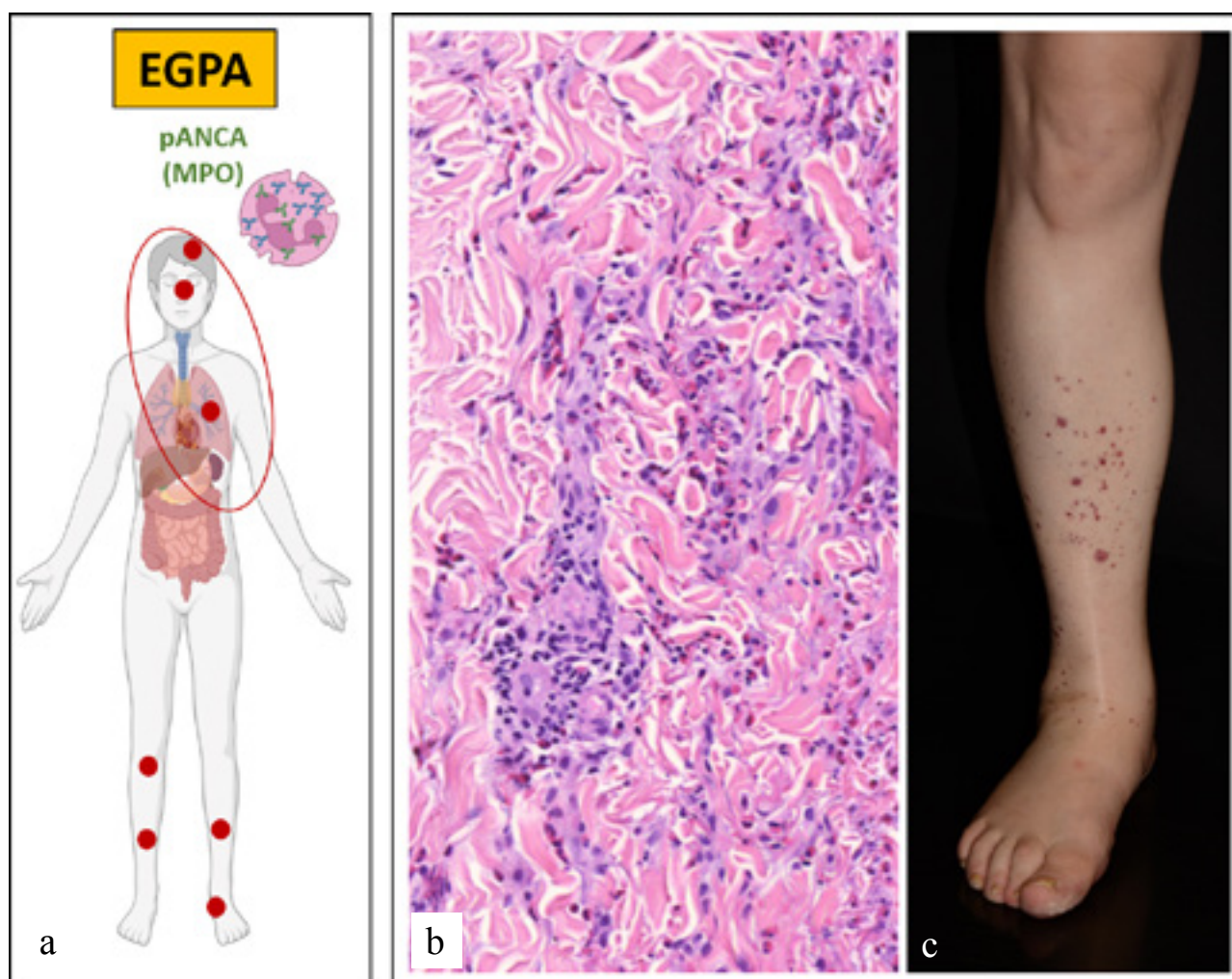
Az MPA kapcsán a fő domináló klinikai manifesztáció a súlyos pauci-immun glomerulonephritis. Az immunserológiai vonatkozásban elsősorban anti-MPO pozitivitás jellemzi. Bőrtünetek ritkán figyelhetőek meg és eltérően a másik kettő ANCA-asszociált vasculitistól, az MPA esetében nem alakul ki granulomatous gyulladás.

Az ANCA pozitív kisérvasculitisek esetében a dermis teljes szélességében elhelyezkedő mikroszkóposan akár nagyobb lumenű kisartériák és postkapilláris venulák is érintettek, EGPA esetében markáns szöveti eosinofiliával, GPA esetén akár granulomatous komponenssel. A felszínebb biopsziákban, a dermis felső részén a szöveti kép esetenként nem különbözik a klasszikus hyperszenzitív vasculitistól, így a negatív DIF lelet és a típusos szervi manifesztációk hívhatják fel a figyelmet a specifikus szerológia elvégzésére.

Immunkomplex-asszociált vasculitisek

Az immunkomplex-asszociált vasculitisek kapcsán a cutan IgM/IgG vasculitist, IgA vasculitist (IgAV), urticaria vasculitist, cryoglobulinaemiás vasculitiseket és a Goodpasture syndroma-t tárgyaljuk.

A cutan IgM/IgG vasculitis (korábbi nevén allergiás vagy hyperszenzitív vasculitis) egy bőrre limitálódó vasculitis, mely nem jár szisztémás érintettséggel. Az etiológiája



5. a, b, c ábra

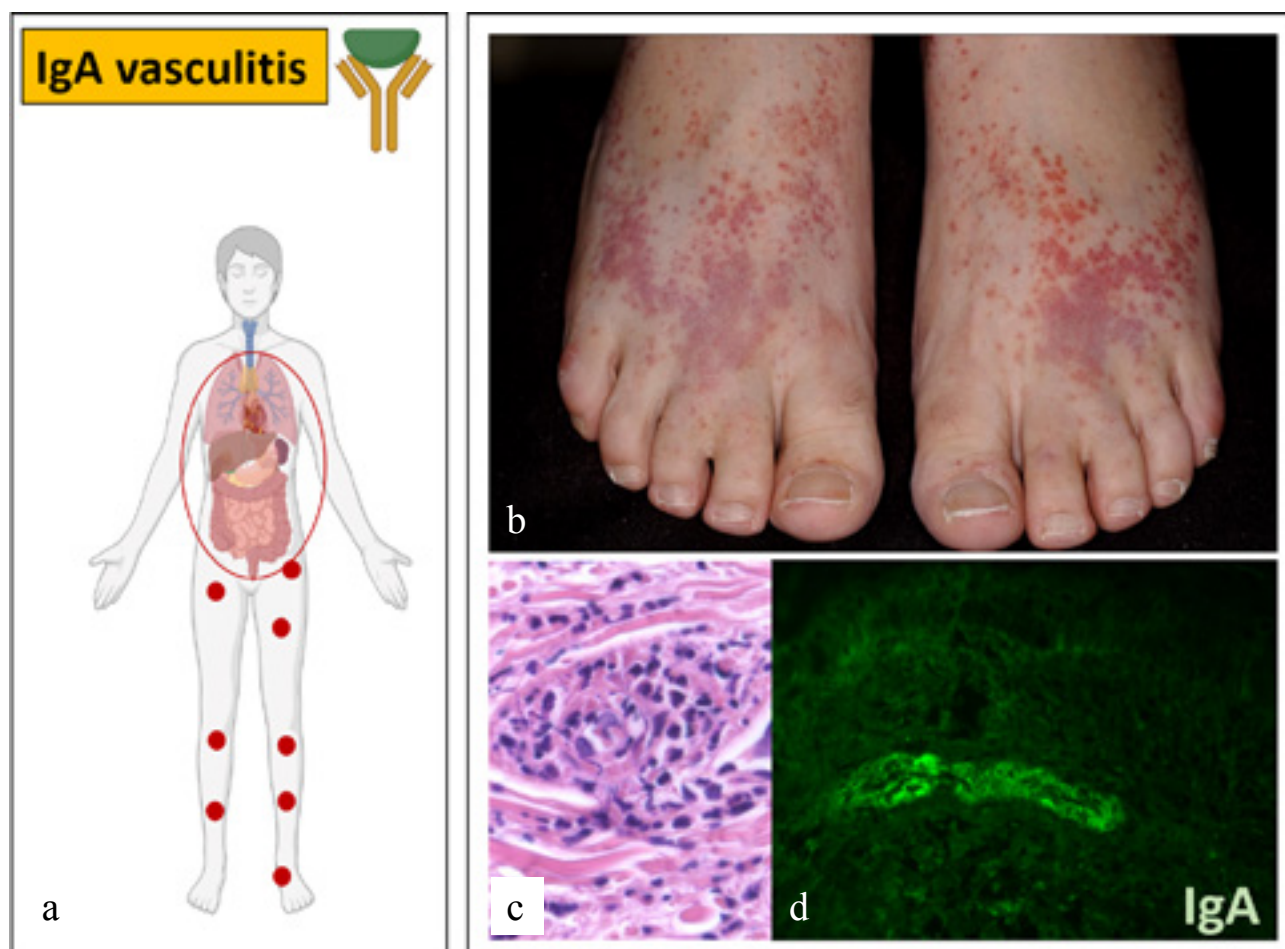
Az EGPA klinikopathológiai jellegzetességei (a). A beteg hosszú anamnézisében asthma, orr polyposis, ill. neurológiai tünetek mutatkoztak. A pontos diagnózishoz a típusos szövettani képpel járó (b), a cutan vasculitises tünetek megjelenése (c), ill. az ANCA szerológiai eredmény együttese vezetett

vonatkozásában elsősorban az infekciók és a gyógyszerek (béta-laktám antibiotikumok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, diuretikumok) említhetőek, de kötőszöveti betegségekhez, malignus folyamatokhoz is társulhat. A kóroki tényező hiányában „idiopathiás” formának tarthatjuk.

A fenti formától eltérően, az IgA vasculitis (korábbi nevén Henoch-Schönlein prupura) már járhat szisztematizációval, így két fenotípusra osztható: szisztémás IgA vasculitis bőrtünetekkel vagy kizárólag bőrre limitálódó IgA vasculitis (6. a, b, c, d ábra). Mivel a pontos diagnózishoz a bőrbioptizás minta direkt immunfluoreszcenciás vizsgálatánál esszenciális az IgA depozíció megléte, fontos, hogy a biopsziát lehetőség szerint 24-48 órája fennálló friss laesióból végezzük. A szisztémás tünetek kapcsán elsősorban a gasztrointesztinális (hematemézis, hematochezia, hasi fájdalom), vese (hematuria, proteinuria, glomerulonephritis) és ízületi (arthritis) érintettségek fordulnak elő, melyeket az IgA vasculitis triászának is nevezhetünk. Ezen belszervi érintettségek megjelenésére és azok súlyosságára jó prediktor lehet a terápia előtti neutrofil-limfocita arány (neutrophil-to-lymocyte ratio, NLR) (ha ezen érték 3.34 vagy afeletti) meghatározása (6).

Az urticaria vasculitisek esetében az objektív tünetek csalánkiütések formájában jelentkeznek, melyek 24 órán túl állnak fenn és maradványtünetekkel regrediálnak. Két formája ismert: normokomplementémiás és hypokomplementémiás urticaria vasculitis. Míg az előbbi esetében legtöbbször egy benignus klinikai lefolyás jellemző, addig az utóbbinál többszervi érintettség (tüdőérintettség, arthritis, uveitis és glomerulonephritis) is előfordulhat; ezen fenotípust McDuffie szindrómának is nevezzük (7). A hypokomplementémiás forma rossz prognózishoz hozzájárul, hogy az sokszor autoimmun betegségekhez (szisztémás lupus erythematosus, Sjögren szindróma), hepatitis C vírus infekcióhoz vagy kevert típusú cryoglobulinaemiához társulhat (8). Az immunszerológiában látott alacsony komplement szinteken túl az anti-C1q antitest pozitivitás határozza meg a diagnózist.

A cryoglobulinaemiás vasculitisek esetében a keringésben levő immunglobulinok és/vagy a komplement komponensek 37°C alatti hőmérsékleten történő precipitációja jellemző. A livedo reticularis és palpabilis purpuraikon túl arthralgia, neuropathia és veseérintettség fordulhat elő. A diagnózis alapját a cryoglobulinok kimutatása képezi. Immunkémiaiilag három fő csoportba



6. a, b, c, d ábra

IgA vasculitis klinikopathológiája (a), típusos bőr laesiókkal (b), infect anamnézissel, rutin szövettani leletekkel (c), a DIF vizsgálat során IgA és C3 depozícióval (d)

Cryoglobulinaemiák fenotípusai és jellemző immunkémiai tulajdonságaik

Típus	Cryoglobulinok	Asszociált betegségek
I-es típus	izolált monoklonális immunglobulin, vagy azok κ vagy λ könnyűlánc	Waldenström makroglobulinaemia, myeloma multiplex, lymphoproliferatív betegség, nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia (MGUS)
II-es típus	monoklonális IgM és poliklonális IgG (ritkán IgA)	Hepatitis C vírus infekció, HIV infekció, B-sejt rendellenességek, autoimmun betegségek
III-as típus	Poliklonális IgM és IgG (vagy IgA)	Autoimmun betegségek (szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren syndroma), hepatitis C vírus nfekció

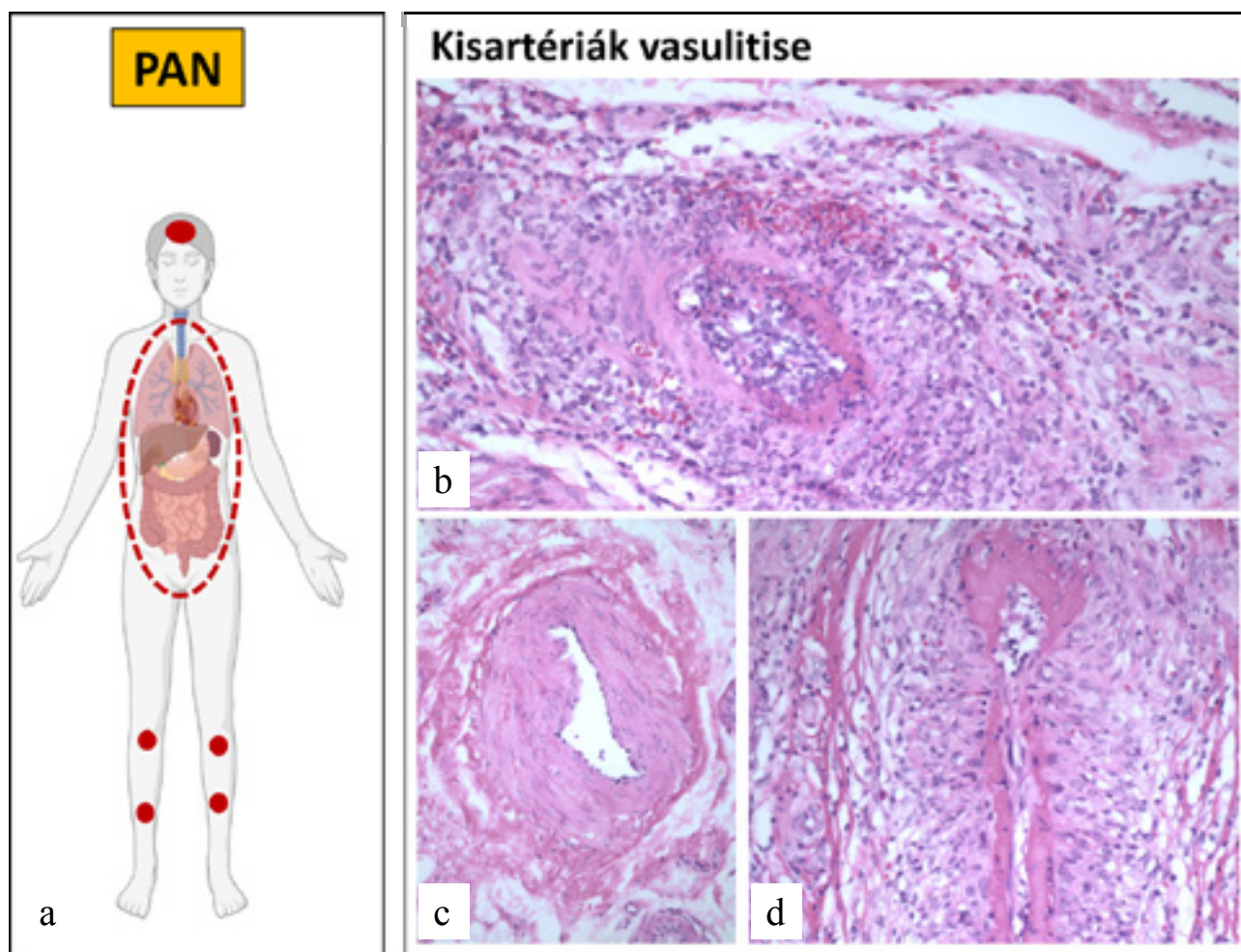
1. táblázat

Cryoglobulinaemiák fenotípusai és jellemző immunkémiai tulajdonságaik

sorolhatjuk a cryoglobulinaemiás vasculitiseket, mely eltérések egyben az etiológiájuk terén is információt ad (1. táblázat) (9).

Míg valamennyi fent tárgyalt immunkomplex-asszociált vasculitiseknél keringő immunkomplexek jellemzőek,

addig a Goodpasture syndroma esetében in situ immunkomplex képződés figyelhető meg. A létrejött antitest a tüdő és a vese bazális membrán IV-es típusú kollagéne ellen hat, innen is kapva az anti-glomeruláris basal membrán betegség elnevezést. Klinikai tünettana az általános



7. a, b, c, d ábra

A PAN klinikopathológiája. A bőrt mind a limitál cutan forma, mind a szisztémás forma érintheti (a). Szövettanilag a kisarteriák szegmentális akut érintettsége azonosítható (b), (felső kép), de más területen ugyanazon mintában idősült obliteratív erek is jelen vannak (c), (bal alsó kép). A jobb alsó képen (d) kezdődő nodosus kiboltosulás mutatkozik

gyengeség, rossz közérzet, tüdővérzés, dyspnoe, a glomerulonephritis és a veseelégtelenség.

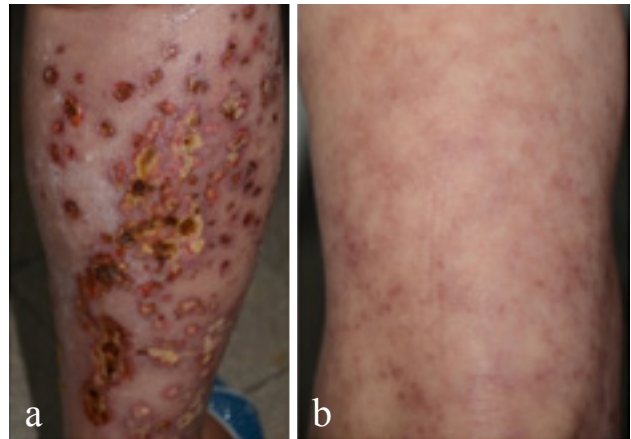
Döntően közepes méretű ereket érintő vasculitisek

Polyarteritis nodosa

A polyarteritis nodosa (PAN) egy szisztémás necrotizáló vasculitis, mely nem mutat asszociációt az ANCA pozitivitással. Kiemelendő, hogy ugyanakkor előfordul kizárólag bőrre limitálódó formája is, azaz a cutan polyarteritis nodosa (CPAN), habár felmerül, hogy ezen forma egy teljesen külön entitásnak tartható; a szakirodalomban többen már cutan arteritisként denotálják. Míg a primer PAN egy idiopathiás fenotípus, addig a secunder PAN esetében hepatitis B és C vírusinfekciók, malignus kórképek etiológiai szerepe kerül előtérbe (10). A klinikai manifesztációk közül a veseérintettségéből adódó hypertenzió, a koronária erek gyulladása okozta szívelégtelenség, a nervus radiálist, ulnarist vagy peroneálist érintő mononeuritis multiplex és a bőrtünetek (elsősorban livedo reticularis, subcutan csomók, ulcerációból adódó Atophie blanche, esetlegesen erythemás maculák vagy purpurák) emelendők ki (7. a, b, c, d ábra).

Megbeszélés

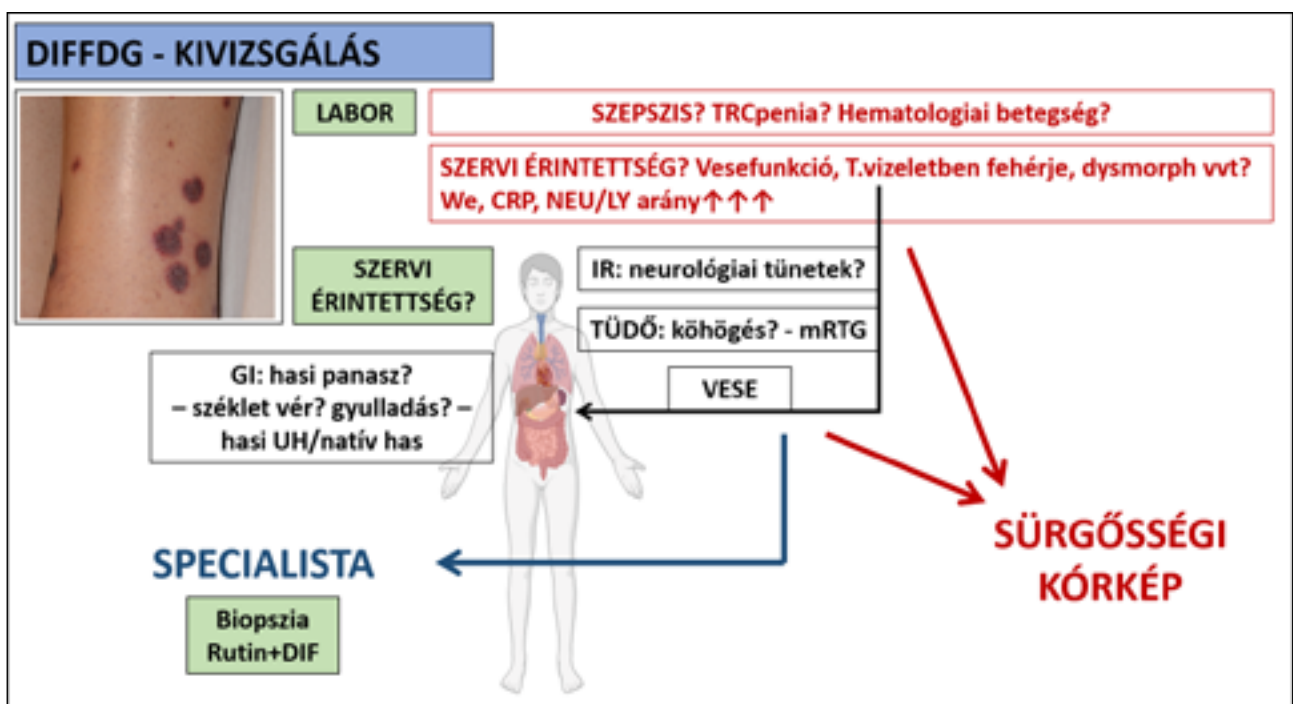
A szisztémás vasculitis bőrre limitálódó formái kifejezett odafigyelést igényelnek azok evolúciójának prediktálása tekintetében, azaz, hogy a későbbiekben kialakul-e esetleg belszervi manifesztáció. Erre a legjobb



8. a, b ábra

Immunkomplex kisérvasculitis egy endocarditises betegünk kapcsán. A livedo reticularis mentén, előrehaladott stádiumból adódó retiform mintázattal kialakult ulcerációk. (a), klinikai átmenet a livedo reticularisból az annak megfelelően kialakuló immunkomplex depozícióból adódó purpurákba (b)

példa az IgA vasculitis, mely esetében a veseérintettség akár 6 hónappal a bevezető bőrtüneteket követően is kialakulhat, miközben bőrgyógyászatilag objektivizálható laesio már nincs (12). Ezzel kapcsolatosan több retrospektív vizsgálat is történt, a potenciális prediktorok feltérképezése céljából, mint például a már korábban említett NLR esetében is; melyet használva módunk van az aktív gyulladás pontosabb kvantifikálására (6). Az immunkomplex-mediálta vasculitiseknél megemlí-



9. ábra

A cutan kisérvasculitisek differenciáldiagnosztikája

tendő továbbá azon klinikomorfológiai mintázat, amely során, ha látható livedo reticularis, az immunkomplex depozíciók annak meglelően rakódnak le. Ezen retiform, azaz hálószerű mintázat segítheti a klinikust annak eldöntésében, hogy nagy valószínűséggel valóban egy immunkomplex-mediálta folyamat áll a háttérben, semmint egy ANCA-asszociált vasculitis (8. a, b ábra). Szintén kiemelendő az ezen kézirat bevezetőjében már megemlített thrombotikus folyamatok felismerése. Ennek kapcsán említjük a livedoid vasculopathia és a cutan polyarteritis nodosa elkülönítésének nehézségét, ugyanis ezen entitások klinikai tünettana teljes mértékben megegyezik. Az irodalomban több vizsgálat kapcsán is olvashatunk még a szövettani morfológiájuk elkülönítésének nehézségéről is, ugyanis akár mindkét betegségre jellemző hisztopatológiai eltérések is lehetnek egyszerre (13). Ilyen esetekben a thrombophilia ellenőrzése, az egyéb klinikai korrelációk és a terápiákra adott válaszok a mérvadóak a pontos diagnózis felállításához (14).

A cutan vasculitisek felismerése, pontos besorolása, ill. differenciáldiagnosztikája kihívásokkal teli, legtöbbször szakmákat átölelő szintetizáló gondolkodást igényel (9. ábra). Még a szerteágazó belszervi klinikummal járó „misztikus” betegségek megoldásában is sokat segíthet, ha a bőrön típusos vasculitises jelek alakulnak ki, amelyekből a szövettani vizsgálat segíti a kórisme tisztázását. Bár a rutin szövettani vizsgálat diagnosztikus, de az entitások között átfedő lehet, legtöbbször a DIF vizsgálat segíthet a differenciálásban. Így friss laesióból vett IgA depositio IgA vasculitisre utal, „full house” Ig depositio esetén pedig lupus csoport jön szóba. Típusos vasculitises jelek mellett a negatív DIF lelet a klinikum függvényében ANCA mediálta folyamatra utalhat. A GPA-t, vagy EGPA-t erősítheti a transzdermális érintettség, a granulomatosus jelleg, EGPA esetében szöveti eosinophiliával is társulva. Fontos megjegyezni, hogy még típusos szövettan esetében is szoros klinikopathológiai korreláció javasolt.

