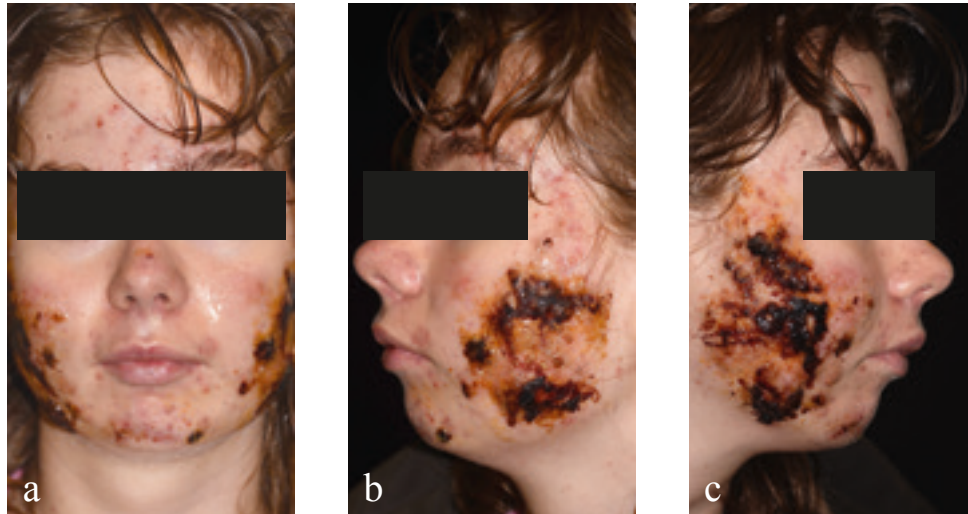


# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