Az alapjelenség (legtöbbször purpuriform bőrtünet) felismerése után fontos kizárnunk a sürgősségi teendőket igénylő kórképeket, így a szepszishez társult bőrtüneteket vagy az acut hematológiai bőrmanifesztációkat (immunthrombocytopenia). A szervi érintettség meghatározásában legtöbbször a rutinban használt alapvető vizsgálatok elegendőek, csak gondolnunk kell rá. A belszervi érintettségek megjelenésében jó prediktor lehet a terápia előtti neutrofil-limfocita arány (neutrophil-to-lympocyte ratio, NLR) meghatározása (6). A definitív diagnózishoz a bőrbiopszia nyújt segítséget, amelyet a klinikai képpel korreláltatva meghatározhatjuk a lehetséges entitást.

IRODALOM

1. *Sunderkötter C.H., Zelger B., Chen K.R. és mtsai.*: Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* (2018) *70(2)*, 171–84. DOI: 10.1002/art.40375
2. *Engelmann B., Massberg S.*: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* (2013) *13(1)*, 34–45. DOI: 10.1038/nri3345
3. *Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U. és mtsai.*: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* (2005) *52(9)*, 2926–35. DOI: 10.1002/art.21250
4. *Söderberg D., Segelmark M.*: Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* (2016) *7*, 256. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00256
5. *Marzano A.V., Raimondo M.G., Berti E. és mtsai.*: Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2017) *53(3)*, 428–38. DOI: 10.1007/s12016-017-8616-5
6. *Nagy G.R., Kemény L., Bata-Csörgő Zs.*: Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a biomarker for predicting systemic involvement in adult IgA vasculitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* (2017) *31(6)*, 1033–7. DOI: 10.1111/jdv.14176
7. *Marzano A.V., Maronese C.A., Genovese G. és mtsai.*: Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* (2022) *149(4)*, 1137–49. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.02.007
8. *Wisniewski J.J.*: Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* (2000) *12(1)*, 24–31. DOI: 10.1097/00002281-200001000-00005
9. *Tedeschi A., Baratè C., Minola E. és mtsai.*: Cryoglobulinemia. *Blood Rev.* (2007) *21(4)*, 183–200. DOI: 10.1016/j.blre.2006.12.002
10. *Guillevin L., Mahr A., Callard P. és mtsai.*: Hepatitis B Virus-Associated Polyarteritis Nodosa. *Medicine.* (2005) *84(5)*, 313–22. DOI: 10.1097/01.md.0000180792.80212.5e
11. *Galeotti C., Bayry J.*: Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* (2020) *16(8)*, 413–4. DOI: 10.1038/s41584-020-0448-7
12. *Ilan Y., Naparstek Y.*: Schönlein-Henoch syndrome in adults and children. *Semin Arthritis Rheum.* (1991) *21(2)*, 103–9. DOI: 10.1016/0049-0172(91)90043-y
13. *Llamas-Velasco M., Alegria V., Santos-Briz Á. és mtsai.*: Occlusive Nonvasculitic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol.* (2017) *39(9)*, 637–62. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000766
14. *Nagy G.R., Veres K., Belső N. és mtsai.*: Focal vascular occlusion: A link between livedoid vasculopathy and cutaneous arteritis? *JEADV Clin Pract.* (2023) *2(3)*, 531–6. DOI: 10.1002/jve2.115

Érkezett: 2024.07.02.

Közlésre elfogadva: 2024.08.29

Minek nevezzetek? A Spitz tumorok patológiája

What should I call you? Pathology of Spitz tumors

FÓNYAD LÁSZLÓ DR.

Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS

Kevés ellentmondásosabb területe van a bőrpatóológiának, mint a Spitz tumorok megítélése. Jól tükrözi ezt, hogy az egyik legnagyobb patológiai interobserver variabilitás a Spitz-spektrum: Spitz naevus / Spitz melanocytoma (korábbi nevén atípusos Spitz tumor) / Spitz melanoma megítélésében látható. Nem segít a folyton változó nomenklatura sem, aminek része, hogy sokan a Spitz melanoma / Spitzoid melanoma kifejezéseket szinonimaként használják. Az elmúlt évtizedben a Spitz tumorok genetikájának feltérképezése lehetőséget teremtett pontosabb diagnosztikára és klasszifikációra, továbbá precízebb prognosztikára. A feltárt eltérések alapján jelenleg négy fő genetikai szubtípus különböztethető meg: 1 – HRAS mutációval járó Spitz tumorok (kiegészülve lehetséges 11p amplifikációval vagy 6q23 delécióval), 2 – tyrosine-kináz fúzióval (ALK, ROS1, NTRK1-3, MET, RET) járó Spitz tumorok, 3 – serine/threonine-kináz fúzióval (BRAF, MAP3K8) járó Spitz tumorok, 4 – egyéb, ritka genetikai eltérésekkel járó Spitz tumorok. Az egyes genetikai szubtípusoknak jellegzetes morfológiai megjelenése van (lehet), amik gondos mikroszkópos vizsgálattal megfigyelhetők, lehetővé téve részletesebb genetikai vizsgálatok célzott indikálását. A fenti driver-eltérések mellett esetlegesen megjelenő másodlagos genetikai hibák kimutatása a prognózis megítélésében nyújt támpontot. A BRAF mutációval (és nem az említett fúzióval!) járó melanocyter tumorokat, Spitz-morfológia mellett is a rosszabb prognózisú melanomák közé soroljuk, a Spitzoid melanoma elnevezés használata ekkor helytálló. Közleményünkben áttekintést adunk a különböző Spitz tumor altípusok morfo-molekuláris- és klinikai jellemzőiről, valamint a pontos diagnosztikában használatos módszerekről.

Kulcsszavak:

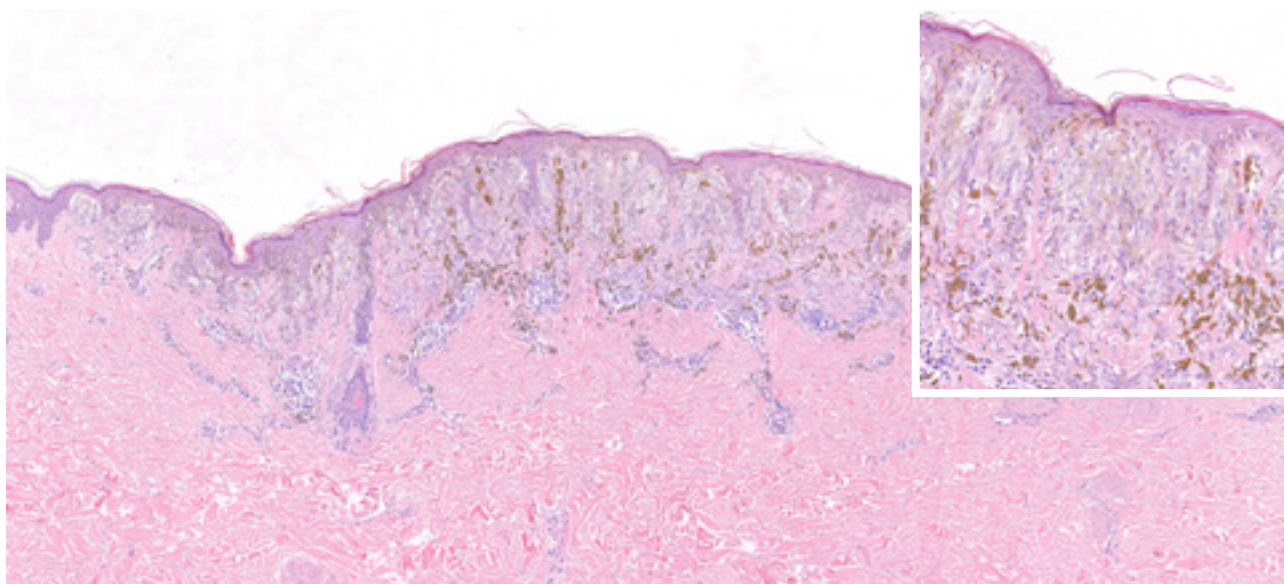
Spitz naevus – melanocytoma – melanoma – Spitzoid melanoma

SUMMARY

There are few areas in dermatopathology more controversial than the assessment of Spitz tumours. This is well reflected by the fact that one of the highest levels of pathological interobserver variability is seen in the evaluation of the Spitz spectrum: Spitz nevus / Spitz melanocytoma (formerly known as atypical Spitz tumours) / Spitz melanoma. The constantly changing nomenclature does not help either, with many people using the terms Spitz melanoma / spitzoid melanoma interchangeably. Over the past decade, the mapping of the genetics of Spitz tumours has provided opportunities for more accurate diagnostics and classification, as well as more precise prognostication. Based on the identified differences, four main genetic subtypes can currently be distinguished: 1 – Spitz tumours with HRAS mutation (potentially accompanied by 11p amplification or 6q23 deletion), 2 – Spitz tumours with tyrosine-kinase fusions (ALK, ROS1, NTRK1-3, MET, RET), 3 – Spitz tumours with serine/threonine-kinase fusions (BRAF, MAP3K8), 4 – Spitz tumours with other rare genetic alterations. Each genetic subtype may have characteristic morphological features that can be observed through careful microscopic examination, allowing for the more targeted indication of detailed genetic tests. Furthermore, the detection of secondary genetic errors in addition to the above-mentioned driver alterations provides guidance in prognostic assessment. Melanocytic tumours with a BRAF mutation (and not the aforementioned fusion!), even with Spitz morphology, are classified among melanomas with poorer prognosis, making the use of the term Spitzoid melanoma only appropriate in this case. In our publication, we provide an overview of the morpho-molecular and clinical characteristics of the different Spitz tumour subtypes and the methods used for accurate diagnosis.

Key words:

Spitz naevus – melanocytoma – melanoma – Spitzoid melanoma



1. ábra

Spitz naevus, HE, 10x/40x (inzert); Tiposus Spitz naevus szöveti képe. Fürtökbe rendeződő fészkekben, felszínre merőlegesen álló, orsó alakú naevus sejtek. Az elváltozás oldalirányokba fészkekkel ér véget

A Spitz tumor elnevezés *Sophie Spitz*, amerikai patológus nevéhez fűződik, aki először írta le, az akkor juvenilis melanómának nevezett eltérést (1). A prototipikus Spitz naevus jellegzetesen kicsi (<5 mm), szimmetrikus, halványvörös, dóm-szerű előemelkedés, gyermekekben vagy fiatal felnőttekben. Mikroszkópos vizsgálattal az elváltozás területén kiszélesedő, hyperplastikus laphám látható, a naevus-sejtek változó méretű és sejtsűrűségű fészkekbe rendeződnek, a sejtek széles eosinophil vagy amphophil cytoplasmával bírnak, a sejtmagok kerekdedek vagy orsó alakban megnyúltak, utóbbi esetben jellegzetes lehet a magok hátra való merőleges rendeződése. A képlet oldalirányokban naevus-sejt fészkekkel ér véget, a fészkek a hám magasabb részeibe is migrálhatnak, egyszemes terjedés a hámban az elváltozás centrumában észlelhető. Mélyebb dermális rétegek irányába a sejtek kiérése követhető, az osztódások száma alacsony (1. ábra).

Diagnosztikai nehézségek számos okból jelentkezhetnek. Egyrészt orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes melanocita proliferáció egymástól lényegesen különböző elváltozásokban is jelen lehet (1. táblázat), másrészt a prototipikus Spitz naevustól eltérő, aggodalmat keltő klinikai és/vagy patológiai jellemzők megléte is bizonytalanságot kelt (2. táblázat).

Orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes melanocita proliferációk differenciáldiagnosztikája

Orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes morfológia számos melanocytar lézióban jelentkezhet. Ezek egy része csupán morfológiájukban hasonlít a valódi Spitz tumorokhoz, valójában különböző genetikai eltéréseket hordoznak. Közönséges szerzett naevusban is előfordulhatnak epithelioid karakterű sejtek; bár vitatott entitás, de

ún. desmoplasticus naevusban a sejtek egy része szintén mutathat ilyen megjelenést; említésre méltók még a spektrum benignus vagy bizonytalan oldalán található BAP-1-inaktivált naevusok/melanocytomák; továbbá a konventionális Low-CSD melanomák egy morfológiai variánsa (Spitzoid melanoma), illetve újabban az ún. *BRAF-mutált morfológiailag Spitzoid naevusok/tumorok* (BAMS).

A **desmoplasticus naevusok** általában jól körülírt, szimmetrikus, kicsi (3-4 mm) képletek. Szövettanilag jellemző rájuk a naevus sejtek zonális elrendeződése, a dermis felső részén fészkekbe rendeződő A/B típusú naevus sejtek nagyobb cellularitása látható, mélyebb rétegekben, a fibroticus dermis állományában sejtszegényebb proliferációja látható ovoid, epithelioid- vagy orsó alakú naevus sejteknek, melyek helyenként atipusosak, széles eosinophil cytoplasmával, hyperchrom maggal, prominens nucleolussal bírnak, alacsony proliferációs index (<5% Ki67) és minimális osztódási aktivitás mellett, atipusos osztódások nélkül. Előfordul, hogy a desmoplasticus naevus kifejezést, zavaró módon a valódi Spitz naevus egy morfológiai variánsára (desmoplasticus Spitz naevus) használják, bár genetikája ezt nem támasztja alá, illetve a Spitz naevusok egyéb jellemzői (epidermális hyperplasia, Kamino-testek, verticálisan rendeződő fészkek, stb.) sem figyelhetők meg. A differenciáldiagnosztikában szóba jöhet kombinált kék-naevus, utóbbira azonban HMB-45 diffúz pozitivitás jellemző, míg a desmoplasticus naevusban megfigyelhető a reakció elhalványulása a mélyebb rétegek felé (2).

A **BAP-1-inaktivált naevusok/melanocytomák** szintén jellegzetesen epithelioid morfológiát mutatnak, még klinikailag is hasonlóak lehetnek Spitz naevushoz, amennyiben általában dóm-szerűen előemelkedő, körülírt, egyenletes színű papulaként jelentkeznek. A WHO által

Spitzoid elváltozások (gyakori BRAF V600E vagy NRAS Q61R mutáció)	Benignus naevusok – orsósejtes/epithelioid cytológiával
	BAP1-mutált neoplasmák – epithelioid cytológiával
	Konvencionális melanoma – orsósejtes/epithelioid cytológiával
	BRAF-mutált morfológiailag Spitzoid naevusok/tumorok (BAMS)
Spitz tumorok (gyakori HRAS mutáció, 11p amplifikáció vagy különböző kináz fúzió)	Spitz naevus
	Spitz melanocytoma (Atípusos Spitz tumor)
	Malignus Spitz tumor (Spitz melanoma)

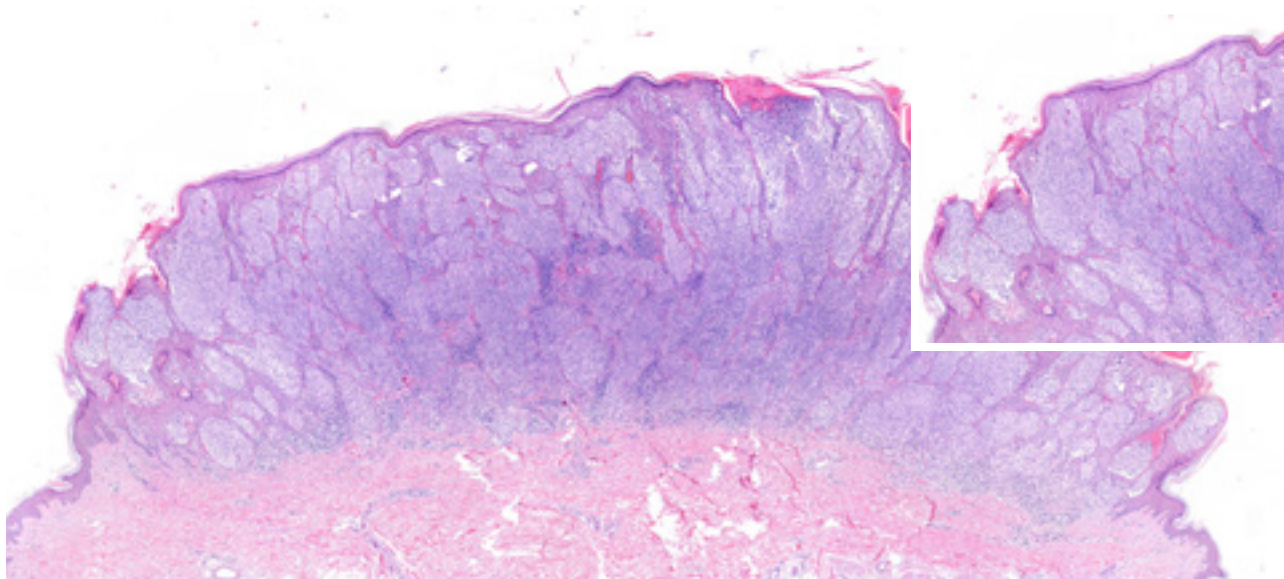
1. táblázat

Orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes melanocytoma proliferációk

	Spitz naevus	Spitz melanocytoma (Atípusos Spitz tumor)	Malignus Spitz Tumor (Spitz melanoma)
Klinikai jellemzők			
életkor	gyerek- és fiatal felnőttkor	általában 40 év alatt	általában 40 év felett
méret	<5 mm	5-10 mm	>5 mm
makroszkópos kép	halványvörös, körülírt papula	plakk vagy nodulus, egyenetlen pigmentáció	nagyobb méretű plakk vagy nodulus, egyenetlen pigmentáció, változó kép
Patológiai jellemzők			
szimmetria	szimmetrikus	szimmetrikus v. asszimmetrikus	gyakran asszimmetrikus
kifekélyződés	nincs	lehet	gyakran van
hámelváltozás	egyenletes acanthosis	egyenetlen acanthosis	egyenetlen acanthosis, atrófia
nevus sejt fészkek	hámcsapokra merőlegesen rendeződve	irregulárisan	irregulárisan és/vagy fészkek nélküli confluens terjedés
egysejtes terjedés	centrálisan, fokális	széleken is	kiterjedt lehet
terjedési frontvonal	expanzív	döntően expanzív	gyakran infiltratív
necrosis	nincs	legtöbbször nincs	lehetséges
sejtatípiá	nincs vagy enyhe	enyhe v. közepes	közepes v kifejezett
cytoplasma	tejúveg szerű	granulált	granulált
sejtmag	finoman diospergált	egyenetlen	hyperchromasias
magvacska	pontszerű	pontszerű v. prominens	prominens
osztódási aktivitás	0-2/mm ² , szabályos osztódások	2-6/mm ² , döntően szabályos osztódások	2+/mm ² , atípusos mitózisok is
IHC - HMB45	vertikális intenzitás csökkenés	egyenetlen	egyenetlen
IHC - ki67	<5%	5-15%	>15%
IHC - p16	szabályos mintázat	szabályos v. aberráns mintázat	aberráns mintázat

2. táblázat

Spitz tumorok klinikai és patológiai jellemzői



2. ábra

Spitzoid melanoma, HE, 5x/10x (inzert); Morfológiailag spitzoid karaktert mutató képlet. A szimmetria, az összefolyó fészkek, széli részeken fészkekkel való végződés, a cytológiai kép alapján valódi Spitz tumor feltételezhető, amit BRAF immunreakció negativitása is alátámasztott. Genetikai vizsgálatok egy ritka BRAF mutációt tártak fel (NM_004333.6: exon 15 c.1798_1799delinsAA p.Val600Lys), ennek alapján az elváltozás a rosszabb prognózisú Spitzoid melanomának felel meg

elfogadott 9 fő melanocyter tumor kialakulási útvonal tekintetében is elkülönülnek a Spitzektől, külön csoportba sorolandók (I-es főcsoport, Low-CSD tumorok). Jellemző rájuk a korai BRAF mutáció, amit másodlagosan követ a BAP-1 inaktiváció. Az inaktivációt hordozó sejtklont epithelioid melanocyták alkotják, nagy vesiculáris nucleusokkal, változó atípiával, a maturáció hiányával, emelkedett (2-5/mm²) osztódási aktivitással. Kezdetben az eredeti és az új klón együtt van jelen, ez alapján a WHO ezeket az eltéréseket jelenleg a kombinált naevusok közé sorolja. Később a mutált klón túlnövi az eredeti klont, esetenként mikroszkóp alatt csak nehezen észrevehető, kisebb maradvány konvencionális naevussejt csoportok láthatóak (3).

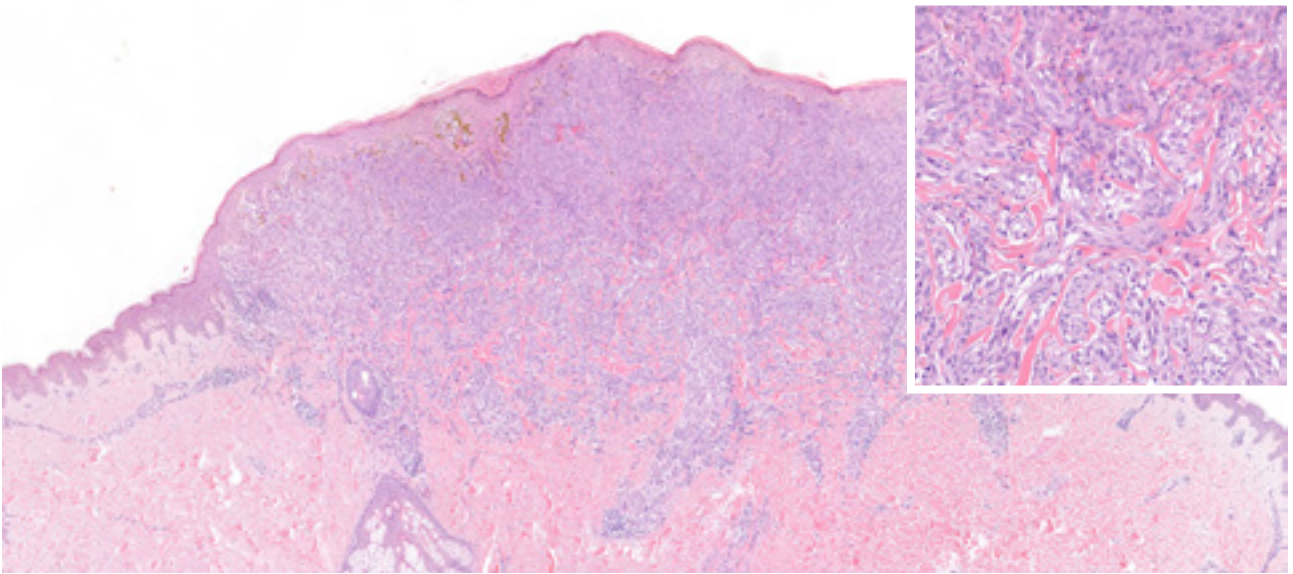
A legfontosabb differenciáldiagnosztikai kérdés kétséget kizáróan a Spitz morfológiát mutató malignus elváltozások, nevezetesen a **Spitzoid melanoma** vs. Spitz melanoma elkülönítése. A hatályos WHO klasszifikáció szerint, a BRAF vagy NRAS mutációt hordozó melanocyter képleteket, spitzoid morfológia mellett sem lehet a Spitz tumorok közé sorolni. Quan és munkatársai mutatták be, hogy azok a spitzoid morfológiájú tumorok, amik hordozták a fenti mutációk valamelyikét, szignifikánsan rosszabb prognózissal jártak (4), míg azok, amik a Spitz tumorokra jellemző fúziókkal voltak jellemezhetőek, lényegesen indolensebb viselkedést mutattak, regionális nyirokcsomó áttét kialakulása után is ritka volt a betegséggel összefüggésbe hozható mortalitás (5, 6). Morfológiailag a valódi Spitz melanomákra inkább jellemző az epidermisz irreguláris (Spitz naevusokra is jellemző) hyperplasiája, a dermális tumorsejtfészkek confluensek, konvencionális melanomákhoz képest jobban körülírtak.

Cytológiaiilag a két elváltozás lényegében nem elkülöníthető. Összességében a mikroszkópos morfológia nem perdöntő, kérdéses esetekben immunhisztokémiai és genetikai vizsgálatok szükségesek a pontos klasszifikációhoz (2. ábra). Fontos kiemelni, hogy az általánosan alkalmazott BRAF antitest klón a V600E mutációra specifikus, így egyéb ritkább BRAF mutációk meglétekor az immunreakció negatív, ami félrevezetheti a diagnosztikát!

BRAF-mutált morfológiailag Spitzoid naevusok/ tumorok (BAMS) újonnan leírt entitás. A BRAFV600E immunhisztokémiai reakció egyre gyakoribb alkalmazása mellett tűnt fel, hogy egyes spitzoid morfológiát mutató, egyebekben egyértelműen benignus képletek BRAF mutációt hordoznak, így a jelenlegi WHO kritériumok alapján, hasonlóan a Spitzoid melanomákhoz, nem lehet ezeket a naevusokat a Spitz naevusok közé sorolni (7).

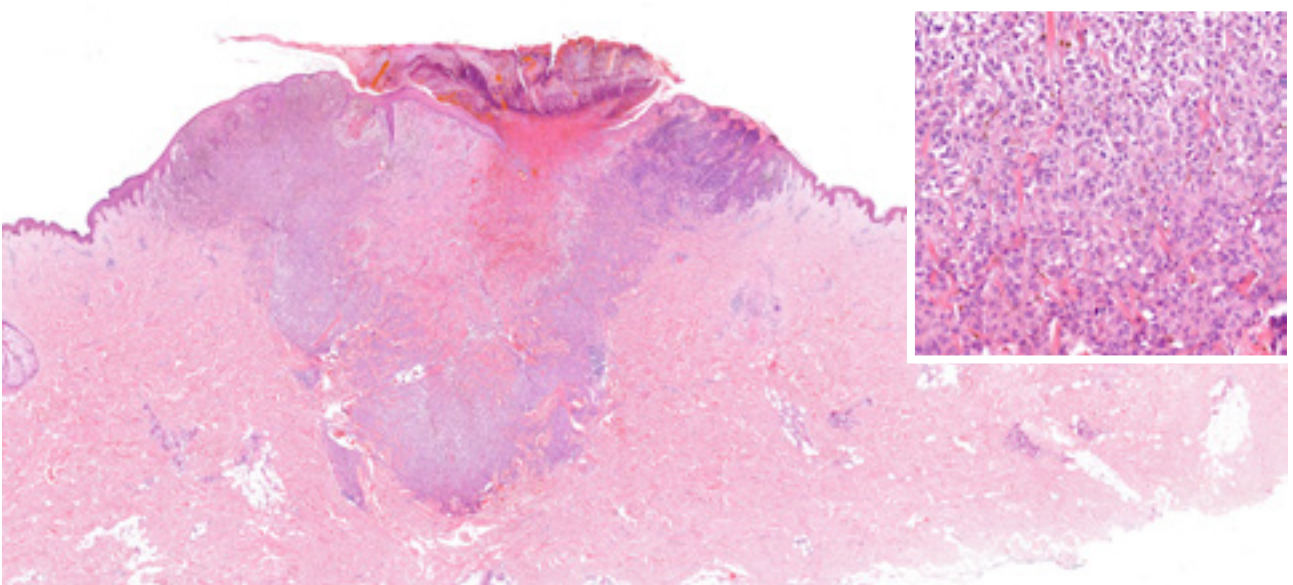
A Spitz-spektrum különböző elváltozásainak jellegzetességei

Amennyiben meggyőződünk arról, hogy egy adott elváltozás a valódi Spitz tumorok közé sorolható, szükséges eldönteni, hogy a benignus Spitz naevus / Spitz melanocytoma (korábbi nevén atípusos Spitz tumor) (3. ábra) / Spitz melanoma (4. ábra) spektrumon hol helyezhető el. A főbb klinikai és patológiai különbségeket a 2. táblázat részletezi. Nem meglepő módon, a legnagyobb nehézséget az intermedier elváltozás, a Spitz melanocytoma megítélése jelenti, pontosabban, hogy milyen klinikai viselkedésre lehet számítani ilyen esetben (8, 9). *Barnhill és munkatársai* klinikai és morfológiai



3. ábra

Spitz melanocytoma, HE, 5x/40x (inzert); Az elváltozás szöveti képe Spitz tumornak megfelelő volt, a BRAF immunreakció negatív volt. A beteg életkora (36 év), illetve emelkedett osztódási aktivitás mellett (3/mm²) Spitz melanoma lehetősége sem volt kizárható. Genetikai vizsgálatok LMNA/NTRK1 fúziót írtak le, további eltérések nélkül. Fentiek alapján az elváltozás Spitz melanocytomának felel meg



4. ábra

Spitz melanoma, HE, 2.5x/40x (inzert); Spitzoid morfológiát mutató elváltozás, 65 éves beteg hátáról. A beteg kora, a cytológiai kép, kifehélyződés, osztódások száma, minimális Pagetoid terjedés és junctionális érintettség, BRAF immunreakció negativitás mellett az elváltozást Spitz melanomának vélelmeztük. További genetikai vizsgálatok nem történtek

jellemzők kombinálásával alkottak meg egy pontrendszert, ami alapján alacsony-, közepes-, és magas rizikó csoportokba osztják a Spitz melanocytomákat (3. táblázat). A beosztás gyengeségét részben az adja, hogy a tanulmány szerint az gyerekek és kamaszok (17 éves korig) esetében alkalmazható, valamint hogy maga a tanulmány is elég régi (1999-es) (10). Azóta sincs sajnos általánosan elfogadott és alkalmazott kritériumrendszer a grádus megítélésére.

Spitz tumorok jellemző genetikai eltérései és hisztomorfológiai jellemzői

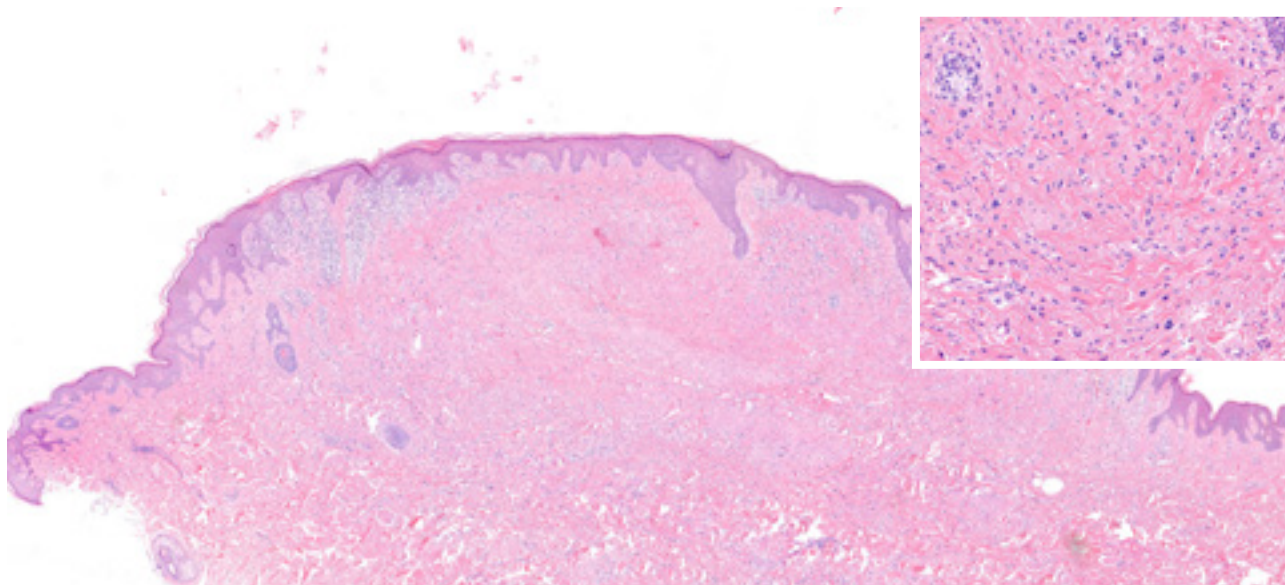
A Spitz tumorok biológiai viselkedésének klinikopatológiai megítélése pusztán morfológiai alapon, a fentiek szerint nem vagy nem mindig lehetséges. Az utóbbi években egyre több ismeretünk van a Spitz tumorok genetikai elváltozásairól, azok jellemző, morfológiát, valamint klinikai viselkedést is befolyásoló hatásairól.

Paraméter	pont
Életkor	
0-10	0
11-17	1
Átmérő (mm)	
0-10	0
10+	1
Subcutis érintettség	
van	0
nincs	2
Kifekélyződés	
van	0
nincs	2
Mititikus ráta /mm²	
0-5	0
6-8	2
9+	5
Összpontszám	Rizikó
0-2	alacsony
3-4	intermedier
5-11	magas

3. táblázat
Juvenilis Spitz melanocytomák rizikóbecslése

Más tumorokhoz hasonlóan, a melanocytás tumorokra is igaz, hogy kialakulásuk valamilyen növekedést, sejtproliferációt elősegítő (vagy apoptosist gátló) jelátviteli út aktiválódásához kötött. Szerzett naevusok és melanomák esetében ilyen lehet a PI3K-AKT és a RAF-MEK1/2-ERK1/2 útvonal. Jóindulatú esetben nem történik további genetikai eltérés, rosszindulatú esetben egyéb genetikai hibák jelennek meg (tumorszuppressziós jelek blokkolása vagy onkogén jelek aktiválódása). A korai vagy driver eltérés tehát az elváltozás típusát, a felhalmozódó további genetikai eltérések pedig a biológiai viselkedést, agresszivitást határozzák meg.

Fentiekhez hasonlóan, a Spitz tumorok esetében is ismerünk ilyen driver aberrációkat és másodlagosan megjelenő génhibákat (11). A korai genetikai eltérések alapján, jelenleg 3 főcsoportot különítünk el (egy negyedik, csoportba nem sorolható esetekkel), ezek: (1) HRAS és 11p amplifikált Spitz tumorok (2), Tyrosine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok (3), Serine/threonine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok (9). Az egyes eltérések kimutatása több szempontból fontos. Egyrészt a Spitz tumor diagnózisát támasztják alá, másrészt információt ad a prognózis szempontjából (HRAS és 11p amplifikált Spitz tumorok szinte kivétel nélkül indolens viselkedésűek, míg áttétképződéssel is járó Spitz tumorok jellemzője a Serine/threonine-kináz fúzió.), harmadrészt prediktív szerepük lehet, amennyiben agresszíven viselkedő tumorok esetében célzott, kinázgátló kezelés jön szóba. Fontos továbbá kiemelni, hogy ezek a driver eltérések, exkluzívak, egymást kölcsönösen kizáró génhibák, kimutatásukhoz immunhisztokémiai és molekuláris vizsgálatok kombinációja szükséges (5). Az egyes tumor típusok morfológiai és genetikai jellemzőit a 4. táblázat tartalmazza.



5. ábra
Spitz naevus – HRAS mutált, HE, 5x/40x (inzert); HRAS-mutált Spitz naevus jellegzetes szöveti képe. Intradermális elhelyezkedés, desmoplasia, minimális cytológiai atípiát mutató epithelioid sejtek. BRAF immunreakció negatív volt, osztódó alakot nem azonosítottunk

	HRAS mutáció / 11p amplifikáció	ROS1 fúzió	NTRK1 fúzió	ALK fúzió	BRAF fúzió	MAP3K8 fúzió
Morfológiai jellemzők – struktúra	szimmetrikus plakk, döntően intradermális elhelyezkedés, infiltratív szél, desmoplasia	plakk-szerű képlet, kifejezett junctionális komponens, fészkek transepidermális eliminációja, adnexum érintettség, számos Kamino-test	szimmetrikus előemelkedés, filigrán, megynúlt rete struktúra, lobulált melanocytta fészkek, rozetta-szerű képletek	szimmetrikus, nagyobb átmérőjű polypoid előemelkedés vagy ék alakú képlet, plexiform növekedési mintázat	összefolyó dermális lemezek, basalis desmoplasia, kifekélyződéssel	exophyticus vagy dóm alakú, noduláris képlet, döntően szabálytalan junctionális fészkek, kifekélyződés
Morfológiai jellemzők – cytológia	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe atípia, alacsony osztódási aktivitás	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe/közepes fokú atípia, alacsony osztódási aktivitás, anyhe pigmentáltság, mélységi irányba kiérés jelei	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe atípia, alacsony osztódási aktivitás, extrém kiérés, számos Kamino-test	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe/közepes fokú atípia, alacsony osztódási aktivitás, változó pigmentáció	epithelioid melanocyták, közepes/kifejezett atípia, emelkedett osztódási aktivitás, kiérés hiánya	epithelioid melanocyták, közepes/kifejezett atípia, emelkedett osztódási aktivitás, kiérés hiánya, multinukleált melanocyták
Klinikai viselkedés	általában benignus	általában benignus	általában benignus, indolens lefolyás (még nyirokcsomó áttétes esetben is)	általában benignus	többségében Spitz melanocytomában és Spitz melanomában	többségében Spitz melanocytomában és Spitz melanomában
Immunhisztokémiai kimutatás	nem megbízható	D4D6 klón	pan-TRK antitest, EPR17341 klón	D5F3, 5A4 klónok	nincs	nincs
Molekuláris genetikai analízis	NGS / FISH	NGS / FISH	NGS (FISH abban az esetben, ha az immunreakció és az NGS ellentétes eredményt ad)	NGS / FISH	NGS / FISH	NGS / FISH

4. táblázat

Spitz tumorok morfo-molekuláris jellemzői

HRAS mutációval, 11p amplifikált Spitz tumorok

Az első visszatérő genetikai eltérés, amit Spitz tumorokban felfedeztek a HRAS proto-oncogen mutációja, illetve az ezt a területet is tartalmazó 11-es kromoszóma rövid karjának amplifikációja volt (12). Akár a mutáció, akár az amplifikáció van jelen, a következmény a MAP-kináz út-

vonat konstitutív aktivációja, transzkripciós és növekedési faktorok expressziója, végül sejtproliferáció. Az ezzel a genetikai eltéréssel rendelkező Spitz tumorok az esetek döntő többségében benignus módon viselkednek, az irodalomban fellelhető malignus esetek kivétel nélkül további génhibákat hordoztak (NOTCH2 amplifikáció, kromoszóma 9 vesztés, stb.). A HRAS mutációval bíró Spitz naevusok döntően intradermális elrendeződést mutatnak (5. ábra) (5).

Kináz fúziók Spitz tumorokban

A Spitz tumorok és különböző kináz fúziók kapcsolata régóta ismert, amit Wiesner és munkatársai 2013-ban 140 Spitz tumor vizsgálata során is igazoltak (13). A leggyakoribb fúziók, amikkel a továbbiakban részletesebben is foglalkozunk, sorrendben a következők voltak: ROS1 (17%), NTRK (16%), ALK (10%), BRAF (5%). Az egyes fúziók egymást kizáró módon, a tumorkialakulás korai szakaszában jelentkeznek, szükségesek, de nem elégségesek malignus transzformációhoz.

Tyrosine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok

ROS1 fúzió

A ROS1 protooncogen a 6-os kromoszóma hosszú karján található és a Ras-Raf-MEK-ERK, JAK3-STAT3 és PI3K-AKT-mTOR jelátviteli utakban szerepet játszó receptor tyrosine kinázt kódol. A ROS1-nek számos fúziós partnere lehet, közülük a leggyakoribbak a PWWP2A és a TPM3. Fúziós partnertől függetlenül, immunhisztokémiai reakcióval (D4D6 klón) a fúzió gyorsan és megbízhatóan igazolható (14). A ROS1 fúzióval bíró Spitz tumorok szinte kivétel nélkül benignus módon viselkednek, morfológiai alapon Spitz melanocytomák közé sorolt esetekben sem jellemző az agresszív lefolyás.

NTRK1-3 fúzió

Az NTRK proto-oncogen családnak három tagja ismert, NTRK1, -2 és -3. A kódolt fehérjék a PI3K-AKT, RAF-MEK1/2-ERK1/2, és a PLC γ 1 útvonalakon fejtik ki hatásukat, specifikus ligandjuk kapcsolódása után. Fúziós partnerek, a korábbiakhoz hasonlóan, többfélék lehetnek (LMNA, TPM3, MYO5A, stb.), az eredmény olyan kimerikus fehérje receptor, ami ligandfüggetlen aktivációt okoz. A fúzió kimutatására létezik immunhisztokémiai reakció, az A7H6R és a EPR17341 klónok pan-TRK antitestek, az egyes NTRK altípusok kimutatásához további genetikai vizsgálatok szükségesek. Az altípusok közül az NTRK1 és -3 a leggyakoribb, utóbbi különösen jellemző a Reed-nevusok esetében (az esetek 57%-ában). NTRK fúziók a spektrum teljes szélességében megfigyelhetőek, leggyakrabban a morfológiailag Spitz melanocytoma esetekben, további genetikai eltérés hiányában a klinikai viselkedés ekkor is benignus (15). Agresszív klinikai lefolyás esetében TRK-inhibitorok alkalmazása is szóba jöhet (16).

ALK fúzió

Az ALK génje a 23-as kromoszóma rövid karján található. A kódolt protein egy tyrosine kináz, ami a ROS1-hez hasonlóan a JAK3-STAT3 és PI3K-AKT-mTOR, valamint a RAS-ERK útvonalak aktivációját okozza. Gyakori fúziós partnerei közé tartozik a *TPM3* és a *DCTN1*. Az ALK fúzió kimutatható immunhisztokémiai reakcióval, a leg-

megbízhatóbb klónok a D5F3 és az 5A4. A biológiai viselkedés megítéléséhez az ALK fúzió kimutatása önmagában nem elégséges, megjelenhet a teljes spektrumon, amellelt, hogy továbbra is igaz, hogy malignus lefolyás további genetikai eltérések kialakulásához kötött, amiket megbízhatóan szekvenálással tudunk detektálni (5, 17).

Serine/threonine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok

BRAF fúzió

A BRAF gén pontmutációi gyakoriak szerzett naevusokban, illetve CSD-melanomákban. A mutáció jelenléte kizárja az adott elváltozást a Spitz tumorok csoportjából. Ezzel ellentétesen, a BRAF gén fúziói gyakoriak valódi Spitz tumorokban. A fúzió során elvész a gén két autoinhibitorikus doménje (CR1 és 2) és megmarad a funkcionális kinázt kódoló CR3 domén. Gyakoribb fúziós partnerek az AKAP9, AGK és a CLIP2. A kimerikus protein, a gátló hatástól felszabadulva a MEK1/2 és az ERK1/2 jelátviteli utakat aktiválja. Az előzőekhez viszonyítva BRAF fúzió gyakrabban fordul elő Spitz melanocytákban (45%), illetve Spitz melanomákban (41%). Utóbbiakban további génhibák felhalmozódása jellemző – úgymint TERT promoter mutációk, CDKN2A inaktiváció, MDM2 amplifikáció (5, 17, 18).

MAP3K8 fúzió

A MAP3K8 proto-oncogen a 10-es kromoszóma rövid karján helyezkedik el. Fúzió vagy trunkáció során a gén felszabadul az inhibitorikus C-terminális doménjétől és konstitutíve aktiválhatja a MEK és az ERK1/2 jelátviteli utakat. Fúziós partnerei között gyakori a SVIL, a DIP2C és az UBL3. A MAP3K8 fúzióval jellemezhető Spitz tumorok inkább a spektrum agresszívebb oldalán helyezkednek el, malignus viselkedéshez azonban itt is további genetikai hibák szükségesek, úgymint a már említett TERT promoter mutáció vagy CDKN2A inaktiváció (5, 17).

Összefoglalás

A Spitz tumorok és a Spitzoid morfológiát mutató melanocytar tumorok diagnosztikája továbbra is komoly diagnosztikai kihívást jelent a patológiában. Az elmúlt évek kutatási eredményeinek napi gyakorlatba ültetésével lehetséges pontosabban megítélni ezeket a képleteket. A különböző elváltozásokra jellemző morfológia felismerése egyszerű fénymikroszkópos vizsgálattal is lehetséges, bár kétségkívül nagyobb gyakorlatot és tapasztalatot igényel a patológustól. A pontosabb besorolás és prognosztika speciális eszközrendszert is megkíván. Ritkán használt, költséges immunhisztokémiai reagensek, FISH-próbák vagy éppen újgenerációs szekvenáló berendezések szükségesek a diagnosztikában. A Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében spitz morfológiát mutató esetekben BRAF immunhisztokémiai vizsgálatot rutin-

szerűen végzünk. Negatív reakció esetében, a klinikai- és szövettani kép függvényében elvégezzük az ALK, ROS1, panTRK immunreakciókat, illetve molekuláris vizsgálatot végzünk a TST 170 NGS panellel. Klinikailag vagy patológiailag bizonytalan esetben konzultáció szükséges, akár több szakértő bevonásával is!

IRODALOM

1. *Spitz S.*: Melanomas of childhood. *Am J Pathol.* (1948) 24(3), 591-609.
2. *Sherrill AM, Crespo G, Prakash AV, Messina JL.*: Desmoplastic nevus: An entity distinct from spitz nevus and blue nevus. *Am J Dermatopathol.* (2011) 33(1), 35-9.
3. *Donati M, Martinek P, Steiner P. és mtsai.*: Novel insights into the BAP1-inactivated melanocytic tumor. *Modern Pathology.* (2022) 35(5), 664-75.
4. *Quan VL, Zhang B, Zhang Y. és mtsai.*: Integrating Next-Generation Sequencing with Morphology Improves Prognostic and Biologic Classification of Spitz Neoplasms. *J Invest Dermatol.* (2020) 140(8), 1599-608.
5. *Sekoranja D, Pizem J, Luzar B.*: An Update on Molecular Genetic Aberrations in Spitz Melanocytic Proliferations: Correlation with Morphological Features and Biological Behavior. *Acta Med Acad.* (2021) 50(1), 157-74.
6. *Dimonitsas E, Liakea A, Sakellariou S. és mtsai.*: An update on molecular alterations in melanocytic tumors with emphasis on Spitzoid lesions. *Ann Transl Med.* (2018) 6(12), 249.
7. *Zhao J, Benton S, Zhang B. és mtsai.*: Benign and Intermediate-grade Melanocytic Tumors With BRAF Mutations and Spitzoid Morphology: A Subset of Melanocytic Neoplasms Distinct From Melanoma. *Am J Surg Pathol.* (2022) 46(4), 476-85.
8. *Dal Pozzo CA, Cappellessio R.*: The Morpho-Molecular Landscape of Spitz Neoplasms. *Int J Mol Sci.* (2022), 23(8), 4211.
9. *Chatzopoulos K, Syrnioti A, Linos K.*: Spitz Melanocytic Tumors: A Fascinating 75-Year Journey. *Genes (Basel).* (2024) 15(2), 195.
10. *Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S. és mtsai.*: Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. *Arch Dermatol.* (1999) 135(3), 282-5.
11. *Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L. és mtsai.*: Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. *Pathology.* (2016) 48(2), 113-31.
12. *Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D.*: Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol.* (2000) 157(3), 967-72.
13. *Wiesner T, He J, Yelensky R. és mtsai.*: Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun.* (2014) 5, 3116.
14. *Cesinaro AM, Gallo G, Manfredini S. és mtsai.*: ROS1 pattern of immunostaining in 11 cases of spitzoid tumour: comparison with histopathological, fluorescence in-situ hybridisation and next-generation sequencing analysis. *Histopathology.* (2021) 79(6), 966-74.
15. *Cappellessio R, Nozzoli F, Zito Marino F. és mtsai.*: NTRK Gene Fusion Detection in Atypical Spitz Tumors. *Int J Mol Sci.* (2021) 22, (22).
16. *Theik NWY, Muminovic M, Alvarez-Pinzon AM. és mtsai.*: NTRK Therapy among Different Types of Cancers, Review and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* (2024) 25(4), 2366.
17. *Hagstrom M, Fumero-Velazquez M, Dhillon S. és mtsai.*: An update on genomic aberrations in Spitz naevi and tumours. *Pathology.* (2023) 55(2), 196-205.
18. *Kim D, Khan AU, Compres EV. és mtsai.*: BRAF fusion Spitz neoplasms; clinical morphological, and genomic findings in six cases. *Journal of cutaneous pathology.* (2020) 47(12), 1132-42.

Érkezett: 2024.08.26.

Közlésre elfogadva: 2024.09.09.

Az anogenitális régió extramammaris Paget-kórjának patológiai diagnosztikája

Pathological diagnosis of extramammary Paget's disease of the anogenital region

GYÖMÖREI CSABA DR.¹, KOVÁCS KRISZTINA DR.¹,
KÁDÁR ZSOLT DR.², PAPP SZILÁRD DR.³, LENGYEL ZSUZSANNA DR.²

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika²

Maternity Magánklinika, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az extramammaris Paget-kór ritka daganat, leggyakoribb előfordulási helye a vulva. Bár e régió tumorai elsősorban a nőgyógyászok látókörébe esnek, időnként találkozhatunk velük a bőrgyógyászati gyakorlatban is. A daganat sokszor viszketéssel hívja fel magára a figyelmet. A nem specifikus morfológia és tünettan miatt a diagnózisig akár több év is eltelhet. Míg az elsődleges forma a bőrben keletkezik, addig a másodlagos extramammaris Paget-kór hátterében valamely belszervi malignus tumor áll. A betegség felismerésében, hátterének tisztázásában a patológiai vizsgálatnak nélkülözhetetlen szerepe van, amely segíti a klinikust a további diagnosztikus lépések és terápiás terv felállításában.

Kulcsszavak:

**extramammaris Paget-kór – anogenitális
régió – pagetoid terjedés – melanoma
malignum – in situ carcinoma**

SUMMARY

Extramammary Paget's disease is a rare tumor, with the vulva as the most common site of occurrence. Although tumors in this region are mainly seen by gynecologists, they can also be encountered occasionally in dermatological practices. The tumor often draws attention with itching. Due to the non-specific morphology and symptoms, diagnosis may take up to several years. While the primary form originates in the skin, the secondary extramammary Paget's disease is associated with an internal tumor. Pathological examination plays an indispensable role in recognizing the disease and clarifying its background, which helps the clinician in establishing further diagnostic steps and therapeutic plans.

Key words:

**Extramammary Paget's disease – anogenital
region – pagetoid spreading – malignant
melanoma – in situ carcinoma**

A Paget-kór előfordulhat az emlőben, de megjelenhet más lokalizációban is, ekkor extramammaris Paget-kórról (EMPD) beszélünk (1).

Az EMPD ritka betegség, az anogenitális régió tumorainak alig 1%-át teszi ki, e területen belül leggyakrabban a vulván észlelhető (2).

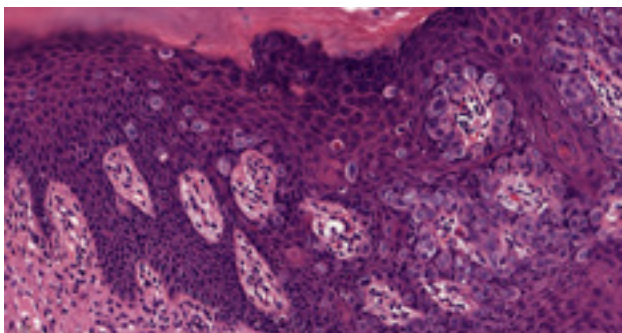
A betegség elsődleges és másodlagos formákra osztható. Előbbi legtöbbször a hámban keletkezik, mint intraepithelialis adenocarcinoma, s onnan terjed rá a bőrfüggelékek hámjára. Ritkábban az adnexalis hámban fejlődik ki, s epidermotropizmus révén terjed az epidermisre (1). A sekunder EMPD esetén a hám másodlagosan involvált valamely

belszervi, legtöbbször gyomor-bélrendszeri, vagy húgyivarszervi rosszindulatú daganat által (2).

A primer és a sekunder daganat megkülönböztetése a beteg további sorsát meghatározó gyakorlati jelentőséggel bír, amelyben a patológiai diagnosztikának nélkülözhetetlen szerepe van.

Esetismertetés

A korábban bal kézhátról eltávolított alacsony rizikójú melanoma (pT1bNxM0, Stádium IA) miatt a PTE Bőrgyógyászati Klinikán gondozott 71 éves nőbeteg a PTE Szülészeti és Nőgyó-



1. ábra

Az első biopszia szöveti képe. A hámban egyesével, néhol csoportosan és a magasabb rétegekben pagetoid jelleggel terjedő, szabálytalan, hólyagos maggal rendelkező tumorsejtek láthatók. HE festés, 20x

gyászati Klinikán jelentkezett szeméremtesti viszketés, égő érzés miatt. Három évvel korábban hasonló panaszokkal már felkereste az intézményt. Akkor antibiotikumot, szteroidos externát és gombaellenes kezelést javasoltak.

Jelen fizikális vizsgálata során a teljes szeméremtesten, jobb oldalon mintegy három cm szélesen a comb belső felszínére, illetve a gátra terjedő hyperaemiás, többszörösen ulcerált felszíni elváltozás került leírásra, amelyből szövettani mintavétel történt.

A hisztológiai vizsgálattal a mintában a hyperkeratoticus, acanthoticus hám basalis sejtsorában, néhol csoportosan és pagetoid jelleggel is terjedő, nagy, szabálytalan maggal, néhol nucleolusszal rendelkező atípusos, PAS-D pozitív tumorsejtek voltak láthatók. A daganatsejtekben CK7 pozitivitás mutatkozott, CK20, S-100 és p40 expresszió nélkül. A morfológia és az immunfenotípus primer extramammaris Paget-kórnak felelt meg (1. ábra).

A szövettani diagnózist követően készült kismedencei MR vizsgálat zsírszöveti infiltrációt, kismedencei és paraaorticus kóros nyirokcsomót nem mutatott ki, de a jobb oldali lágyék régióban patológiás nyirokcsomót írt le.

A képalkotó vizsgálatok eredményének birtokában a beteget a PTE Bőrgyógyászati Klinikára irányították, ahol fizikális vizsgálattal mindkét nagyajakra, hüvelybemenetre húzódnó, valamint a végbélnyílást is megközelítő erythaemás plakkot találtak, tapintható nyirokcsomó nélkül (2. ábra).

A bőrgyógyászati onkoteam a primer tumor subcutis rétegig történő, lebenyképzéssel végzett exstirpatióját, az MR vizsgálaton leírt patológiás nyirokcsomó UH vezérelt vékonytű aspirációs biopsziáját, nyirokcsomó érintettség esetén blokkdisszekció elvégzését javasolta.

A nyirokcsomó citológiai vizsgálata vegyes jellegű lymphoid populációt írt le, malignitás jelei nélkül.

A továbbiakban a vizsgálati eredmények ismeretében plasztikai sebész bevonásával a Nőgyógyászati Klinikán kétoldali vulvectomya történt, amelynek során a defectust mindkét oldalon a combtól preparált lokális transzpozíciós fascio-cutan lebenyekkel fedték be (3. ábra). A folyamat in situ jellegére tekintettel őrszem nyirokcsomó biopsziát nem végeztek.

A műteti preparátum szövettani vizsgálata a mediális resectios sík érintettségét állapította meg. További sebészi resectio lehetőségének hiányában, sebgyógyulást követően a bőrgyógyá-



2. ábra

A jobb comb belső felszínére, mindkét nagyajakra, hüvelybemenetre húzódnó, a végbélnyílást is megközelítő aszimmetrikus erythaemás plakk

szati onkoteam radioterápia mellett döntött, amelynek keretében a PTE Onkoterápiás Intézetében a kismedence 45 Gy összdózisú fotonirradiációja történt 1,8 Gy frakciódózisokkal, majd 16/2 Gy boost leadása következett a vulvára és a lágyéki régiókra szűkítve.

A követés során rendszeres időközönként elvégzett kismedencei és hasi MR vizsgálat vulvectomya utáni állapotot ábrázolt, reziduális térfoglaló folyamat, kismedencei, lágyéki és paraaorticus patológiás nyirokcsomó nélkül. Mellkas röntgen negatív eredményű volt, hasi és lágyék UH vizsgálat metasztázisra utaló eltérést nem talált, rectosigmoidealis diszkrét falmegevastagodás, posztirradiációs serositis, alhasban posztirradiációs belek közti összenövés volt kimutathatók.

A nőgyógyászati kontroll vizsgálatok során körkörös, hegesen beszűkült hüvelybemenetet, tömött tapintatú parametriomot, vonalasan gyógyult hegeket észleltek, recidíva jelei nélkül.

A vulvectomya után három év múlva kontrol bőrgyógyászati vizsgálaton a hegben 3x3 cm-es erythaemás-barnás színű, ereszett, maculosus területet észleltek (4. ábra), amelyből készült punch biopszia szövettani vizsgálata igazolta a betegség recidí-



3. ábra

Kétoldali vulvectomya. A defectus befedése mindkét oldalon a combtól preparált lokális transzpozíciós fascio-cutan lebenyekkel történt



4. ábra

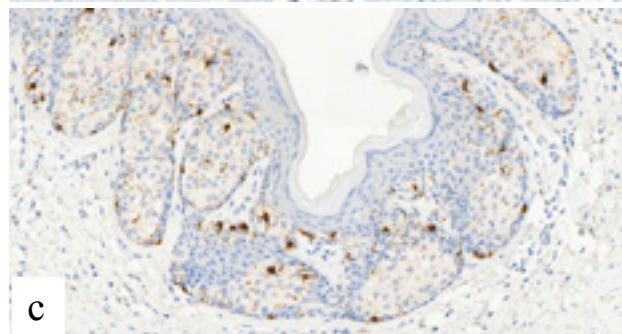
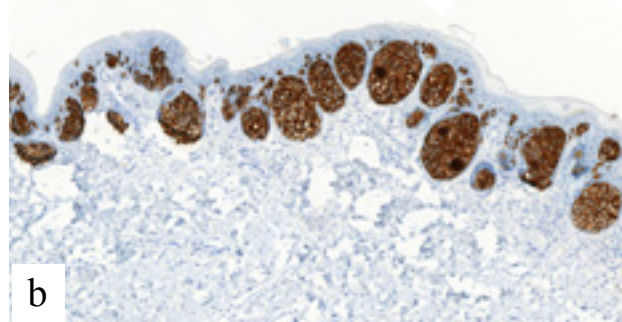
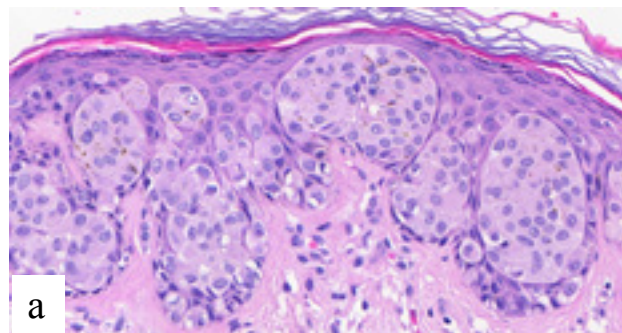
A hegben három cm-es erythaemás-barnás színű maculosus recidíva (piros körrel jelölve)

váját. Ezt követően a tumort eltávolították, amelynek patológiai vizsgálata reziduális extramammaris Paget-kórt véleményezett, amelyben a daganatsejtek a klasszikus megjelenéstől eltérő fészkes elrendeződést mutattak. A daganatfészkek némelyike melanin pigmentet tartalmazott. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a tumor CK7 pozitív volt, Melan-A reakcióval benne melanocytá kolonizáció mutatkozott (5.a, b, c ábra).

Megbeszélés

Az EMPD az emlőt érintő betegséghez hasonlóan Sir James Paget nevét viseli, jóllehet az első, hímvesszőt és herezacskót érintő esetről nem ő, hanem *Henry Radcliffe Crocker* számolt be 1889-ben (3). A vulván előforduló első esetet *William Dubreuilh*, francia bőrgyógyász írta le 1901-ben (4).

Míg az emlő Paget-kórja csaknem mindig a háttérben meghúzódó ductalis, sokkal ritkábban lobularis emlőrák intraepidermalis terjedésének (epidermotropizmus) következménye, addig az emlőn kívüli betegség keletkezhet elsődlegesen a bőrben (primer EMPD), vagy egy belszervi daganat epidermotropizmusát tükrözi (secunder EMPD). A másodlagos formáival ellentétben, az elsődleges EMPD hisztogenezeise kevésbé egyértelmű. Egyesek intraepidermalis eredetű daganatnak tartják, s adnexalis struktúrákból, így apocrin vagy eccrin mirigyekből, az epidermis bazális rétegében lévő multipotens őssejtekből, vagy a follicularis infundibulum őssejteiből eredeztetik. Ezzel a feltételezéssel összhangban áll, hogy az EMPD jellemzően a szőrrel borított anogenitális és axillaris régiókban fordul elő (5, 6, 7). Ugyanakkor a betegség megjelenhet a módosult



5. a, b, c ábra

a: A recidív tumor szöveti képe. Az intraepidermalis Paget sejtek barna melanin szemcséket tartalmazó pigmentált fészkeket formálnak, a melanoma fészkes variánsát utánozva. HE festés, 40x

b: A daganatsejtek barna színűek a CK7 expresszió miatt. CK7 reakció, 10x

c: A tumorfészkeket barna színben feltüntetett Melan-A pozitív dendriticus melanocyták kolonizálják. Melan-A reakció, 25x

sult mucosával bíró interlabialis sulcusban, valamint előrehaladott esetekben adnexalis képleteket nem tartalmazó glikogenizált mucosában (8, 9, 10), amely morfológiai alapját képezi annak a teóriának, mely szerint a daganatsejtek forrásai az interlabialis sulcusban elhelyezkedő anogenitális emlőszerű mirigyek (11). Egy harmadik elképzelés szerint a daganat prekursorai a Toker sejtek, éppúgy, mint az emlő Paget-kórjában (2, 12, 13).

Az EMPD főleg posztmenopauzális korban lévő fehér nőkben alakul ki, felfedezésekor az átlag életkor 70-75 év. A férfiakat ritkábban érinti. Bár előfordulhat a gáton, a perianalis területen, herezacskón, hímvesszőn, az alhason és a lágyékhajlatban is, legtöbbször mégis a szeméremtesten található. Utóbbi területen a leggyakrabban a nagy ajak érintett, ezt követi a kis ajak és a csikló érintettsége (14, 15).

A fizikális vizsgálat során érdemes szem előtt tartani, hogy a betegség ritkán multicentrikus is lehet (16). Leírtak tripla EMPD-t is, amelyben a genitális elváltozáshoz kétoldali hónalj érintettség társult (17).

Klinikailag változó kiterjedésű, viszonylag jól körülírt, lapos, vagy enyhén előemelkedő, erythaemás, máskor szürkésfehér plakk észlelhető, amelynek felszíne gyakran hámlik, de excoriált, vagy pörkkel fedett is lehet, ezáltal a makroszkópos kép nem ritkán eczematosus kórkép benyomását kelti. A pruritus gyakori tünet. A régóta fennálló viszkető elváltozások képét lichenificatio tarkíthatja. Ritkán hyperpigmentatio, hypopigmentatio, vagy akár depigmentatio is látható. Erythaemás alapon megjelenő nodularis területek más daganatok, pl. laphámrák kollíziója, anogenitális emlőszerű mirigyből származó invazív carcinoma esetén láthatók, vagy prominens acanthosis következményei (2, 18).

Az EMPD klinikai képe más daganattal, dermatosissal, infektív kórképpel összetéveszthető, ami miatt a kezdeti tünetektől a pontos diagnózisig-szövetteni vizsgálat hiányában-, hosszú idő telhet el (1. táblázat) (19). Betegünk kezdeti panaszai és a szövettani vizsgálat között eltelt idő három év volt.

Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a különböző patogenezisű primer és secunder EMPD morfológiája nem különbözik egymástól, ami kiemeli a hagyományos fénymikroszkópos eljárást átfogó immunhisztokémiai panellel kiegészített részletes patológiai vizsgálat nélkülözhetetlen szerepét a pontos diagnózis felállításában.

A rutin haematoxylin-eosin (HE) festett metszetekben is szembetűnő daganatsejtek (Paget sejtek) magja hólyagos, prominens nucleolust tartalmaz, cytoplasmájuk bőséges, halvány, világos, basophil vagy amphophil festődésű. Néha pecsétgyűrű alakok láthatók a sejtmagot oldalra nyomó nagy intracytoplasmicus nyákcseppnek köszönhetően, ami egyúttal a PAS pozitivitást is magyarázza. Ritkán hyperchrom festődésű, vagy sebocytát utánzó cakkozott magvú daganatsejtek is megfigyelhetők. Utóbbiak miatt sebaceus carcinoma lehetősége vetődhet fel. A daganatsejtek

hangsúlyosan egyesével, vagy kisebb csoportokat képezve proliferálnak, s megjelenhetnek a hám teljes vastagságában elszórtan. Ez a betegségre oly jellemző mintázat az ún. pagetoid terjedés, amely azonban nem pathognomicus Paget-kórra, azaz más daganatokban, többek között melanómában is megfigyelhető, s ezáltal differenciál diagnosztikai problémát okozhat. Máskor solid daganatfészkek, vagy mirigyszerű, lumennel rendelkező struktúrák láthatók, amelyek az epidermis alsó felében figyelhetők meg leginkább. A daganatsejtek által határolt lumenek üresek, de necroticus sejteket, calciumot, secretumot, vagy melanint is tartalmazhatnak. A melanin előfordulhat a daganatsejtek cytoplasmájában, a tumort kolonizáló melanocytákban, vagy a melanophor sejteknek is nevezett dermalis macropagocytákban. A melanintartalom olyan mértékű lehet, hogy klinikailag melanoma lehetősége merül fel. A többnyire kicsi, egyszerű, kerek, üres lumennel rendelkező struktúrák mellett, sokkal komplexebb architektúrájú cribriform mintázatú nagy glandularis képződmények is megjelenhetnek. Az adnexalis érintettség gyakori jelenség, leginkább a folliculusokban és az eccrin ductusokban figyelhető meg (2).

A bőrfüggelékkel való kapcsolat nem mindig látható az adott metszési síkban, olykor megtévesztő módon dermalis invázó benyomását kelti. Ilyen esetben sorozatmetszésekre lehet szükség, hogy bizonyítsuk az adnexotropizmust, elkerülve a tévedés lehetőségét.

A primer EMPD a hámmarkerek közül konzisztens cytokeatin7 (CK7) és CAM5.2 expressziót mutat, s az egyebek között emlőrákban és urothelialis carcinómában expresszálódó GATA-3 transzkripciós faktorról is pozitív, emellett gyakran carcinoembrionalis antigen (CEA), apocrin differenciálódást jelző gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFF-15), humán epidermalis növekedési faktor receptor-2 (HER-2/ERBB2), CA125 és androgén receptor pozitivitás is megfigyelhető benne. Korábbi közleményben ösztrogén és progeszteron receptor pozitivitást nem tapasztaltak, de újabban leírtak receptor pozitív daganatot (20, 21, 22).

Az anogenitális területből származó vizsgálati anyagok értékelésekor a patológusnak az EMPD diagnózisának felállítása során egyúttal ki kell zárnia a pagetoid terjedés, vagy cytomorphologiai hasonlóság miatt az azt utánzó neoplasticus és nem neoplasticus kórképeket (2. táblázat) (2).

Daganatok	Nem daganatos elváltozások
Vulva intraepithelialis neoplasiája (VIN)	Eczematosus kórképek
Morbus Bowen	Psoriasis
Melanoma	Lichen planus
Mycosis fungoides	Lichen simplex chronicus
Intertriginosus basalsejtes carcinoma	Tinea cruris
Langerhans sejtes histiocytosis	Chronicus vulvovaginalis candidiasis
	Crohn betegség
	Chronicus vulvaris fix gyógyszer exanthema

1. táblázat

Az EMPD klinikai differenciál diagnózisa (Delport E.S. 2013 nyomán, módosítva)

Daganatok	Nem daganatos elváltozások
Vulva intraepithelialis neoplasiája (VIN)	Toker sejt hyperplasia
Melanoma	pagetoid dyskeratosis
Sebaceus carcinoma	clear cell papulosis
Merkel-sejtes carcinoma	HPV infectio indukálta elváltozások
Seborrhoeás keratosis világos sejtekkel	vulva, penis mucinosus metaplasiája

2. táblázat

Az EMPD szövettani differenciál diagnózisa (Kazakov D.V. 2012)

	Primer EMPD	Secunder EMPD	Melanoma	VIN3	Sebaceus carcinoma	Merkel-sejtes carcinoma
CK7	+	–	–	–(+)	+/-	–
CK20	–	+	–	–	–	+
Ber-Ep-4	+	+	–	–	+	+/-
CEA	+	+	–	–	–	–
GCDFP-15	+	–	–	–	–	–
p16	–	+/-	–	+	+/-	+/-
S100, Melan-A	–	–	+	–	–	–

3. táblázat

Az EMPD immunhisztokémiai differenciál diagnózisa

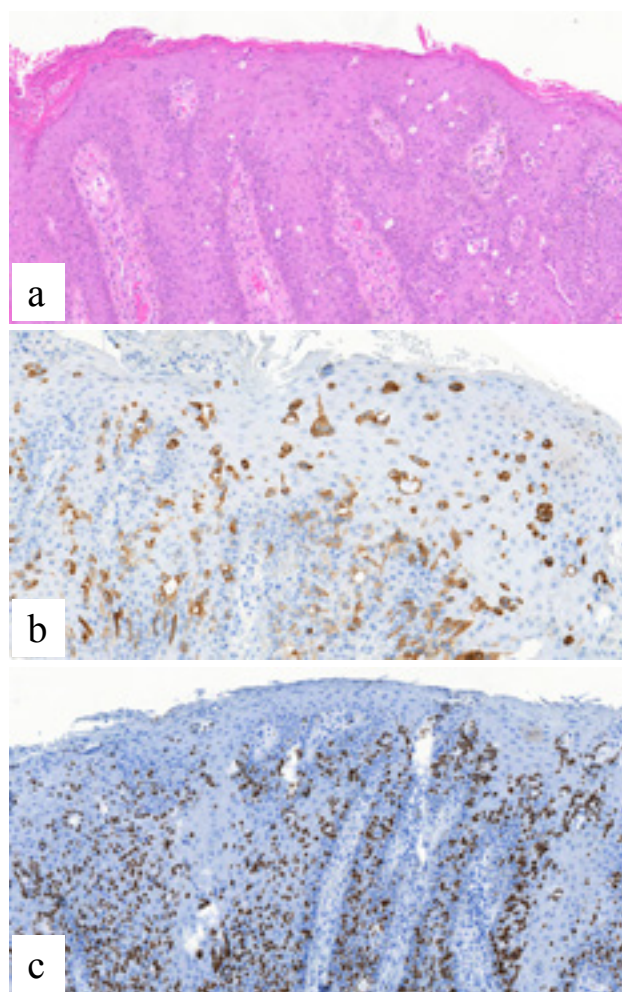
A malignus daganatok közül potenciális differenciál diagnosztikai problémát a szeméremtest intraepithelialis neoplasiája (VIN), ezen belül in situ carcinomája (VIN3) jelenthet, amely általában CK7 negatív, de mivel közöltek CK7 pozitív esetet is, emiatt célszerű kiegészíteni a vizsgálatot Ber-Ep-4 reakcióval, amely az EMPD-ban expresszálódik, a VIN-ban nem. További segítség lehet a p16 reakció, amely az EMPD-ban negatív (2, 23, 24, 25).

A másik fontos kizárandó tumor a melanoma, annak felismerésén terjedő és ritkább ún. fészkés variánsa, amely utánozhatja az EMPD pigmentált, s a klasszikus megjelenési formától eltérő fészkés változatát, ahogy azt esetünk is demonstrálja. Az elkülönítés melanocytá eredetét alátámasztó markerek, így Melan-A, HMB45, S100, vagy Sox10 reakció használatával lehetséges, amelyekkel az EMPD konzisztensen negatív. A malignus bőrdaganatok közül pagetoid terjedés megfigyelhető még sebaceus carcinomában és Merkel-sejtes carcinomában, de ezek anogenitális területen való előfordulása igen ritka (3. táblázat) (2).

A bőrfüggelékek patológiájára fókuszáló könyvekben felsorolt nem neoplastikus elváltozások legfeljebb mikroszkóposan kelhetnek differenciál diagnosztikai problémát, a klinikai kép ismeretében rendszerint könnyen kizárhatók (2, 26). Ez felhívja a figyelmet a szövettani vizsgálatkérés során a releváns klinikai információk közlésének fontosságára.

A fent részletezett elváltozások kizárása mellett igen fontos, a beteg további sorsát meghatározó lépés a primer és a secunder EMPD elkülönítése. Utóbbi háttérben álló leggyakrabban előforduló belszeri daganatok a gastrointestinalis traktus, főleg a distalis colon, a rectum és az urogenitális rendszer, ezen belül a húgyhólyag és a prosztata tumorai, amelyekkel kapcsolatos incidenciája 5-30% közötti (2).

Bizonyos morfológiai jelek utalhatnak a háttérben rejtőző primer daganatra, így például az ún. piszkos necrosisok jelenléte colorectalis eredetét valószínűsít. A diagnózist a cytokeratin 20 (CK20) és a CDX2 transzkripciós faktor ko-expressziójának kimutatásával lehet megerősíteni (6. a, b, c ábra). A CDX2 szerepét a diagnózisban aláhúzza az a tény, hogy ritkán anorectalis eredetű carcinoma esetén CK20 negativitás előfordulhat CK7 pozitivitás mel-



6. a, b, c ábra

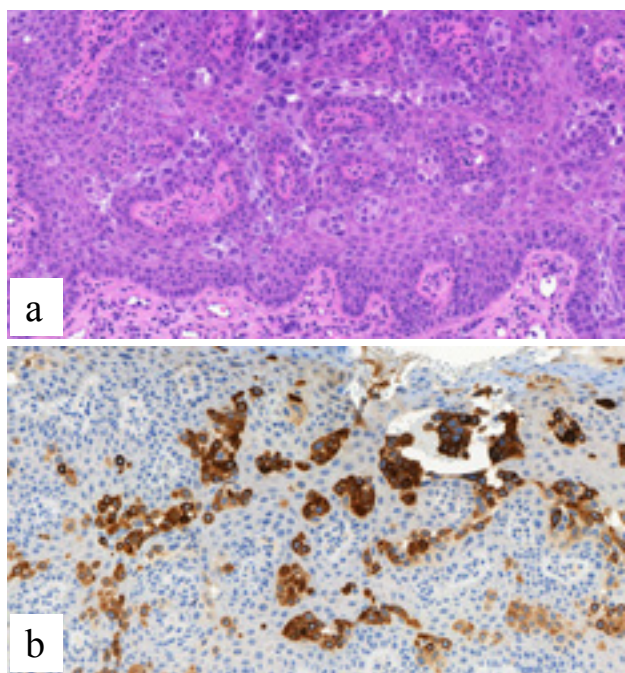
- a: Secunder EMPD anorectalis adenocarcinoma talaján, perianális bőrben. A hámsejtek között elvegyülő, alig észrevehető, mirigyszerű képződményeket is formáló pagetoid terjedést mutató atypusos sejtproliferáció. HE festés, 15x
b: A barna színben feltüntetett daganatsejtek cytoplasmájában erős CK20 pozitivitás látható, az epidermis negatív. CK20 reakció, 20x
c: A tumorsejtekben CDX2 nuclearis jelölődés észlelhető, a normál hám negatív. CDX2 reakció, 15x

lett (27, 28, 29, 30, 31). Urothelialis carcinoma uroplakin III immunhisztokémiai reakció elvégzésével igazolható (7. a, b ábra) (32). prosztaták diagnózisának felállítására prosztata specifikus antigén (PSA) és prosztata specifikus savanyú foszfatáz kombinációjának alkalmazásával lehetséges. Ugyanakkor egy közleményben a PSA pozitív esetek több mint felében nem lehetett kimutatni tumort a háttérben (33), amely óvatosságra int az eredmények interpretációja során, egyúttal felhívja a figyelmet a klinikai kontextus szem előtt tartására.

A primer EMPD kapcsán a leletben rögzíteni kell, hogy a hámról korlátozó in situ carcinomáról van-e szó, vagy mikroinvazív/invazív-e a tumor. Mikroinvázió esetén a dermalis Paget sejtek bazális membrántól mért távolsága nem haladja meg az egy mm-t, míg annál távolabb elhelyezkedő daganatsejtek esetén invazív daganatról beszélünk (2).

Míg in situ folyamat esetén nincs szükség sentinel nyirokcsomó biopsziára (SLNB)-amely gold standard vizsgálat a szubklinikai nyirokcsomó metasztázisok kimutatására számos rosszindulatú daganatban, így például melanómában és emlőrákban-, megfigyeléses vizsgálatok kimutatták az SLNB szerepét inváziót mutató EMPD esetén (34, 35, 36).

Faisel és munkatársai nemrég megjelent közleményükben átfogó szisztematikus irodalmi áttekintést végeztek, hogy jobban feltárják a SLNB szerepét EMPD-ban. En-



7. a, b ábra

a: Secunder EMPD húgyhólyag urothelialis carcinoma talaján, penis bőrén. A hám különböző rétegeiben fészkekben és egyesével, ascendálva megjelenő, hyperchrom festődésű magokkal bíró daganatsejtek láthatók. HE festés, 20x. (Dr. Semjén Dávid szívességéből)

b: A daganatsejtek cytoplasmájában uroplakin III pozitivitás látható, a hám negatív. Uroplakin III reakció, 25x. (Dr. Semjén Dávid szívességéből)

nek során 366 esetet tartalmazó 28 közleményt vettek be a vizsgálatukba. Eredményeik szerint az invazivitás mértéke határozott összefüggést mutat a betegség kedvezőtlen kimenetelével, beleértve a nyirokcsomó-, és távoli metasztázis meglétét és a betegség-specifikus halálozást. A SLNB elvégzését hasznos modalitásnak találták az invazív betegség szubklinikai nyirokcsomó metasztázisainak szűrésére, mely így segítséget nyújthat a klinikai kezelés tervezésében (36).

A daganat komplett eltávolítását nagyban nehezíti, hogy a legtöbb esetben az elváltozás a makroszkópos határain túlterjed. További nehézség, hogy a tumoron belül előfordulnak daganatmentes területek (skip area), amelyek nagysága elérheti akár az egy cm-t is (2, 26, 37). A patológiai vizsgálatnak ezáltal fontos részét képezi a resectios szélek érintettségének meghatározása is, amely egyúttal prognosztikai értékkel bír.

Az EMPD-vel kapcsolatos molekuláris biológiai vizsgálatok ritkák. Az Xcent-q21 és 19 kromoszómák amplifikációja és a 10q24-qter vesztés a leggyakoribb kimutatható eltérés az összehasonlító genom hibridizációt alkalmazó vizsgálatban (38). A Her2/neu génamplifikáció eredményei ellentmondásosak, az arány 7%-43% között mozog (39, 40). Az EMPD rutin diagnosztikájában a molekuláris patológiai vizsgálatoknak egyelőre nincs szerepe.

Az elsődleges EMPD-vel kapcsolatos adatok általában azt mutatják, hogy a prognózis, különösen a nem rekurráló esetekben jó, a halálozási arány nem különbözik jelentősen az általános populációétól. Az indolens lefolyás annak köszönhető, hogy a tumor hosszú időn át az epidermisre és a bőrfüggelékek hámjára korlátozódik, s így metasztázist sem ad (2, 26). A betegség rekurrencia hajlama azonban nagy, aránya 12% és 58% között mozog, átlagosan 32% és 33% közötti (41, 14). Ritkán, hosszú idő elteltével a daganat betörhet a dermisbe, s ekkor képes regionális nyirokcsomó áttétet adni. A halált okozó előrehaladott metasztatikus betegség mindazonáltal irodalmi ritkaságnak számít (42). A csiklóérintettséggel járó eseteknél viszont nagyobb mértékű a betegség általi halálozás. Amíg a kiújulásra való nagyfokú hajlamot egyesek az érintett sebészi széllal hozták kapcsolatba, addig más tanulmányok nem találtak összefüggést a resectios szél állapota és a rekurrencia között (43). A kiújulás kockázatát növelő rizikófaktorok között szerepel a multicentrikus eredet, a közbeiktatott daganatmentes területek jelenléte, a dermalis invázió és a lymphovascularis terjedés (14, 44). Érdekes megfigyelés az epidermalis acantholyis és a rekurrencia közötti kapcsolat kimutatása (14). Egy immunhisztokémiai vizsgálattal végzett tanulmány a Her2/neu pozitivitás és a rekurrencia, illetve az agresszívabb viselkedés közötti összefüggésre hívta fel a figyelmet (45). A kedvezőtlen prognózissal, illetve az invázióval az ugyancsak immunhisztokémiai módszerrel detektálható intraepidermalis komponens fokozott p53 expressioja, és az E-cadherin vesztés is korrelál (46, 47). A secunder EMPD prognózisát a háttérben lévő belszeri tumor határozza meg.

Az EMPD kezelésére vonatkozó konszenzuson alapuló irányelv két éve jelent meg. Ennek értelmében az intraepidermalis EMPD esetében sebészeti és nem sebészeti

kezelések is alkalmazhatók a beteg állapotától és a tumor jellemzőitől függően, bár a gyógyulási arányt tekintve a sebészeti megközelítés előnyösebb. Invazív EMPD esetén ugyanakkor sebészeti eljárás ajánlott, két cm-es biztonsági zóna alkalmazásával. A nem rezekábilis intraepidermalis EMPD-ben szenvedő betegeknél, vagy akiknél kontraindikált a műtét, nem sebészeti kezelések jönnek szóba, mint például a sugárterápia, imiquimod, fotodinámiai kezelés, vagy a szén-dioxid lézertérápia. A távoli metasztatikus betegség kemoterápiával kezelhető. A rekurrencia monitorozására legalább az első öt évben szoros nyomon követés javasolt (48). A secunder EMPD diagnózisa esetén legfontosabb teendő az addig ismeretlen primer tumor irányában végzett további kivizsgálás kezdeményezése.

Összefoglalás

Összefoglalva, bár az EMPD ritka betegség, s leggyakoribb lokalizációja miatt elsősorban a nőgyógyászati gyakorlatban fordul elő, dermatosisokkal átfedő klinikai megjelenése miatt bőrgyógyász is találkozhat vele. A pontos diagnózist a mielőbb elvégzett biopszia biztosítja, amely segít a nem egységes kórkép hátterének feltárásában, egyúttal meghatározza a további teendőket a beteg sikeres gyógyításának érdekében.

IRODALOM

1. *Wilkinson, EJ., Brown, HM.:* Vulvar Paget Disease of Urothelial Origin: A Report of Three Cases and a Proposed Classification of Vulvar Paget Disease. *Hum Pathol.* (2002) 33(5), 549–554. DOI: 10.1053/hupa.2002.124788
2. *Kazakov, DV.:* Extramammary Paget's disease. In: Kazakov DV, Michal, M, Kacerovska, D, Mckee PH (Eds.): *Cutaneous Adnexal Tumors (470–487)*. Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins (2012).
3. *Crocker, HR.:* Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans Pathol Soc Lond.* (1889) 40, 187–191.
4. *Dubreuilh, W.:* Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol.* (1901) 13(11), 407–413. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1901.tb16346.x
5. *Lloyd, J., Flanagan, AM.:* Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol.* (2000) 53(10), 742–749. DOI: 10.1136/jcp.53.10.742
6. *Kanitakis, J.:* Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) 21(5), 581–590. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02154.x
7. *Regauer, S.:* Extramammary Paget's disease—a proliferation of adnexal origin? *Histopathology* (2006) 48(6), 723–729. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02405.x
8. *Abbott, JJ., Ahmed, I.:* Adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* (2006) 28(2), 127–133. DOI: 10.1097/01.dad.0000171601.25315.2b
9. *Lloyd, J., Evans, DJ., Flanagan, AM.:* Extension of extramammary Paget disease of the vulva to the cervix. *J Clin Pathol.* (1999) 52(7), 538–540. DOI: 10.1136/jcp.52.7.538
10. *Mahdi, H., Thrall, M., Agoff, N. és mtsai.:* Pagetoid adenocarcinoma in situ of the cervix with pagetoid spread into the vagina. *Obstet Gynecol.* (2011) 118(2 Pt. 2), 461–463. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182164af8
11. *van der Putte, SC.:* Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Int J Gynecol Pathol.* (1994) 13(2), 150–160. DOI: 10.1097/00004347-199404000-00009
12. *Willman, J., Golitz, L., Fitzpatrick, J.:* Vulvar clear cells of Tokier. *Am J Dermatopathol.* (2005) 27(3), 185–188. DOI: 10.1097/01.dad.0000158291.20440.13
13. *van der Linden, M., Meeuwis, KAP., Bulten, J. és mtsai.:* Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol.* (2016) 101, 60–74. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.008
14. *Shaco-Levy, R., Bean, SM., Vollmer, RT. és mtsai.:* Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol.* (2010) 29(1), 69–78. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181b1cc5e
15. *Siesling, S., Elferink, MAG., van Dijk, JAAM. és mtsai.:* Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* (2007) 33(8), 951–955. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.11.028
16. *Inui, S., Fukuhara, S., Asada, H. és mtsai.:* Double involvement of extramammary Paget's disease in the genitalia and axilla. *J Dermatol.* (2000) 27(6), 409–412. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02194.x
17. *Miyakawa, T., Togawa, Y., Matushima, H. és mtsai.:* Squamous metaplasia of Paget's disease. *Clin Exp Dermatol.* (2004) 29(1), 71–73. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01425.x
18. *Chen, YH., Wong, TW., Lee, JY.:* Depigmented genital extramammary Paget's disease: a possible histogenetic link to Tokier's clear cells and clear cell papulosis. *J Cutan Pathol.* (2001) 28(2), 105–108. DOI: 10.1034/j.1600-0560.2001.280208.x
19. *Delport, ES.:* Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol.* (2013) 54(1), 9–21. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2012.00898.x
20. *Lau, J., Kohler, S.:* Keratin profile of intraepidermal cells in Paget's disease, extramammary Paget's disease, and pagetoid squamous cell carcinoma in situ. *J Cutan Pathol.* (2003) 30(7), 449–454. DOI: 10.1034/j.1600-0560.2003.00096.x
21. *Nowak, MA., Guerriere-Kovach, P., Pathan, A. és mtsai.:* Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med.* (1998) 122(12), 1077–1081.
22. *Diaz de Leon, E., Carcangiu, ML., Prieto, VG. és mtsai.:* Extramammary paget disease is characterized by the consistent lack of estrogen and progesterone receptors but frequently expresses androgen receptor. *Am J Clin Pathol.* (2000) 113(4), 572–575. DOI: 10.1309/P756-XXCB-TV71-U4XV
23. *Armes, JE., Lourie, R., Bowlay, G. és mtsai.:* Pagetoid squamous cell carcinoma in situ of the vulva: comparison with extramammary paget disease and nonpagetoid squamous cell neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* (2008) 27(1), 118–124. DOI: 10.1097/pgp.0b013e318142acff0
24. *Williamson, JD., Colome, MI., Sahin, A. és mtsai.:* Pagetoid Bowen disease: a report of 2 cases that express cytokeratin 7. *Arch Pathol Lab Med.* (2000) 124(3), 427–430. DOI: 10.5858/2000-124-0427-PBDARO
25. *Sellheyer, K., Krahl, D.:* Ber-EP4 enhances the differential diagnostic accuracy of cytokeratin 7 in pagetoid cutaneous neoplasms. *J Cutan Pathol.* (2008) 35(4), 366–372. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2007.00814.x
26. *Requena, L.:* Extramammary Paget's disease. In: Requena L, Sangüeza O (Eds.): *Cutaneous Adnexal Neoplasms (353–387)*. Springer International Publishing. (2017)
27. *Goldblum, JR., Hart, WR.:* Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* (1998) 22(2), 170–179. DOI: 10.1097/00000478-199802000-00004
28. *De Nisi, MC., D'Amuri, A., Toscano, M. és mtsai.:* Usefulness of CDX2 in the diagnosis of extramammary Paget disease associated with malignancies of intestinal type. *Br J Dermatol.* (2005) 153(3), 677–679. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06798.x
29. *Ohnishi, T., Watanabe, S.:* The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Pa-

- get's disease. *Br J Dermatol.* (2000) *142*(2), 243–247. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03291.x
30. Perrotto, J., Abbott, J.J., Ceilley, R.I. és mtsai.: The role of immunohistochemistry in discriminating primary from secondary extramammary Paget disease. *Am J Dermatopathol.* (2010) *32*(2), 137–143. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181b71481
 31. Zhang, P.J., Shah, M., Spiegel, G.W. és mtsai.: Cytokeratin 7 immunoreactivity in rectal adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* (2003) *11*(4), 306–310. DOI: 10.1097/00129039-200312000-00005
 32. Brown, H.M., Wilkinson, E.J.: Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urotelial carcinoma. *Hum Pathol.* (2002) *33*(5), 545–548. DOI: 10.1053/hupa.2002.124787
 33. Inoguchi, N., Matsumura, Y., Kanazawa, N. és mtsai.: Expression of prostate-specific antigen and androgen receptor in extramammary Paget's disease and carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* (2007) *32*(1), 91–94. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02304.x
 34. Fujisawa, Y., Yoshino, K., Kiyohara, Y. és mtsai.: The role of sentinel lymph node biopsy in the management of invasive extramammary Paget's disease: multi-center, retrospective study of 151 patients. *J Dermatol Sci.* (2015) *79*(1), 38–42. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.014
 35. Ogata, D., Kiyohara, Y., Yoshikawa, S. és mtsai.: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for prognostic prediction in extramammary Paget's disease. *Eur J Dermatol.* (2016) *26*(3), 254–259. DOI: 10.1684/ejd.2016.2744
 36. Faisel, L., Swanson, A., Sheridan, C. és mtsai.: The role of sentinel lymph node biopsy in extramammary paget disease: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* (2023) *315*(9), 2513–2518. DOI: 10.1007/s00403-023-02649-8
 37. Adamsons, K Jr., Reisfield, D.: Observations on intradermal migration of Paget cells. *Am J Obstet Gynecol.* (1964) *15*:90, 1274–1280. DOI: 10.1016/0002-9378(64)90848-8
 38. Lee, M.W., Jee, K.J., Gong, G.Y. és mtsai.: Comparative genomic hybridization in extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol.* (2005) *153*(2), 290–294. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06589.x
 39. Bianco, M.K., Vasef, M.A.: HER-2 gene amplification in Paget disease of the nipple and extramammary site: a chromogenic in situ hybridization study. *Diagn Mol Pathol.* (2006) *15*(3), 131–135. DOI: 10.1097/01.pdm.0000213456.30151.5b
 40. Tanskanen, M., Jahkola, T., Asko-Seljavaara, S. és mtsai.: HER2 oncogene amplification in extramammary Paget's disease. *Histopathology* (2003) *42*(6), 575–579. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01648.x
 41. Fanning, J., Lambert, H.C., Hale, T.M. és mtsai.: Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol.* (1999) *180*(1 Pt 1), 24–27. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70143-2
 42. Pascual, J.C., Perez-Ramos, M., Devesa, J.P. és mtsai.: Extramammary Paget's disease of the groin with underlying carcinoma and fatal outcome. *Clin Exp Dermatol.* (2008) *33*(5), 595–598. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02731.x
 43. Parker, L.P., Parker, J.R., Bodurka-Bevers, D. és mtsai.: Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol.* (2000) *77*(1), 183–189. DOI: 10.1006/gyno.2000.5741
 44. Choi, Y.D., Cho, N.H., Park, Y.S. és mtsai.: Lymphovascular and marginal invasion as useful prognostic indicators and the role of c-erbB-2 in patients with male extramammary Paget's disease: a study of 31 patients. *J Urol.* (2005) *174*(2), 561–565. DOI: 10.1097/01.ju.0000165148.16655.7c
 45. Plaza, J.A., Torres-Cabala, C., Ivan, D. és mtsai.: HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol.* (2009) *36*(7), 729–733. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2008.01148.x
 46. Zhang, C., Zhang, P., Sung, C.J. és mtsai.: Overexpression of p53 is correlated with stromal invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Hum Pathol.* (2003) *34*(9), 880–885. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00289-2
 47. Ellis, P.E., Cano, S.D., Fear, M. és mtsai.: Reduced E-cadherin expression correlates with disease progression in Paget's disease of the vulva but not Paget's disease of the breast. *Mod Pathol.* (2008) *21*(10), 1192–1199. DOI: 10.1038/modpathol.2008.50
 48. Kibbi, N., Owen, J.L., Worley, B. és mtsai.: Evidence-based clinical practice guidelines for extramammary Paget disease. *JAMA Oncol.* (2022) *8*(4), 618–628. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.7148

Érkezett: 2024.07.02.

Közlésre elfogadva: 2024.08.05.

A bőrpáthologia szerepe a szokatlan és súlyos bőrfertőzésekben

The role of dermatopathology in unusual and severe cutaneous infections

VARGA ERIKA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹, CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.^{1,6}, SZOLNOKY GYŐZŐ DR.¹, ZOLTÁN ZSÓFIA DR.¹, NAGY BOGLÁRKA DR.¹, HONFI VIVIEN DR.¹, MANCZINGER MÁTÉ DR.¹, TAJTI ZSANETT DR.¹, KUI RÓBERT DR.¹, TERHES GABRIELLA DR.², JUHÁSZ HAJNALKA DR.², VIROK DEZSŐ DR.², PIUKOVICS KLÁRA DR.³, ADAMKOVICH NÓRA DR.³, KÁRPÁTI KRISZTINA DR.³, HAJDÚ EDIT DR.⁴, PÓSFAI BOGLÁRKA DR.⁵, DÓSA SÁNDOR DR.⁵, KEMÉNY LAJOS DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹

Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹, Szegedi Tudományegyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet², Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinika Hematológiai Centrum³ és Infektológiai Osztály⁴, Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézet⁵, Szegedi Tudományegyetem Egészségtudományi és Szociális Képzési Kar⁶, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A súlyos bőrgyógyászati fertőzések diagnózisa legtöbb esetben nem a pathologus feladata, de ritkán előfordul, hogy a pathológiai diagnózis alapján lehet megkezdeni a célzott, akár életmentő kezelést. Szokatlan fertőzést jelent, ha az az adott éghajlati körülmények között ritkán fordul elő, vagy ha a kórokozóra nem jellemző, hogy humán megbetegedést okoz, vagy mert kifejezetten ritka betegségről van szó. Súlyos, generalizált bőrtüneteket okozó betegség esetén, amikor felmerül a fertőzés is, a bőrbioptia könnyen elvégezhető, és a gyors, pontos, „ágy melletti” szövettani diagnózis életmentő lehet. A szerzők a közleményben ilyen ritka, bőrpáthologus által diagnosztizált fertőző betegségeket ismertetnek.

SUMMARY

The diagnosis of severe dermatological infections is usually not the pathologist's task, but sometimes the pathological diagnosis enables the beginning of the targeted or even life-saving therapy. An infectious disease is considered unusual when it is rare in the given climate or the causative agent normally not cause human illness, or when the disease itself is very rare. In the case of an uncommon disease with generalized skin symptoms and possibility of infectious origin skin biopsy is easily feasible, and the relatively quick and precise „bed-side” histological diagnosis could be life-saving. Authors present such rare infectious diseases diagnosed by dermatopathologist.

Kulcsszavak:

**bőrpáthologia – bőrfertőzés –
ritka, súlyos diagnózis**

Key words:

**dermatopathology – skin infection –
rare, severe diagnosis**

Dr. Varga Erika: 0000-0002-2501-2011
Dr. Csoma Zsanett Renáta: 0000-0003-0376-9061
Dr. Szolnok Győző: 0000-0002-5391-4426
Dr. Manczinger Máté: 0000-0003-0831-9617
Dr. Kui Róbert: 0000-0002-9448-4573
Dr. Kemény Lajos: 0000-0002-2119-9501
Dr. Gyulai Rolland: 0000-0002-3286-8846
Dr. Terhes Gabriella: 0000-0002-7301-9672
Dr. Juhász Hajnalka: 0000-0001-7201-4071
Dr. Piukovics Klára: 0000-0003-4480-3131
Dr. Hajdú Edit: 0000-0002-2309-3532

Rövidítésjegyzék:

HSV1/2: herpes simplex vírus ½
CMV: cytomegalovírus
B-CLL: B-sejtes chronicus lymphoid leukaemia
G-CSF: granulocytá-kolónia stimuláló faktor
PAS: perjódsav-Schiff
(q)PCR: (quantitative) polimerase chain reaction
NSAID: non-steroid antiinflammatory drug
DNS: dezoxiribonukleinsav
ITS: internal transcribed spacer
CD: cluster of differentiation

A súlyos bőrgyógyászati fertőzések diagnózisa legtöbb esetben nem a pathologus feladata. Bár sok esetben a szövettani minta információt ad jelenlévő fertőzésről, vagy alátámasztja a klinikai gyanút, de ritka, hogy a pathologus találja meg magát a kórképet okozó fertőzést. Ezeken az eseteken belül is csak alkalmanként fordul elő, hogy a pathologiai diagnózis alapján lehet megkezdeni az akár életmentő, célzott kezelést.

Ilyen eset leginkább akkor fordul elő, ha valamilyen különleges kórokozó kiváltotta betegséggel állunk szemben. Egy fertőzés lehet szokatlan amiatt, hogy az adott éghajlati körülmények között ritkán fordul elő, vagy ritka, hogy a kórokozó humán megbetegedést okoz, vagy mert kifejezetten ritka betegségről van szó (1).

Szokatlan, súlyos generalizált, bőrtüneteket okozó betegség esetén, amikor differenciál diagnosztikailag felmerül fertőzés is, a bőrbioptia könnyen elvégezhető, és az egyéb diagnosztikus módszerekhez viszonyítva gyorsan eredményhez vezethet. Ilyen esetekben a gyors és pontos, csaknem „ágy melletti” szövettani diagnózis életmentő lehet.

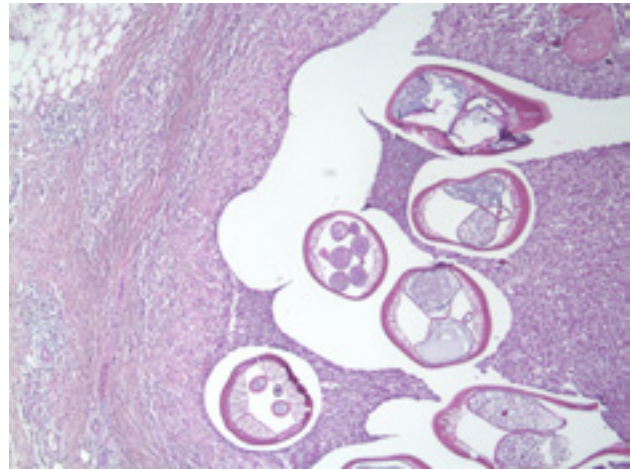
Esetismertetések

Dirofilariosis

27 éves nőbeteg bal alkarján kialakult subcutan, 12 mm-es csomó miatt fordult bőrgyógyászhoz. Klinikailag valamilyen jóindulatú bőrtumor lehetősége merült fel, és excisio történt. Makroszkóposan sárgás bennéku tömlő látszott. A szövettani vizsgálat a subcutisban *Dirofilaria repens*nek megfelelő parazita elemeket igazolt eosinophil granulocytákat tartalmazó kifejezett gyulladás kíséretében (1. ábra).

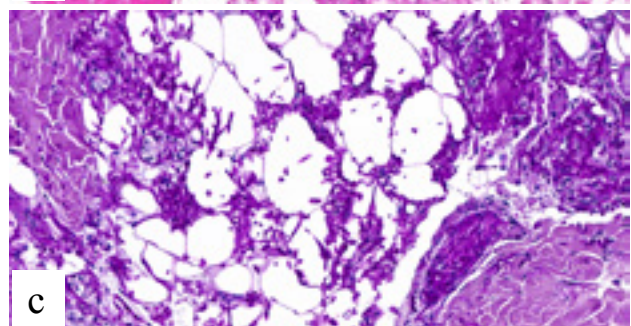
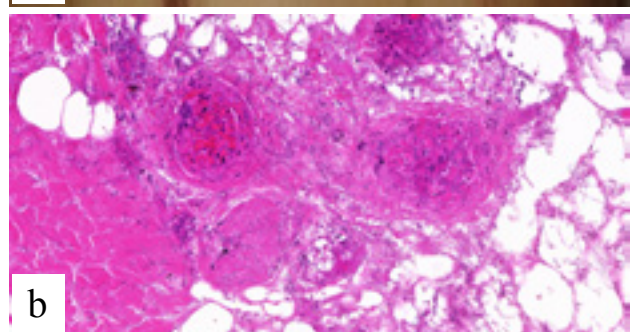
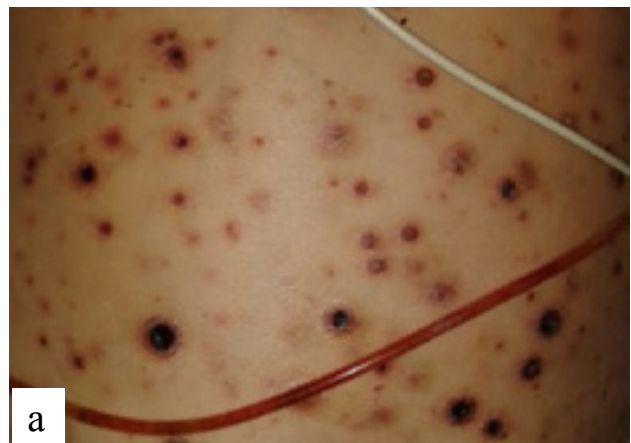
Szisztémás gombafertőzés

5 éves leánygyermeknél akut myeloid leukaemia relapsusa miatt indult kezelés. Két héttel korábban kapott kemoterápiát, majd pancytopenia alakult ki. Egy hete jelentkeztek testszerte bőrtünetei papulák, vesiculák, plakkok formájában, melyek kezdetben viszkettek. Emellett emelkedett CRP, lázas állapot alakult ki, a beteg septicus állapot és légzészavar miatt intenzív osztályos kezelést igényelt. Az elvégzett vizsgálatokkal akut varicella, HSV1/2, CMV fertőzést nem igazoltak. A beteg állapota a kombinált antimikrobás terápia (vancomycin, meropenem, clindamycin, acyclovir, voriconazol) ellenére progrediált. Klinikailag infekció mellett leukaemia cutis lehetősége is felmerült, ezért a bőrből punch biopsia történt. A szövettani vizsgálat a bőrrészlet teljes vastagságában az irhában és a subcutisban, részben erek lumenében nagy mennyiségű gombafonal jelenlétét igazolta az erek falában necrosis-sal, lumenükben a kórokozó mellett thrombusképződéssel. A szöveti kép haematogén terjedésű szisztémás gombafertőzésnek felelt meg. Bár a gomba azonosítása a szövettani minta alapján sokszor nem pontos vagy lehetséges, aspergillosis, esetleg fusariosis merült fel. A szövettani vizsgálat gyors eredménye biztosította a diagnózist. A bőrtünetek a kombinált antimycotikus kezelés mellett átmeneti javulást követően ismét recidiváltak, majd a tüdőben okozott ugyancsak gombás eredetű, diffúz eltérések és egy fulmináns sepsis következtében a gyermek exitált (2. a, b, c ábra).



1. ábra

Dirofilaria repens átmetszetei és a kísérő gyulladás a bőrben (HE)

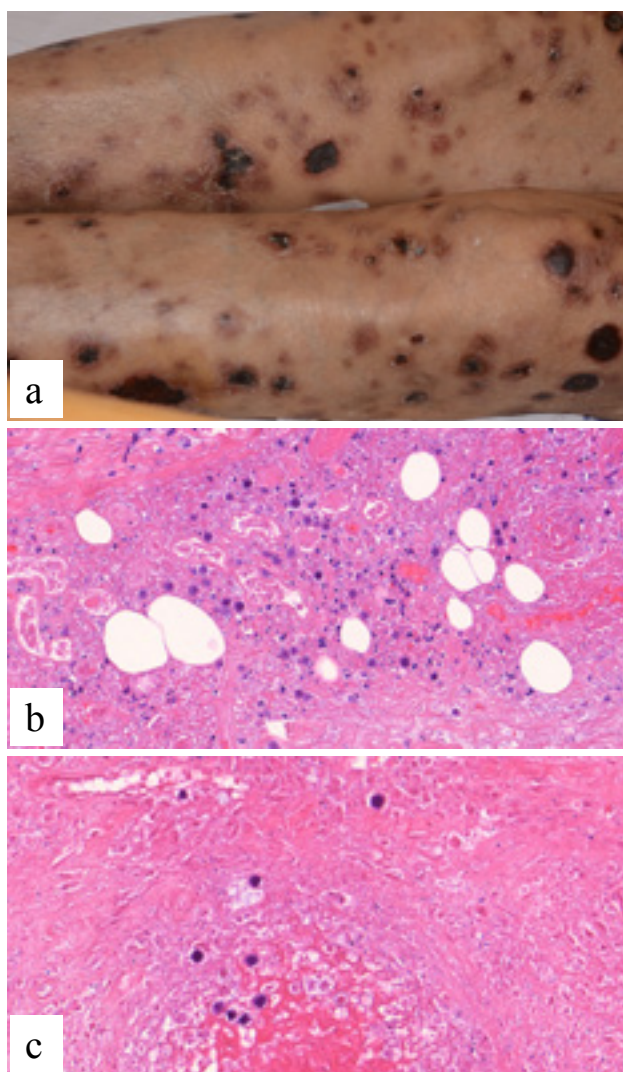


2. a, b, c ábra

Disszeminiált bőrtünetek (a). Számtalan gombafonal a subcutan zsírszövetben és az erekben thrombosissal (b: HE, c: PASD)

Acanthamoeba fertőzés

A 69 éves nőbeteg anamnézisében Sjögren syndroma mellett 2 éve ibrutinibbel kezelt, egyensúlyban lévő B-CLL és terápiát nem igénylő myeloma multiplex szerepelt. Egy hónapja fennálló, kiterjedt, necrotizáló bőrtünetei miatt történt először többszörös konzíliuma, majd hospitalizációja klinikánkon. Tünetei a homlok-kialakult csomóval, majd fekélyel kezdődtek, és fokozatosan progrediáltak. Kezdetben vasculitis merült fel, de kezelés mellett csak átmeneti, mérsékelt javulás mutatkozott, amit újabb progresszió követett. Testszerte mély lividvörös csomók és számtalan necroticus alapú, nagyrészt varral fedett kerek vagy ovális fekély alakult ki. A beteg múltó jellegű beszédzavar miatt először belgyógyászati osztályra került, ahol a laboratóriumi eredmények és a klinikai tünetek alapján Sweet syndroma (acut lázas neutrophil dermatosis) és sepsishez társuló Sweet syndroma-szerű állapot és/vagy vírusos eredet (leginkább herpesvírus család okozta) merült fel. Az ibrutinib kezelést leállították, kombinált antibiotikus



3. a, b, c ábra

Acanthamoeba fertőzés klinikai tünetei: necroticus, varral fedett ulcusok, targetoid foltok és plakkok (a).

A HE metszeten a necroticus szövetében az *Acanthamoeba* elhalt és cystás formái (b, c)

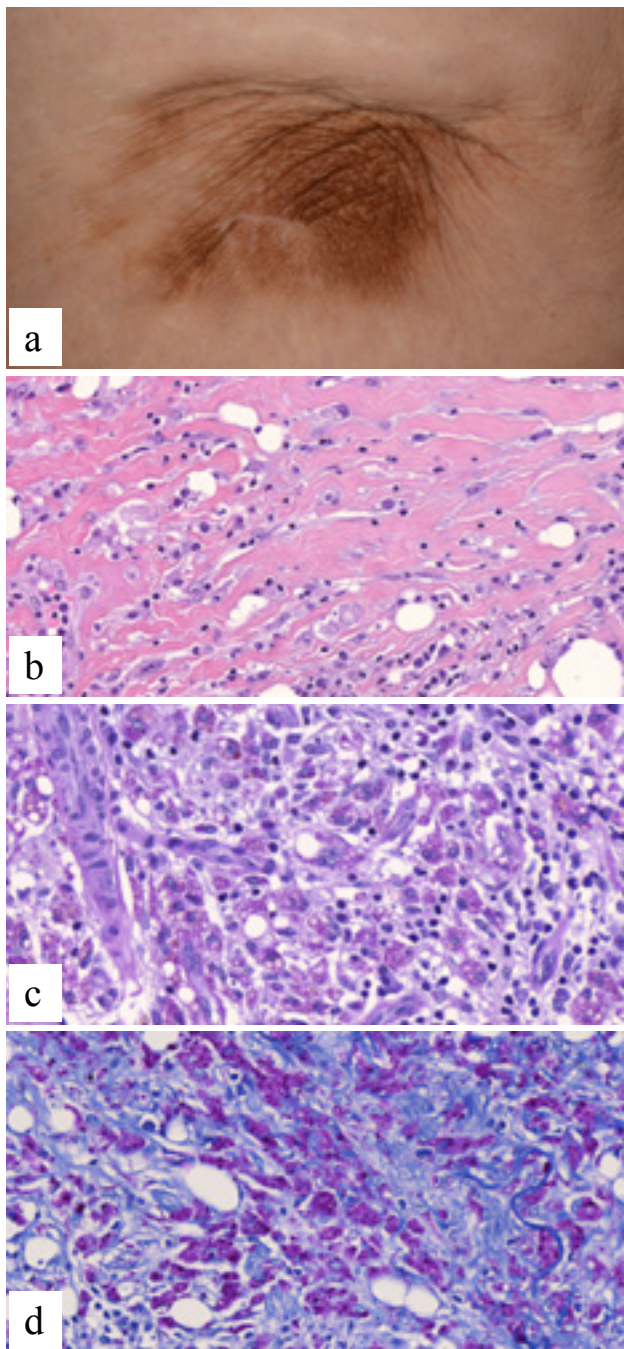
és antimycoticus kezelés indult a haematológiai alapbetegség miatt szükséges kiegészítő kezelésekkel (neutropenia miatt G-CSF, anemizálódás miatt időnként transzfúziók). Vírusfertőzés ekkor nem igazolódott, viszont a torokból *Stenotrophomonas maltophilia* (kolonizáció), a vizeletből pedig *Enterococcus faecalis* és *Enterococcus faecium* tenyésztett, melyek miatt célzott terápiát kapott. A beteg bőréből két helyről biopsia történt. Ezekben változó mértékű, de összességében kiterjedt necrosis látszott a bőr csaknem teljes szélességében, a még megtartott területeken pedig kifejezett leukocytoclasist mutató, perivascularis gyulladás jött létre érfalnecrosissal, helyenként thrombusképződéssel és számos histiocytar-mononuclearis sejttalakkal. Bár kezdetben felmerült a pityriasis lichenoides acuta lehetősége, a szöveti és klinikai kép sem volt erre teljesen típusos. Emellett a HE metszeteken, majd az elkészült speciális festéseken és immunhisztokémiai metszeteken is feltűnt mind a lobos erek körül, mind a teljesen necroticus szövetrészekben számos, helyenként vastag membránnal bíró, részben tokosnak tűnő mononuclearis sejttalakk jelenléte, melyek emésztett PAS reakcióval pozitívnak bizonyultak és bennük Gram-pozitív szemcsézetttség mutatkozott. Ezek alapján elsősorban *Acanthamoeba* sp, másodsorban mycoticus folyamat vagy féregfertőzés (coccidioidomycosis vagy strongyloidiasis) lehetősége merült fel (3. a, b, c ábra).

A szövettani eredmény alapján sürgősséggel célzott mikrobiológiai vizsgálat történt, és acanthamoeba PCR pozitívítás igazolódott (a szekvenálás a továbbiakban T4 genotípust talált). Az eredmények birtokában infektológus konzílium segítségével azonnal megkezdtek a célzott kombinált terápiát (Ambisome®: liposomal amphoterycin-B, albendazol, trimetoprim-sulfametoxazol). A kezelés hatására átmeneti jelentős javulás következett be, de 2 hónap után a továbbra is fennálló neutropenia és az ismételt szövettani vizsgálatl is igazolt perzisztáló acanthamoeba fertőzés mellett betegnél herpesvírus infekció is kialakult, majd újabb sepsis következtében exitált.

Sporobolomyces coprosmae gomba fertőzés

A 68 éves nőbeteg a háton és a gluteuson kialakult kifejezetten fájdalmas, mély csomós tünetei miatt küldték klinikánkra. Kórelőzményében Hodgkin lymphoma szerepelt, mely miatt kemoterápiás kezelésben részesült. A tünetek megjelenése előtt egy alkalommal hosszas fekvéssel járó kollaptiform rosszulléte zajlott, amikor az érintett területeket elhúzódó nyomás érte. A fokozatosan kialakuló csomók olyan fájdalmasak voltak, hogy a beteg kábító fájdalomcsillapító tapasz és NSAID kezelést igényelt. A klinikai kép alapján panniculitis, illetve a lymphoma zsírszöveti infiltrációjának lehetősége merült fel.

Többszörös szövettani vizsgálat során az irhában és a subcutisban kifejezett fibrosis mellett nagy góciókban necrosist vagy caseatiót nem tartalmazó granulomatosus gyulladást látszott, mely számos szemcsés, halvány eosinophil cytoplasmájú, kerekded képletet tartalmazó macrophagot és sok idegentest-, valamint Langhans-típusú óriássejtet tartalmazott. Emésztett PAS reakcióval a szemcsézetttség pozitívnak bizonyult, a kerekded képleteknek csak a külső kontúrja jelölődött, Ziehl-Neelsen festéssel ugyanakkor mindkettő erősen festődött. A morfológia és a festődés alapján elsősorban mycoticus eredet, esetleg histoplasmosis lehetősége merült fel (4. a, b, c, d ábra).



4. a, b, c, d ábra

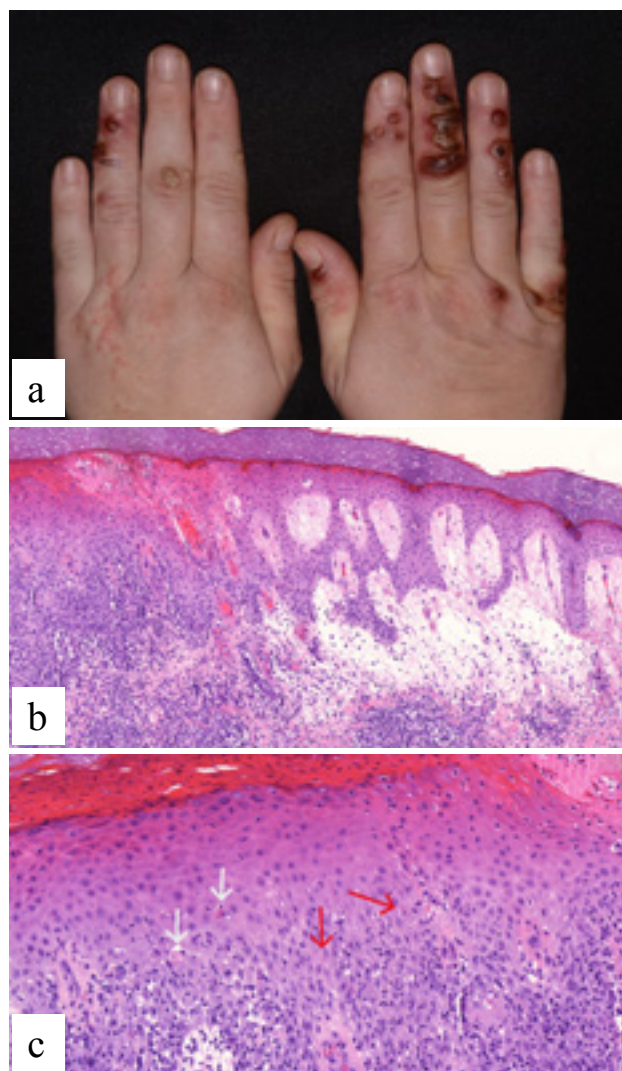
Fájdalmas, mély hyperpigmentált, behúzódtott csomó a glutealis területen (a). A subcutisban a granulomatous gyulladásban lévő habos plazmájú sejtek (b, HE) emésztett PAS (c) és Ziehl-Neelsen (d) pozitív globulusokkal, szemcsékkel

Részletes kivizsgálás történt, mely során, az immunszupprimált betegeknél előforduló leggyakoribb infekciókat és (bár szövettanilag saválló pálcák nem látszóttak) az esetleges mycobacterium eredetét is ki lehetett zárni. Ezt követően a paraffin blokkból DNS izolálással és a gombákra jellegzetes ITS régió amplifikálásával, majd szekvenálással *Sporobolomyces coprosmae* gomba jelenlétét sikerült igazolni. Mivel ezt követően az elhúzódtó szisztémás antifungális terápia mellett is perzisztáltak a

tünetek, a későbbiekben a fájdalmas góccok excíziója történt meg több lépésben, és vezetett a tünetek megszűnéséhez.

Tehenészcsomó

A tehenészetben dolgozó 40 éves nőbeteg ujjait 2-3 héttel korábban etetés közben egy kisborjú összeharapdálta. Ezt követően 5 nappal erythema alakult ki, amire helyi tetracyclint, majd primicin + mometasone kombinált készítményt kapott. Emellett azonban kifejezett duzzanat alakult ki fájdalommal, csomók, bullák, pustulák, majd ulceratio megjelenésével. Eközben a betegnél a helyi fájdalomon kívül általános tünetek egyáltalán nem voltak. Laboratóriumi vizsgálattal lymphocytosis igazolódott, a tenyésztések (baktérium, gomba) negatívak lettek. A klinikai kép és az anamnézis alapján ecthyma contagiosum (Orf-betegség) és bakteriális szuperinfekció következtében kialakult incipiens orbánc



5. a, b, c ábra

Kifekélyesedő, bevértett csomók, pustulák az oedemás kézujjakon néhány verruca vulgaris mellett (a).

Hámhyperplasia kifejezett oedemával, gyulladásos beszűrődéssel (b, HE). Pár necroticus keratinocytá (fehér nyíl) és néhány eosinophil intracytoplasmaticus inklúzió (piros nyíl) a hámban. (c, HE)

merült fel. A szövettani vizsgálat során a bőrben kifejezett hámszöveti hyperplasia látszott spongióssal, vesiculatioval, subepidermális oedemával, hasadékképződéssel, elvértve hydropicus, ballonszerű degenerációt mutató vagy necroticus hámssejttel és egy-egy kis eosinophil globulussal a keratinocytákban. A DEJ mentén rendkívül intenzív, lichenoid karakterű, vegyes lobsejtes beszűrődés alakult ki, melyben lymphoid sejtek, nagy, vesicularis magvú histiocyter sejtek látszóttak, az utóbbiak közt nagy pleiomorph alakokkal, néhány mitózzissal. Csak kevés eosinophil és neutrophil granulocytá látszott. Az irhában kísérproliferatio jött létre, vasculitist, kórokozót nem lehetett kimutatni (5. a, b, c ábra).

A lymphoid sejtek döntő többsége CD3 pozitív T-sejtnek bizonyult, CD20 reakcióval csak kevés, elszórt, magányos B-sejt igazolódott. CD68-cal a számos histiocyter sejt, macrophag jelölődött, és köztük több, nagyobb histiocyter sejtalak CD30 pozitívnak bizonyult. A szöveti kép megfelelt mind tehenészcsomó (milker nodule), mind ecthyma contagiosum (Orf) fennállásának, a haematopathologiai konzílium pedig még a lymphomatoid papulosis lehetőségét is felvetette.

Az eredmény birtokában qPCR vizsgálat történt mind a tehenéshimlőt okozó Cowpox, mint az Orf betegséget vagy a tehenészcsomót kiváltó Parapox vírusokra specifikus primerekkel, mely az utóbbiak esetében pozitívnak bizonyult. A klinikai adatok alapján, mivel a fertőzést borjú okozta sérülés előzte meg (az Orf betegséget kecskék és birkák terjeszthetik), így igazolódott a tehenészcsomó fennállása. A beteg tünetei szisztémás antibiotikum (amoxicillin+klavulánsav) és helyi kezelés mellett teljesen szanálódttak, a későbbiekben sem jelentkezett hasonló tünet, így a lymphomatoid papulosis is kizárható volt.

Megbeszélés

A betegeinknél szövettani vizsgálattal diagnosztizált bőrfertőzések megbeszélései az esetismertetések sorrendjében következnek.

Embernél ritkán megjelenő kórokozóra példa a *Dirofilaria sp.* féregfertőzés. Az állatoknál (pl. kutyáknál) kialakuló szívférgességet a *D. immitis*, a bőrfertőzést pedig a *D. repens* okozza. Az utóbbi zoonózisként, szúnyogcsípés közvetítésével kerülhet az emberbe, itt a bőrben, ritkán a szemben marad. Extrém ritkán okoz embernél szisztémás fertőzést, de a csípés helyén kifejlődött féreg és a körülötte kialakuló gyulladás subcutan csomóként jelenik meg a bőrben, ami általában lipomát, atheromát, cystát utánoz. A diagnózist ritkán a féreg eltávolításával, de legtöbbször csak szövettani vizsgálattal lehet felállítani (2, 3).

Az angioinvaszív gombafertőzések jellemzően immun-supprimált betegekben fordulnak elő. A pontos diagnózist a tenyésztés (gyakran szövetmintából) és a szövettani vizsgálat alapján lehet felállítani, melyek közül az utóbbi gyorsabb eredményt adhat. Bár a gombafaj pontos meghatározása szövettanilag általában nem lehetséges vagy bizonytalan, magát a fertőzés tényét, vagy azt, hogy szeptált (*Aspergillus sp.*, *Fusarium*, *Scedosporium*) vagy nem szeptált (*Mucormycosis* osztály: *Rhizopus spp.*, *Absidia spp.*, *Mucor spp.*) gombafonalak láthatók igazolja a vizsgálat, és már a tenyésztési eredmény elkészülte előtt el lehet kezdeni a kezelést (1).

Az *Acanthamoeba sp.* szabadon élő ubiquiter protozoon, mely vizekben, talajban is megtalálható. Human megbetegedésként egészséges egyéneknél kontaktlencse viselés esetén kialakuló keratoconjunctivitist okoz, míg szisztémás fertőzést ritkán, immun-supprimált betegekben hoz létre. Az utóbbi esetén központi idegrendszeri megbetegedés (granulomatosus amoebás encephalitis vagy primer amoebás meningoencephalitis), pneumonitis, rhinosinusitis, valamint bőr- és nyálkahártya érintettség jöhet létre. Ilyenkor multiplex nodularis, ulcerált, necroticus tünetek, papulo-pustulák jönnek létre kiterjedten. A betegség diagnosztikájában döntő jelentőségű a szövettani vizsgálat, a kórokozók felismerése, mert ez alapján lehet célzott mikrobiológiai vizsgálatokkal is (PCR vizsgálat leginkább) alátámasztani a diagnózist és a lehető legkorábban elkezdni a kezelést. Ugyanakkor ez még a gyakorlott dermatopathologus számára is kihívást jelent, mert a kórokozó hasonlít a macrophagokhoz. Fontos, hogy a pathologus ismerje a klinikai képet, a kórtörténetet és gondoljon erre a lehetőségre, ha nagy necrosissal, vasculitissal, thrombusképződéssel járó, gyulladást lát a ún. cystáknak megfelelő mononuclearis, tokos sejtalakokkal. Tekintettel arra, hogy a szisztémás betegség mellett kialakuló súlyos *Acanthamoeba* fertőzés nehezen kezelhető, magas mortalitású betegség, csak az időben megkezdett kezelés adhat némi reményt a beteg gyógyulására (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

A *Sporobolomyces coprosmae* általánosan elterjedt, akár a beltéri levegőben is jelen lévő opportunistá pathogén gomba, ami immunhiányos egyéneknél okozhat tüneteket. Lehet valódi pathogén ágens, kolonizálhat, vagy kísérő kórokozóként is megjelenhet. A bőrben mélyen elhelyezkedő gyulladást okozhat, de létrejöhet fungaemia, encephalitis, szemészeti gyulladás és lymphadenitis is (11, 12).

A tehenészcsomó foglalkozási betegséggként jelenik meg szarvasmarhával dolgozók körében. A kettősszálú DNS paravaccinia vírus okozza, mely a fertőzött állat nyálában, orrváladékában, vagy tőgyén lehet és a sérülés helyén váltja ki a tüneteket. Általános panaszok jellemzően nincsenek, és a bőrelváltozások sokszor spontán, kezelés nélkül is regrediálnak (13).

Összefoglalás

Súlyos bőrgyógyászati betegségekben a szövettani minták gyors és pontos vizsgálata akár a kórokozó felismerésével és kimutatásával igazolhatja magát a betegséget okozó fertőzést is, vagy a szöveti kép alapján felvetheti a szokatlan fertőzés lehetőségét, és így a további vizsgálatok és a kezelés irányát is megszabhatja. Súlyos fertőzések esetében ez lehet az életmentő terápia megkezdésének alapja.

IRODALOM

1. Mallory SA., Battle LR., Emerson AN. és mtsai.: Dermatologic urgencies and emergencies. What every pathologist should know. Arch Pathol Lab Med. (2019) 143, 919–942. DOI: 10.5858/arpa.2018-0239-RA
2. Kucsera I., Danka J., Fok É.: A dirofilariosis közegészségügyi és állategészségügyi jelentősége Magyarországon. Legújabb

- ismeretek a dirofilariosisról. Mikrobiológiai Körlevél NNK. (2021) 21(2), 1-22.
3. Németh Cs., Németh V., Horváth Sz. és mtsai.: Növekvő számú zoonózis subcutan csomóval járó tünettel: *Dirofilaria repens* fertőzés esete. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. (2023) 99(3), 206–210. DOI: 10.7188/Bvsz.2023.99.3.6
 4. Steinberg JP., Galindo RL., Kraus E. és mtsai.: Disseminated acanthamebiasis in a renal transplant recipient with osteomyelitis and cutaneous lesions: case report and literature review. Clin Infect Dis. (2002) 35, e43–e49. DOI: 10.1086/341973
 5. Kandukuri S., Morgan M., Zakowski P. és mtsai.: Transplant patient with skin nodules. Am J Dermatopathol. (2015) 37, 229–231. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000061
 6. Winsett F., Dietert J., Tischen J. és mtsai.: A rare case of cutaneous acanthamoebiasis in a renal transplant patient. Dermatol Online J. (2017) 23(3), 13030. DOI: 10.5070/D3233034292
 7. Siripurapu G., Samad SA., Fatima S. és mtsai.: Successful management of post-COVID-19 acanthamoebic encephalitis. Int J Infect Dis. (2021) 110, 226–228. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.046
 8. Teh JSK., Tam PCK., Badenoch PR. és mtsai.: Successful treatment of cutaneous *Acanthamoeba castellanii* infection with miltefosine in a patient with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib. J Antimicrob Chemother. (2022) 77, 539–541. DOI: 10.1093/jac/dkab397
 9. Kofman A., Guarnerb J.: Infections caused by free-living amoebae. J Clin Microbiol. (2022) 60(1), e00228-21. DOI: 10.1128/JCM.00228-21.
 10. Smith C., Ashraf N., Haghnegahdar M. és mtsai.: Acanthamoeba keratitis: A single-institution series of four cases with literature review. Cureus. (2022) 14(1), e21112. DOI: 10.7759/cureus.21112
 11. Byrne DD., Reboli AC.: Rare yeast infections: risk factors, clinical manifestations, treatment, and special considerations. Curr Clin Microbiol. (2017) 4, 218–231. DOI: 10.1007/s40588-017-0073-7
 12. Damji R., Mukherji A., Mussani F.: Sporobolomyces salmonicolor: A case report of a rare cutaneous fungal infection. SAGE Open Med Case Rep. (2019) 7, 2050313X19844154. DOI: 10.1177/2050313X19844154
 13. Calonje E., Brenn T., Lazar AJ. és mtsai.: McKee's Pathology of the Skin. Elsevier. (2020).

Érkezett: 2024.07.26.

Közlésre elfogadva: 2024.09.01.

Az erythema elevatum diutinum ritka, nodularis típusa – esetbemutató

Rare, nodular type of erythema elevatum diutinum – case report

NAGY-BLÁGA KINCŐ¹, KUROLI ENIKŐ^{1,2}, BÁNVÖLGYI ANDRÁS¹,
GERGELY LÁSZLÓ HUNOR¹, MEDVE CZ MÁRTA¹, HOLLÓ PÉTER¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az erythema elevatum diutinum a cutan vasculitisek egy ritka formája, amely autoimmun betegségekhez, infekciókhoz, haematológiai kórképekhez társulhat. A kórkép általában bilaterálisan, szimmetrikusan livid-vörös vagy vörösbarna papulák, plakkok formájában jelentkezik az extenzor felszíneken, amit a késői, krónikus, előre haladott állapotban nodusok kialakulása követ. A szerzők egy fiatal, korábban Crohn-betegséggel kezelt férfi esetét mutatják be, akinél a szokatlanul kiterjedt és változatos klinikai megjelenésű bőrtüneteinek szövettani vizsgálata során erythema elevatum diutinum igazolódott. Bár kezelésére első vonalbeli terápiás modalitásként dapson alkalmazható, nodularis formája továbbra is diagnosztikus és terápiás kihívást jelent.

Kulcsszavak:

erythema elevatum diutinum –
vasculitis – nodularis típus –
autoimmun – Crohn-betegség –
Dapson (diamino-difenil-szulfon)

SUMMARY

Erythema elevatum diutinum is a rare form of cutaneous vasculitis, which can be associated with autoimmune, infective and hematological diseases. The disease usually appears bilaterally, with symmetrical livid-reddish or red-brownish papules and plaques on the extensor surfaces, in the late, chronic, stage nodules also develop. The authors present the case of a young man, who previously has been treated for Crohn's disease, in whom erythema elevatum diutinum was confirmed during the histological examination of his skin symptoms with an unusually extensive and varied clinical appearance. Although dapson can be used as a first-line therapeutic modality for its treatment, its nodular form remains a diagnostic and therapeutic challenge.

Key words:

erythema elevatum diutinum –
vasculitis – nodular type –
autoimmune – Crohn's disease –
Dapsone (diamino-diphenyl-sulfone)

Az erythema elevatum diutinum (EED) a krónikus kisért vasculitisek igen ritka előfordulását klinikai formája, amely a neutrophil dermatosisok közé sorolható. A diagnózis felállításához a klinikai kép alapján és a bőrbioptizák bőrpáthológus által végzett szövettani elemzésén alapul, a leukocytoclasticus vasculitis kulcsfontosságú diagnosztikai jellemző.

Az EED klinikai képét a látványos bőrtünetek dominálják, amit ritkán ízületi fájdalom, láz, szemészeti eltérések (keratitis, nodularis scleritis, panuveitis) kísérhet. A kezelés első vonalbeli módja az orálishan adminisztrált dapson.

Esetismertetés

Első alkalommal 2019 szeptemberében vizsgáltuk a 31 éves férfi beteget a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika járóbeteg ambulanciáján. A páciens anamnézisében 2006 óta ismert és kezelt Crohn-betegség, mely miatt 2009-ben vastagbél resectio, 2007-ben epileptiform roham közben elszenvedett, agyvérzéssel szövődött koponya trauma és szorongatív polyarthritisz szerepelt.



1. ábra
Arcon barnás-vörös nodusok



2. ábra
Vörösés-livid nodusok az alkaron

Első vizsgálatkor 10 éve kezdődő és az utóbbi 3 évben kifejezettebben progrediáló, főképp az acralis régiókra lokalizálódó, stigmatizáló bőrtünetekről számolt be. Dermatológiai statusában nem viszkető, elsősorban az arcon, a füleken és a felső végtagok fesztő felszínén jelentkező lividvörös, vörösesbarna nagyszámú papula, plakk és csomó volt látható, amelyek a kézhatón, talpélen hyperkeratotikus, verrukosus felszínűek voltak (1., 2., 3. és 4. ábra). A léziókat dermatoszkóppal vizsgálva centralisan fehér, lateralis irányba haladva lividvörös színű, szélén barnás

annuláris nodusokat és fehéres felszínű, keratotikus, verrukosus barnásvörös plakkokat találtunk (5., 6. ábra). A látott klinikai kép alapján granuloma faciale, epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz), granuloma annulare, Langerhans-sejtes histiocytosis lehetősége merült fel erythema elevatum diutinum (EED) mellett. A megalapozott diagnózisalkotás céljából két különböző lézióból, eltérő lokalizációban biopszia történt, amelyek az EED két stádiumú, korai és késői, noduláris típusának diagnózisát igazolták, a felmerülő egyéb dermatózisok kizárása mellett.



3. ábra
Barnás verrukosus plakkok és vörösés-livid nodusok a kézhatón

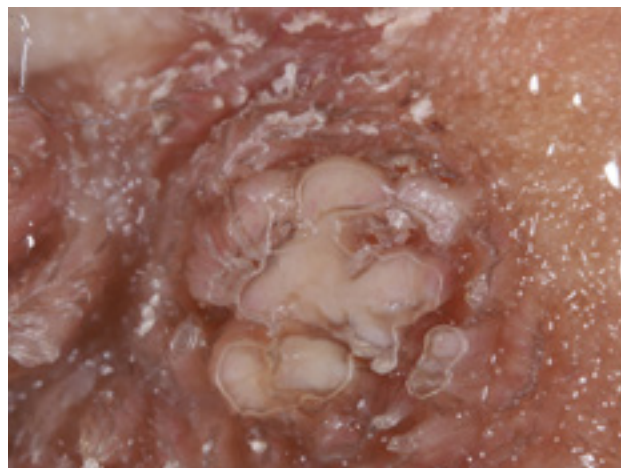


4. ábra
Hyperkeratotikus plakk a talpélen



5. ábra

Centralisan fehér, lateralis irányba haladva lividvörös színű, szélén barnás annuláris nodus dermatoszkópos képe



6. ábra

Fehéres felszínű, keratotikus, verrucosus barnásvörös plakkokat dermatoszkópos képe

HPV irányú molekuláris genetikai diagnosztikai vizsgálata a 16., 18. és 33. típusok jelenlétét kizárta, egyéb altípusok nem voltak meghatározhatók. A bőrmintából készült direkt immunfluoreszcens vizsgálat szintén negatív eredményt adott.

A páciens a szokatlanul kiterjedt klinikai kép miatt több alkalommal feküdt klinikánkon, melyek során komplex immunológiai, haematológiai és infektológiai kivizsgálást kezdtünk.

A laboratóriumi vizsgálatok során enyhén emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket, emelkedett antistreptolizin O titert, normál tartományban lévő TSH értéket észleltünk. 24 órás gyűjtött vizeletvizsgálat során enyhe proteinuriát találtunk.

Infektológiai kivizsgálás keretében *HIV*, *HCV*, *szifilisz* szerológia, Quantiferon teszt, mellkas rtg vizsgálat eredménye negatív volt. Az orrból, bőrről vett tenyésztés *Staphylococcus aureus* igazolt, a torokváladék tenyésztés negatív lett. A posztinfekciós szerológia *Helicobacter pylori* IgA, IgG és *Mycoplasma pneumoniae* IgG pozitivitást mutatott. Az urethrából történt STD szűrés keretében tenyésztés, illetve a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* és *Mycoplasma genitalium* PCR teszt, melyek eredménye negatív lett.

Az immunfixációs elektroforézis során az alfa1, alfa2, gamma globulin, kappa könnyűlánc emelkedett értékeket mutatott. Az immunszerológiai vizsgálatokkal ASCA IgG, IgA emelkedett, a sima izom ellenes antitest gyengén emelkedett, a coeliakia panel negatív volt.

Az ismert gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség és székletvér vizsgálat (Weber-teszt) pozitivitása miatt elsőként proktológiai vizsgálat történt, mely nodi haemorrhoidalest véleményezett. További részletes gasztroenterológiai vizsgálat keretében colonoscopiát és kismedencei MR vizsgálatot terveztünk, de a páciens ezekbe nem egyezett bele.

Szemészeti konzultáció történt szemészeti érintettség kizárására, ahol a szemfenéken vasculitisre utaló jelet nem láttak. A korábbi epileptiform roszszullét miatt neurológiai vizsgálatot is kértünk, mely fizikális vizsgálattal neurológiai betegségre utaló tünetet nem talált.

2019 október és 2020 július között ellátása során, szakirodalmi ajánlásnak megfelelően, klinikánkon elsőként dapson került beállításra, kezdetben 50 mg napi dózisban C-vitamin adása

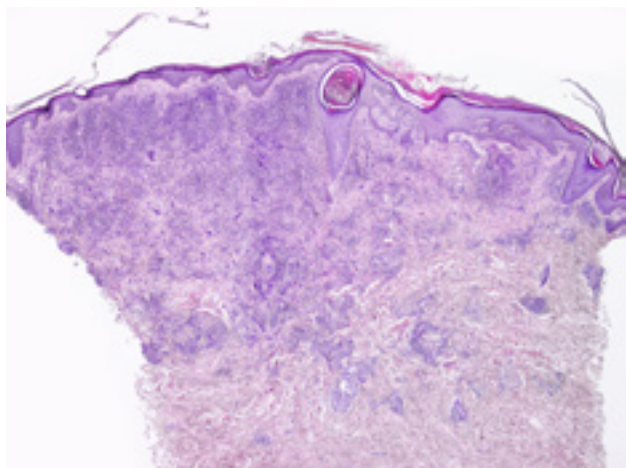
mellett, melyet a beteg jól tolerált, ezért a dózist 2x50 mg-ra emeltük. A lassú terápiás válasz miatt a szisztémás kezelést bőrszsebészeti ellátással egészítettük ki, mely során shave excisiót végeztünk CO2 laser kombinált alkalmazásával. Később az együttműködés nehezítettsége miatt terápiaváltás történt methotrexatra, amit a beteg nem folytatott.

Szövettani vizsgálat eredményei

Az erythema elevatum diutinum (EED) acut szövettani jellemzői ellentétben állnak a kórkép krónikus lefolyásával, mindazonáltal a szövettani megjelenés az elváltozás korától függően változik (4). Az EED korai léziói a leukocytoclasticus vasculitis típusos szövettani ismérveit mutatja. Az epidermis többnyire ép, esetenként acanthoticus, parakeratoticus lehet. A felszínes érforatban a többnyire tág erek falában fibrinoid necrosis és neutrophil granulocytás beszűrődés látszik (1). Az erek környezetében a dermis csaknem teljes vastagságában, nagy számban tartalmaz fibrin és neutrophil granulocytákat, alacsonyabb számban eosinophil granulocytákat, histiocytar sejteket és lymphocytákat (7. ábra). A neutrophil granulocyták szétesése (= leukocytoclasia) szembetűnő, az extravasált vörösvértestek jelenléte kevésbé (8. és 9. ábra). A késői fázisban jellemző a granulációs szövet és a hegesedés, de még itt is előfordulhatnak neutrophil vasculitis-es göcök. A teljesen „kiégett” léziókban nincs vasculitis és lobos beszűrődés is alig látható (10. ábra). A hegesedés sokszor angiocentrikus; az erek körül koncentrikus, hagymalevélszerű mintázatú (11., 12. ábra), a dermisben esetenként storiform mintázatot mutat (2). A granulációs szövet és a masszív hegesedés a korábbi acut gyulladás helyét jelzik (3). A korábban extracelluláris kolesterolezisként leírt intersticiális lipidlerakódás ritka. Szövettanilag az EED differenciál diagnosztikájába a Sweet szindróma és a granuloma faciale jönnek szóba.

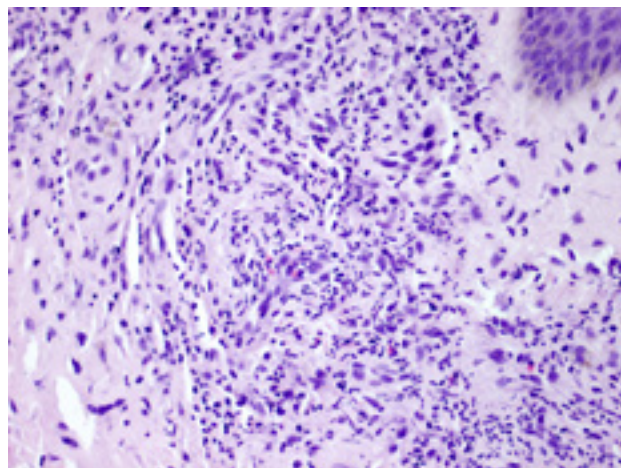
Megbeszélés

Az erythema elevatum diutinum egy ritka, krónikus, progresszív, kisereket érintő vasculitis, mely hisztológiai szempontból leukocytoclasticus vasculitisek közé



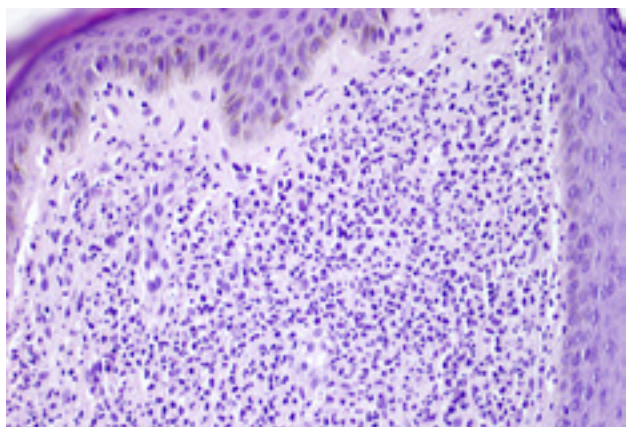
7. ábra

EED, korai lézió. A felszíni hám enyhén hyperkeratoticus, az epidermis megtartott szerkezetű. A dermis felső részében focalisan grenz-zóna alatt erek környezetében fibrosis és sűrű, neutrophil granulocytákból, eosinophil granulocytákból, histiocytákból, lymphocytákból álló gyulladásos beszűrődés látható (HE, 50x)



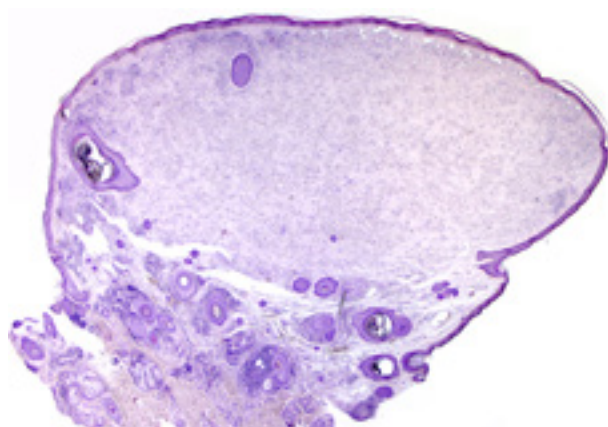
8. ábra

EED, korai lézió. Erek környezetében fibrosis és neutrophil granulocytákból, eosinophil granulocytákból, histiocytákból, lymphocytákból álló gyulladásos beszűrődés van (HE, 400x)



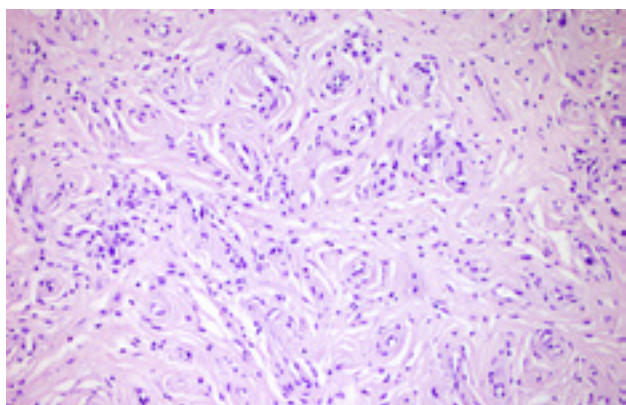
9. ábra

EED, korai lézió. Feltűnő a neutrophil granulocytákból, histiocytákból, lymphocytákból álló gyulladásos beszűrődés, valamint a neutrophil granulocyták szétesése (leukocytoclasia) (HE, 400x)



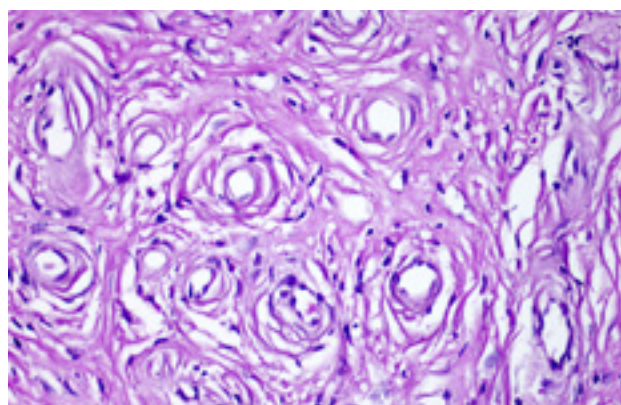
10. ábra

EED, késői lézió. A nodus felszínén a hám ellapult. A dermis felső részében focalisan grenz-zóna alatt végig tág erek mutatkoznak. A dermis állományában fibrosis, heges kötőszövet és gyulladásos beszűrődés látható (HE, 50x)



11. ábra

EED, késői lézió. Tág erek körül fibroticus-heges kötőszövet látszik hagymalevél-szerű mintázattal. Gyulladásos sejtek alacsony számban láthatók, elvétve 1-1 eosinophil granulocytá megfigyelhető, de a vasculitis szövettani jellemzői már nem láthatók (HE, 400x)



12. ábra

EED, késői lézió. A hagymalevél-szerű mintázatú, erek körüli fibrosis PAS-pozitív reakciót mutat (PAS, 600x)

tartozik (5). Többnyire 40 és 60 éves kor között fordul elő, nőket és férfiakat egyforma arányban érint. A tünetek általában az extenzor felszíneken, bilaterálisan, acralisan, periarticularisan jelentkeznek lividvörös vagy barnásvörös színű, annularis, vagy verrukosus plakkok formájában (6). Korai stádiumban a nodusok puha tapintatúak, később a folyamat progressziójával fibrotikussá válnak. A csomók és a plakkok égő, szúró érzést vagy esetleg viszketést okozhatnak. A folyamat előre haladtával extracutan tünetek is jelentkezhetnek arthralgia, láz, keratitis, nodularis scleritis, panuveitis és ritkán vakság formájában (7). Differenciál diagnosztikai szempontból a granuloma faciale-tól, granuloma annulare-tól, acut lázas neutrophil dermatosistól, epidermodysplasia verruciformis-tól (Lewandowsky-Lutz szindróma), rheumas csomótól, multicentrikus reticulohistiocytosis-tól, dermatofibroma-tól és a xanthoma-tól kell elkülöníteni (6). Infektológiai, autoimmun- és haematológiai kórképekhez társulhat. Kezelése nehéz, egységes protokoll nem áll rendelkezésre. Terápiájában fontos az alapbetegség adekvát kezelése is. Próbálkozhatunk lokális készítményekkel, sebészi módszerekkel vagy szisztémás kezeléssel is. Helyileg potens kortikoszteroid tartalmú externákat adhatunk, de a szakirodalom megemlíti az intralesionalis szteroid vagy 5%-os dapson gél alkalmazásának lehetőségét (8). Az első vonalbeli szisztémás kezelése a dapson terápia beállítása. Bizonyos esetekben szulfonamid antibiotikumok, NSAID-ok, tetracyclin, niacinamid, colchicin, chloroquin, methotexat megpróbálható. A szakirodalom szerint hosszú évek alatt spontán javulás is bekövetkezhet (6). Esetünket a szokatlan klinikai kép és a bőrpatólógia szolgáltatata „megoldókulcs” miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek.

IRODALOM

1. *Wahl C.E., Bouldin M.B., Gibson L.E.*: Erythema Elevatum Diutinum Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Six Patients. *Am J Dermatopathol* (2005) 27(5), 397-400
2. *Frantz R., Chukwuma O., Olayemi Sokumbi O. és mtsai.*: Identifying histopathologic features of erythema elevatum diutinum and granuloma faciale. *J Cutan Pathol* (2022) 49(3), 323-326
3. *Doktor V., Hadi A., Hadi A. és mtsai.*: Erythema elevatum diutinum: a case report and review of literature. *Int J Dermatol* (2019) 58(4), 408-415
4. *Momen S.E., J. Jorizzo J., Al-Niimi F.*: Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment. *J EADV* (2014) 28(12), 1594-1602
5. *Wollina U., Krönert C., Koch A. és mtsai.*: Erythema Elevatum Diutinum – Two Case Reports, Two Different Clinical Presentations, and a Short Literature Review (2019 Aug 30) 7(18), 3039-3042.
6. *Newburger J., Scmieder G.J.*: Erythema elevatum diutinum Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Sep 4.
7. *Kumar N.A., Dhanaraj M., Srinivasan S. és mtsai.*: Erythema elevatum diutinum with lower limb neuropathy: A rare presentation, *J Family Med Prim Care* (2023.Aug) 12(8), 1713-1715. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_378_23. Epub 2023 Aug 29.
8. *Frieling G.W., Williams N.L., Lim S.J.M és mtsai.*: Novel use of topical dapsone 5% gel for erythema elevatum diutinum: safer and effective, *J Drugs Dermatol.* (2013 Apr) 12(4), 481-4.

Érkezett: 2024.09.03.

Közlésre elfogadva: 2024.09.09.

A PRAME diagnosztikai jelentősége Clear Cell Sarcomában: Esetismertetés

Clear Cell Sarcoma with diagnostic utility of PRAME: A Case Report

CHANG CHIEN YI CHE DR.¹, MOKÁNSZKI ATTILA DR.¹, KOLLÁR SÁNDOR DR.¹,
MÉHES GÁBOR DR.¹, EMRI GABRIELLA DR.²

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológia Intézet, Debrecen¹
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen²

ÖSSZEFOGLALÁS

A clear cell sarcoma (CCS), ami úgy is ismert, mint a lágyrészek rosszindulatú melanómája, egy ritka és agresszív lágyrészsarcoma. Egy 76 éves nőbeteg esetét ismertetjük, akinél CCS-t diagnosztizáltunk, és kiemeljük a tumor PRAME negativitását, mint lehetséges diagnosztikus markert a CCS és malignus melanoma elkülönítésére. A klinikai megjelenés, diagnosztika és kezelési lehetőségek kerülnek bemutatásra a releváns szakirodalom áttekintésével.

Kulcsszavak:

clear cell sarcoma – lágyrészsarcoma –
melanoma – PRAME – EWSR1

SUMMARY

Clear cell sarcoma (CCS), also known as malignant melanoma of soft parts, is a rare and aggressive soft tissue sarcoma. We present pioneer case of a 76-year-old female patient with CCS with novel finding of PRAME negativity, which can be a potential diagnostic marker to separate it from malignant melanoma. The clinical presentation, diagnostic workup, treatment modalities along with a review of relevant literature are also discussed.

Key words:

clear cell sarcoma – soft tissue sarcoma –
melanoma – PRAME – EWSR1

A clear cell sarcoma (CCS) ritka, magas grádusú malignus lágyrésztumor, a lágyrészsarcomák <1%-át teszi ki, jellemzően fiatal felnőtteknél jelentkezik, mint lassan növekvő, lágyrészre lokalizálódó daganat, gyakran az inak, a fascia és az aponeurosisok közelében (1). Az MR képen jellemzően jól körülírt, homogén, jóindulatú elváltozásnak tűnik, T1-súlyozott felvételeken rendszerint homogén, az izommal egyező vagy kissé magasabb jelintenzitású képlet, T2-súlyozott képeken rendszerint heterogénebb jelintenzitást mutat (1). Egy nagy betegszámot (n=489) felölelő vizsgálat adatai szerint a betegek medián életkora a diagnózis idején 39 év, férfiak és nők egyformán érintettek, a primer tumor leggyakoribb lokalizációja az alsó végtag és a csípő (53%), távoli áttét a betegek 15%-ában jelentkezik, leggyakrabban a tüdőben (2). A CCS hajlamos a lokális recidívára és nyirokcsomó-áttét-képzésre, áttét esetén a prognózis rossz (3-5). A ≥ 5 cm tumorméret és szövettanilag leírt necrosis jelenléte a rossz prognózis prediktív tényezői (4, 6). I-II. stádiumban a várható 5-éves túlélés 65-75%, míg III. stádiumban 35% és IV. stádiumban 15% (2, 7).

A CCS jellegzetes szövettani megjelenésű lágyrészsarcoma, melanin jelenléte, melanocita immunfenotípus (HMB45, S-100) kifejeződése, valamint regionális nyirokcsomó-metasztázisokra való hajlam miatt egykor úgy vélték, hogy ez az entitás inkább melanoma lehet, mint sarcoma, de a CCS-t ma már mint saját klinikai és patológiai jellemzőkkel bíró, különálló entitást ismerik el (4). Napjainkban a CCS-t számos anatómiai lokalizációban leírták, beleértve a vesét és a gyomor-bélrendszert is, bár ezek nyilvánvalóan eltérő entitások, ezért, az “inak és aponeurosisok clear cell sarcomája” a preferált megnevezése ennek a dermato-onkológiai szempontból releváns ritka tumornak (6). Az egyik legfontosabb differenciáldiagnózis a primer vagy metasztatikus malignus melanoma (MM). Az MM szokatlan klinikai megnyilvánulásait és szövettani változatait ugyanis problémás vagy akár lehetetlen megkülönböztetni rutin hisztopatológiai értékelés alapján, például a junkcionális érintettséggel járó clear cell sarcomától (8). Az EWSR1 (Ewing sarcoma breakpoint region 1) régiót érintő jellegzetes t(12;22)(q13;q12) transzlokációt patognomikusnak tekintik CCS-re. Ezt a transzlokációt nem figyelték meg bőrre lokalizált MM-ben (6). Ennek

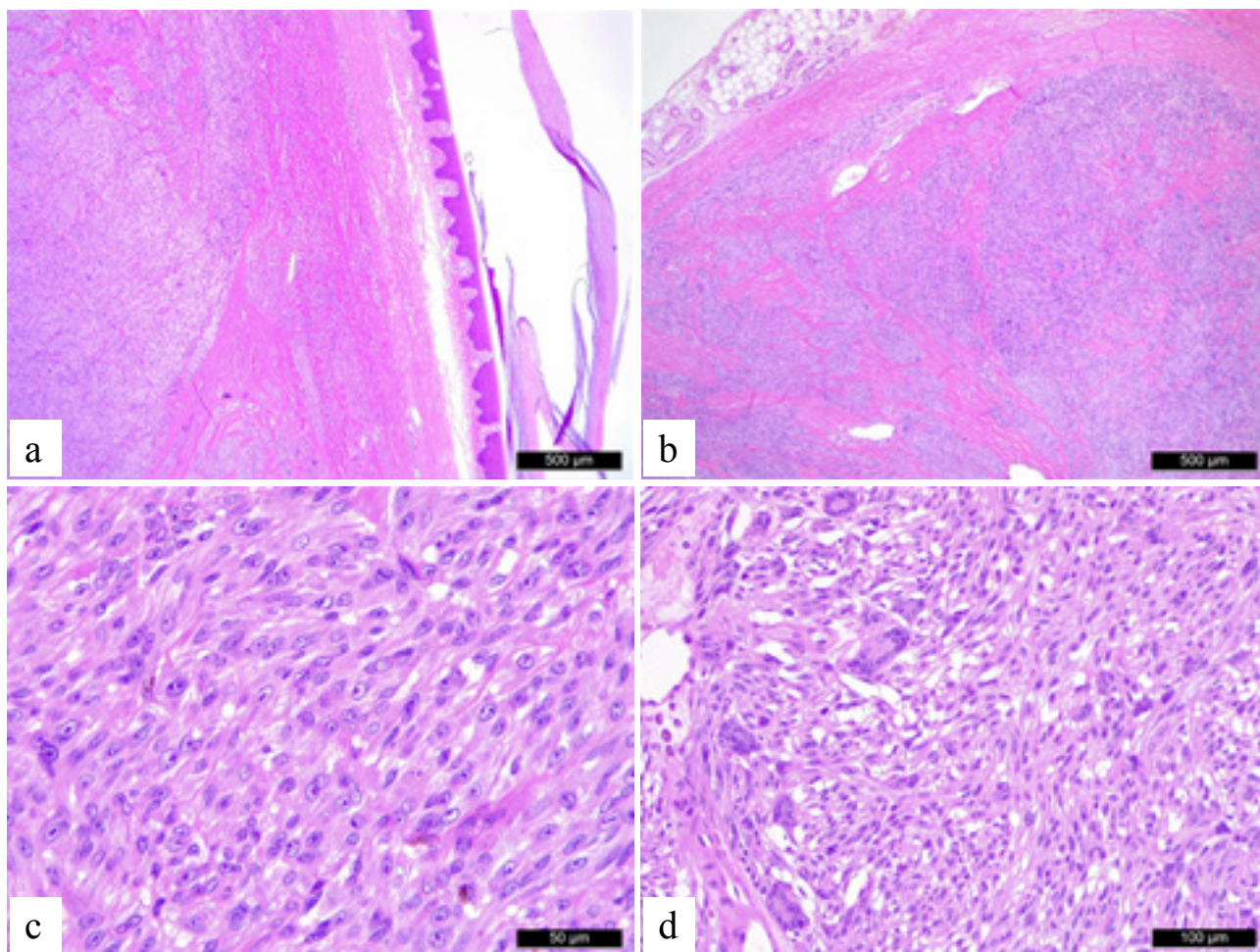
a kromoszóma aberrációnak a kimutatása hasznos eszköz a CCS diagnózis megerősítésére.

A PRAME (PReferentially expressed Antigen in Melanoma) a cancer/testis antigén család tagja, magreceptor, a retinsav jelátvitel befolyásolásával szerepet játszik a sejt proliferáció és differenciáció szabályozásában (9). Overexpressziója malignus daganatokban, különösen melanómában jellemző, agresszívabb tumor fenotípussal kapcsolt, azaz diagnosztikus és prognosztikus marker is (9). Továbbá, a PRAME-t célzó immunterápiák daganatellenes hatását is vizsgálják (9). A PRAME immunhisztokémia (IHC) a melanocytás léziók szövettani értékelésekor a benignus és malignus tumorok elkülönítésében hasznos, minthogy kifejeződése gyenge vagy hiányzik a naevusokban, míg a melanómák többségét magas expresszió jellemzi (9-11). A PRAME kifejeződése CCS-ben kevésbé tanulmányozott.

Közleményünkben egy fluoreszcencia *in situ* hibridizációval (FISH) igazoltan EWSR1 génátrendeződéssel járó CCS esetet ismertetünk. A daganat egy időskorú nőbeteg jobb talpán alakult ki, és a PRAME IHC negatív volt. Felmerül, hogy a PRAME hasznos diagnosztikus marker lehet a CCS és MM elkülönítésére.

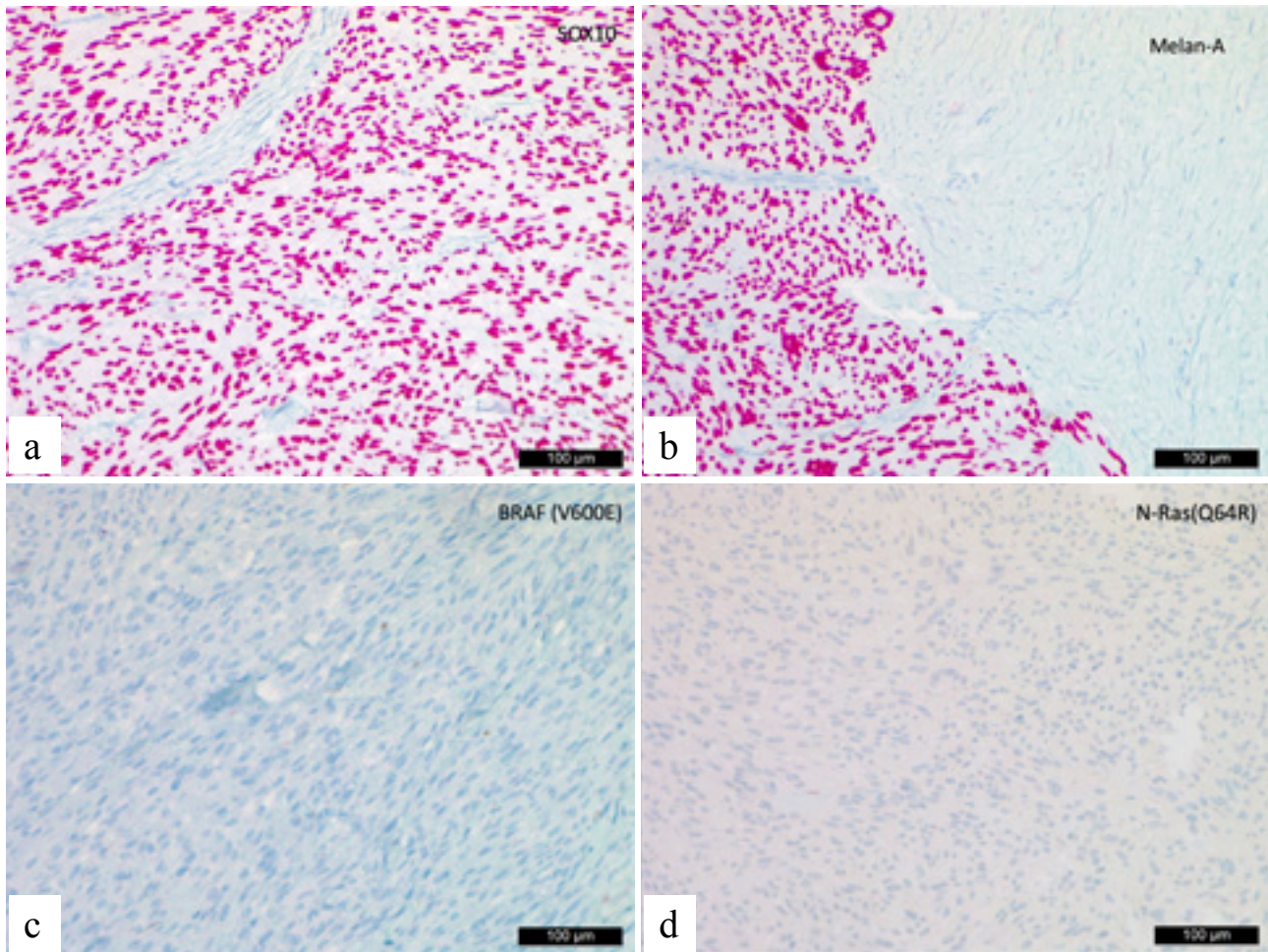
Esetismertetés

Egy 76 éves nőbeteg, akinek anamnézisében hipertónia, osteoporosis és méh leiomyoma szerepelt, a jobb talp közepső harmadában több éve észlelt, lassan növekvő, körülbelül 2 cm átmérőjű körülírt terime miatt jelentkezett sebészeti szakrendelésen. A bizonytalan képlet rezekciójára került sor. A szövettani vizsgálat (1. a, b, c, d ábra) a reticularis dermis területén, az epidermistől elhatárolódó körülírt, a dermális kollagénrostokat széttördelő, többnyire monoton megjelenésű, ovális, illetve orsó alakú daganatsejtek fészkeiből, illetve kötegeiből álló szövetszaporulatot igazolt. A nagyméretű, halvány eosinophil cytoplasmájú tumorsejtek világos sejtmaggal, prominens nucleolusszal rendelkeztek, valamint fokálisan melanin pigmentet tartalmaztak. A mitózis index 1/10 HPF volt. Elszórtan koszorú alakú többmagvú tumor óriássejtek is láthatóak voltak, tumor necrosis és epidermális ulceráció nem volt jelen. Kevés lymphocytá volt látható a kötőszöveti sávokban. A szövettani jellemzők CCS-ra utaltak. IHC vizsgálattal a tumorsejtek SOX10, Melan-A pozitívak voltak és BRAF, valamint N-RAS negatívak (2. a, b, c, d ábra). Figyelemre méltó módon a PRAME IHC negatív volt és FISH vizsgálattal EWSR1 régiót érintő transz-



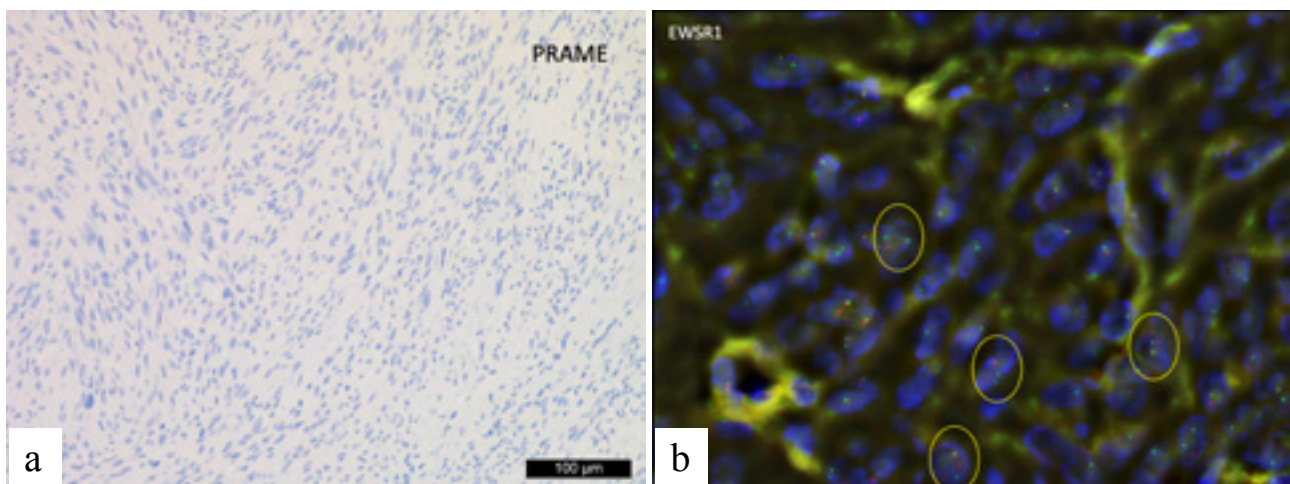
1. a, b, c, d ábra

A mikroszkópos vizsgálat kötőszövetes septumokkal határolt sejtfészkekből álló tumort mutatott, intakt epidermisszel (a, b). Az ovális, illetve orsó alakú daganatsejtek halvány eosinophil cytoplasmával, világos sejtmaggal, prominens nucleolusszal rendelkeztek. Fokálisan melanin pigment (c), valamint többmagvú tumor óriássejtek is láthatóak voltak (d)



2. a, b, c, d ábra

Az immunhisztokémia a clear cell sarcomára jellemzően SOX10, Melan-A jelöléssel pozitív volt (a, b), BRAF, valamint N-Ras jelöléssel negatív (c, d)



3. a, b ábra

A tumorsejtek PRAME negatívak voltak (a). A fluoreszcencia *in situ* hibridizáció vizsgálat az *EWSR1* régiót érintő transzlokációt igazolt (b)

lokáció volt igazolható, ami megerősítette a CCS diagnózist (3. a, b ábra). A szövettani vizsgálat alapján az első műtét során R1 rezekció történt (mikroszkópikus tumor detektálható volt a rezekciós szélben), ezért reoperáció volt a következő lépés. A szöv-

vettani vizsgálat komplett tumor rezekciót (R0) igazolt. A 3 hónappal későbbi CT staging során tumor recidíva vagy áttét nem volt kimutatható (AJCC TNM 8. kiadás (7) szerinti II. stádium (T1; N0; M0; FNCLCC G3)).

Megbeszélés

A lágyrészsarcomák a tumorok heterogén csoportját képezik, jelentős átfedéseket mutató szövettani jellemzőkkel, klinikai megjelenéssel, ami miatt a diagnózis kihívást jelenthet. Az utóbbi évtizedekben génfüziókat/transzlokációkat és amplifikációkat azonosítottak a sarcomák körülbelül 30%-ában, amik a hisztogenetikai besorolást segíthetik, de e téren is vannak átfedések (12). Ezért a kimutatott kromoszómaeltéréseket csak a tumor morfológiai jegyeivel és más molekuláris jellemzőivel korrelációban értelmezve nyerhetünk csak pontos diagnózist (12). A CCS egy ritka és diagnosztikai kihívást jelentő lágyrészsarcoma egyedi klinikai és patológiai jellemzőkkel. Kezdetben a melanoma egy variánsának tartották a szövettani és immunfenotípusbeli hasonlóság miatt, de további molekuláris jellegzetességek, specifikus genetikai alteráció és klinikai viselkedés alapján a CCS-t külön entitásként lehetett definiálni (4, 13, 14). CCS-ben reverz transzkripció polimeráz-láncreakció (RT-PCR) módszerrel, illetve direkt szekvenálással EWSR1-ATF1 [t(12;22)(q13;q12)], ritkábban EWSR1-CREB1 [t(2;22)(q34;q12)] génfüzió igazolható (12, 13). Az EWSR1-ATF1 a MITF transzkripció faktor expresszióját indukálja, ez vezet a melanocytá differenciációs antigének kifejeződéséhez, továbbá például MET receptor tirozin-kináz expresszióhoz (15-17). Citogenetikai és RT-PCR vizsgálatok alapján a CCS esetek 70-90%-ában a t(12;22)(q13;q12) transzlokáció kimutatható (4). Mindazonáltal, az EWSR1 génátrendeződés nem teljesen specifikus a CCS-re, minthogy más lágyrésztumorokban is megtalálható, azonban melanomában nem fordul elő (9, 10).

A PRAME diffúz expresszióját dokumentálták az acralis melanomák 87,8-94,4%-ában, a szuperficiálisan terjedő melanomák 92,5-100%-ában, a nodularis melanomák 90-91,4%-ában, a lentigo maligna melanomák 80-88,6%-ában, a desmoplasticus melanomák 35%-ában, melanocytás naevusokban viszont az expresszió gyenge vagy hiányzik, így a PRAME hasznos diagnosztikus marker az MM és a melanocytás naevusok elkülönítésében (9-11). A kérdés az, hogy használható-e a PRAME az MM és CCS elkülönítésére.

PRAME expressziót mutathatnak egészen különféle lágyrészsarcomák, sőt nem-melanoma bőrdaganatok is (9, 18). Tekintve ugyanakkor a melanomák magas arányú PRAME expresszióját, a PRAME immunjelölődés hiánya klinikai szempontból jelentős hozzáadott diagnosztikus értéket jelenthet, amennyiben a melanomához hasonló szöveti képet mutató lágyrészsarcoma PRAME negatív. Egy IHC vizsgálatban 10 CCS-ből 9 esetben a tumor PRAME negatív volt, a fennmaradó egy esetben is csak gyenge PRAME pozitivitást találtak, míg a tesztelt 20 melanoma mindegyike pozitívan festődött, 14 esetben diffúz nukleáris festődéssel (18). Egy másik vizsgálatban 19 CCS-ből 17 esetben volt a tumor PRAME negatív, a maradék 2 esetben fokális gyenge immunfestődés volt megfigyelhető, míg 178 primer melanomából 160 esetben, 72 metasztatikus melanomából 67 esetben diffúz nukleáris PRAME kifejeződés volt jelen (10). Az általunk bemutatott eset is

megerősíti, hogy a PRAME IHC vizsgálat diagnosztikai segítséget jelenthet a melanoma és CCS elkülönítésében.

A CCS kezelésének alappillére a széles biztonsági zónával történő kimetszés (1, 14, 19, 20). Közeli rezekciós szélek, illetve ≥ 5 cm tumorméret esetén posztoperatív sugárkezelés javasolt (1, 19). Órszemnyirokcsomó-biopsziát nem végeznek rutinszerűen (20), az áttétképzési hajlam miatt a betegek szoros követése javasolt (19). A hagyományos kemoterápia ebben a betegségben nem hatékony (21, 22), emiatt nem várható, hogy adjuváns kemoterápia klinikai előnnyel jár (19, 20). Lokálisan előrehaladott nem reszekálható daganat esetén nagy dózisu tumor nekrosis faktor-alfával és melfalannal végzett izolált vétagperfúzió alkalmazhatóságáról számoltak be (20). A célzott kezelésekre vonatkozóan előrehaladott vagy metasztatikus CCS-ban a tirozin-kináz-gátló crizotinib terápiás hatékonyságot mutatott MET overexpresszió esetén (betegségkontroll-ráta $n=18/26$, 69,2%, medián progressziómentes túlélés 131 nap) (23). Egy szelektív MET inhibitor, a tivantinib azonban kevésbé hatékonynak tűnt (betegségkontroll-ráta $n=4/11$, 36%, medián progressziómentes túlélés 1,9 hónap) (17). A sunitinib klinikai aktivitásáról számoltak be egy retrospektív vizsgálatban (válaszráta $n=3/10$, 30%, medián progressziómentes túlélés 4 hónap) (22). Az antiangiogén multi-target tirozin-kináz-gátló anlotinib nem bizonyult hatásosabbnak (válaszráta $n=1/7$, 14%) (24). Detektált tumor-antigén specifikus immunaktivációra tekintettel az immunterápia ígéretes lehet (16).

Összefoglalás

A CCS egy ritka és agresszív lágyrészsarcoma egyedi klinikai és patológiai jellemzőkkel. A prognosztikai különbségek miatt döntő fontosságú az elkülönítése az MM-től és más lágyrészsarcomáktól. Kulcsfontosságú a klinikai információk, morfológiai jellemzők és molekuláris (IHC, FISH) vizsgálatok eredményeinek átfogó értelmezése. Jelen közleményben a CCS egy klasszikus esetét ismertettük a PRAME negativitás leírásával, ami alapján a PRAME potenciálisan alkalmas marker lehet a CCS MM-től fehérje (IHC) szinten történő elkülönítésére. Az eredmény validálására nagyobb mintaszámon végzett vizsgálat szükséges. Ami a kezelést illeti, a betegség kimenetel javítása érdekében az optimális terápiás stratégia meghatározása céljából további kutatásokra van szükség ebben a ritka malignus daganatban.

IRODALOM

1. *Mavrogenis A, Bianchi G, Stavropoulos N és mtsai.*: Clinicopathological features, diagnosis and treatment of clear cell sarcoma/melanoma of soft parts. *Hippokratia*. (2013) 17(4), 298-302.
2. *Gonzaga MI, Grant L, Curtin C és mtsai.*: The epidemiology and survivorship of clear cell sarcoma: a National Cancer Database (NCDB) review. *Journal of cancer research and clinical oncology*. (2018) 144(9), 1711-1716.
3. *Clark MA, Johnson MB, Thway K és mtsai.*: Clear cell sarcoma (melanoma of soft parts): The Royal Marsden Hospital experience. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. (2008) 34(7), 800-804.

4. *Dewan M, Malatani TS, Ansari MA*: Lessons to be learned: a case study approach. Malignant melanoma of soft tissue. The journal of the Royal Society for the Promotion of Health. (2005) *125*(1), 42-46.
5. *Eckardt JJ, Pritchard DJ, Soule EH*: Clear cell sarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. Cancer. (1983) *52*(8), 1482-1488.
6. *Lucas DR, Nascimento AG, Sim FH*: Clear cell sarcoma of soft tissues. Mayo Clinic experience with 35 cases. The American journal of surgical pathology. (1992) *16*(12), 1197-1204.
7. *Cates JMM*: The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. (2018) *16*(2), 144-152.
8. *Rodríguez-Martín M, Sáez-Rodríguez M, Esquivel B és mtsai.*: Clear cell sarcoma: a case mimicking primary cutaneous malignant melanoma. Indian journal of dermatology. (2009) *54*(2), 168-172.
9. *Cassalia F, Danese A, Tudurachi I és mtsai.*: PRAME Updated: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Role in Skin Cancer. International journal of molecular sciences. (2024) *25*(3).
10. *Chen YP, Zhang WW, Qiu YT és mtsai.*: PRAME is a useful marker for the differential diagnosis of melanocytic tumours and histological mimics. Histopathology. (2023) *82*(2), 285-295.
11. *Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS és mtsai.*: PRAME Expression in Melanocytic Tumors. The American journal of surgical pathology. (2018) *42*(11), 1456-1465.
12. *Dashti NK, Schukow CP, Kilpatrick SE*: Back to the future! Selected bone and soft tissue neoplasms with shared genetic alterations but differing morphological and immunohistochemical phenotypes. Human pathology. (2024).
13. *Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT és mtsai.*: Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. The American journal of surgical pathology. (2008) *32*(3), 452-460.
14. *Hocar O, Le Cesne A, Berissi S és mtsai.*: Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: a clinicopathologic study of 52 cases. Dermatology research and practice. (2012) *2012*, 984096.
15. *Davis LJ, Kim JJ, Ozsolak F és mtsai.*: Oncogenic MITF dysregulation in clear cell sarcoma: defining the MiT family of human cancers. Cancer cell. (2006) *9*(6), 473-484.
16. *Tazzari M, Palassini E, Vergani B és mtsai.*: Melan-A/MART-1 immunity in a EWS-ATF1 translocated clear cell sarcoma patient treated with sunitinib: a case report. BMC cancer. (2015) *15*, 58.
17. *Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG és mtsai.*: Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. Cancer. (2012) *118*(23), 5894-5902.
18. *Cammareri C, Beltzung F, Michal M és mtsai.*: PRAME immunohistochemistry in soft tissue tumors and mimics: a study of 350 cases highlighting its imperfect specificity but potentially useful diagnostic applications. Virchows Archiv : an international journal of pathology. (2023) *483*(2), 145-156.
19. *Casali PG, Abecassis N, Aro HT és mtsai.*: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. (2018) *29*(Suppl 4), iv268-iv269.
20. *Martínez-Trufero J, Cruz Jurado J, Hernández-León CN és mtsai.*: Uncommon and peculiar soft tissue sarcomas: Multidisciplinary review and practical recommendations. Spanish Group for Sarcoma research (GEIS -GROUP). Part II. Cancer treatment reviews. (2021) *99*, 102260.
21. *Jones RL, Constantinidou A, Thway K és mtsai.*: Chemotherapy in clear cell sarcoma. Medical oncology (Northwood, London, England). (2011) *28*(3), 859-863.
22. *Smrke A, Frezza AM, Giani C és mtsai.*: Systemic treatment of advanced clear cell sarcoma: results from a retrospective international series from the World Sarcoma Network. ESMO open. (2022) *7*(3), 100522.
23. *Schöffski P, Wozniak A, Stacchiotti S és mtsai.*: Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE'. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. (2017) *28*(12), 3000-3008.
24. *Chi Y, Fang Z, Hong X és mtsai.*: Safety and Efficacy of Anlotinib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients with Refractory Metastatic Soft-Tissue Sarcoma. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. (2018) *24*(21), 5233-5238.

Érkezett: 2024.07.19.

Közlésre elfogadva: 2024.08.07.

In Memoriam Professor Dr. Daróczy Judit



Dr. Daróczy Judit 1967-ben, summa cum laude minősítéssel diplomázott a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, melynek Bőrklínikáján kezdte orvosi pályafutását. 1970-ben a bőr- és nemibetegségek szakorvosi képzés megszerzését követően az Elektronmikroszkópos Laboratórium vezetője lett. 1981-ben kórbonctan, kórszövettan szakvizsgát tett. 1981 és 1987 között Humboldt ösztöndíjasként a Heidelbergi Egyetem Ultrastrukturális Kutató Laboratóriumában a nyirokkapillárisok felépítését és működését vizsgálta. Számos nemzetközi szaklapban és limfológiai kongresszuson számolt be felfedezéseiről. 1984-ben angol nyelven jelent meg első könyve *A bőr nyirokkapillárisai* címen. Szakterületén nemzetközi szinten ismertté és elismertté vált. 1995-ben kutatásait összegezve a bőr nyirokereinek szerkezete és működése témában védte meg doktori disszertációját és elnyerte a Magyar Tudományos Akadémia Orvostudományok Doktora címet.

Ahogy sokszor megfogalmazta, a nyirokkeringés betegségeinek kezelése sokáig az orvostudomány „elhanyagolt gyermeke” volt. A Németországban töltött kutatóévek alatt került munkakapcsolatba Földi Mihály és Földi Etel-

ka professzorokkal, akik a nyirokkeringés területén végzett ún. „magyar iskola” elméleti kutatási eredményeire építve, Vodder manuál terápiás eljárását továbbfejlesztve, kidolgozták a napjainkban is alkalmazott komplex ödémamentesítő kezelést. 1988-tól a Szent István Kórház Bőrgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa lett, és lehetősége nyílt az általános bőrgyógyászati ellátás mellett a hazánkban addig csaknem ismeretlen terápia bevezetésére. Akadályt nem ismerő elszántsággal kezdett a munkához és 2002-re sikerült megszerveznie az európai színvonalú komplex ellátást nyújtó önálló Nyiroködéma Rehabilitációs Osztályt, mely az ország teljes területéről fogadott betegeket. A nyiroködéma mellett a másik „szakmai gyermeke” a krónikus sebek kezelése volt. A betegellátáson túl nagy hangsúlyt fektetett a korszerű sebkezelés széles körű megismertetésére, és a sebkezelésben érintett szakmák között konszenzus kialakítására. A nyugdíjazását követően sem pihent meg, a magánellátásban folytatta gyógyító és építő munkáját: Sebkezelő Centrumot hozott létre és mindent megtett azért, hogy a sebkezelés ügyét előmozdítsa Magyarországon.

Számos nemzetközi és hazai szakmai egyesület alapítója, tagja és elnökségi tagja volt. 2006-ban aktív szerepet vállalt a nyiroködéma ellátás legjobb gyakorlatát összefoglaló konszenzus dokumentumot kidolgozó nemzetközi tanácsadó testületben. Megtiszteltetésként élte meg, hogy 2005-ben az Európai Sebkezelő Társaság Vezetőségének tagjai közé választották, és 2010-2016-ig nagy odaadással vett részt az Oktatási Tanács munkájában.

Hivatása legfontosabb elemeinek tartotta a tudás megszerzését úgy mások tapasztalataiból, mint a saját kutatásokból, majd ennek alkalmazását a betegellátásban, és a tudás továbbadását a szakembereknek és a betegeknek. Számos tudományos munkája jelent meg több nyelven: 9 könyv, több, mint 285 tudományos cikk és 18 könyvfejezet fűződik a nevéhez. Tevékeny tagja volt a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztőbizottságának. A 2009-ben megjelent, számos esetbemutatóval és nemzetközi összehasonlításban is egyedülálló, igényes képanyaggal dokumentált *Nyiroködéma* című könyve a gyakorlati limfológia magyar nyelvű kézikönyve lett. A Medicina kiadó gondozásában a közelmúltban kiadott *Gyakorlati sebkezelés és a Cukorbeteg láb kezelése* című könyvei fontos hagyatékok azoknak az orvosoknak és szakdolgozóknak, akik a sebkezelés területén végzik munkájukat. További szakkönyveken dolgozott, és tervezte a *Nyiroködéma* könyv átdogozott kiadását.

Szakmai munkásságának hangsúlyos részét alkotta az oktatás. Az orvosképzésben egyetemi tanárként magyar és német nyelven is részt vállalt. Számos interdiszciplináris továbbképzést szervezett orvosoknak és szakdolgozóknak. A nyiroködéma komplex kezelését több mint 200 gyógytornász sajátította el tanfolyamain. Hiánypótló, sebkezelés témájú továbbképzéseiben orvosok és szakápolók együtt ismerkedtek a korszerű ellátással. Kiállt az egészségügyi szakdolgozók képzéséért. Aktív közreműködésével indult meg a cukorbetegséghez társuló lábszövődmények ellátásában fontos szerepet vállaló szakemberek, a podiáterek képzése 2015-ben a Miskolci Egyetem Főiskolai Karán, majd a Semmelweis Egyetemen. Meg nem valósult álma volt a sebkezelő nővérek oktatásának bevezetése. Szívügye volt, hogy maguk a betegek is részesüljenek szakszerű oktatásban, hogy megismerve betegségüket, aktívan vegyenek részt a gyógyulásban. Igyekezett továbbadni tudását minden fórumon, így televízióban, rádióban, road-show keretében, távoktatásban és webdoktorként.

Munkásságát 1997-ben Kaposi Mór emléklappal, 2001-ben Semmelweis díjjal és 2003-ban Batthyány-Strattmann László díjjal ismerték el.

Emlékét tisztelettel őrizzük.

Dr. Rédling Marianna



Hazai Hírek

2024. augusztus 27-én 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 ismételt – 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 Klinikavezető javaslatára 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 2024-ben **dr. Lukács Andrea** egyetemi tanársegéd, bőrgyógyász és allergo-immunológus 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 2005–2024

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
 Dr. Lukács Andrea

2024. augusztus 28.

*Prof. emer. Temesvári Erzsébet
 az Alapítvány képviselője*

Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a folyóirat

2023. évi Nívódíját

az alábbi közleményeknek ítélte:

Legjobb kísérletes munka

*Bende Balázs dr., Lovászi Borbála, Szűcs Diána dr., Monostori Tamás, Kun-Varga Anikó,
Shahram Parvaneh, Göblös Anikó dr., Veréb Zoltán dr.:*

Innovatív eljárások a sebgyógyításban
(2023 • 99. évf. 2. szám 103–107. oldal)

Legjobb összefoglaló munka

*Kapitány Anikó dr., Nagy Viktória, Rente Ágnes, Dajnoki Zsolt dr., Sajtos László,
Gáspár Krisztián dr., Törőcsik Dániel dr., Szegedi Andrea dr.:*

Az egészséges bőr regionális eltérései
(2023 • 99. évf. 4. szám 299–305. oldal)

Legjobb kazuisztika

Blága Kincső dr., Tamási Béla dr.:

Világjárvány vagy egy új STI – Majomhimlős esetek a Semmelweis Egyetem ÁOK
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán
(2023 • 99. évf. 1. szám 83–87. oldal)

Legjobb terápiás közlemény

*Kádár Zsolt dr., Durkot Patrícia dr., Kovács L. András dr., Németh Csongor dr.,
Horváth Zsuzsanna dr., Kinyó Ágnes dr.:*

A hidradenitis suppurativa ellátása a klinikai gyakorlatban a PTE Bőr-, Nemikórtani
és Onkodermatológiai Klinikán 2013–2023. között
(2023 • 99. évf. 3. szám 187–192. oldal)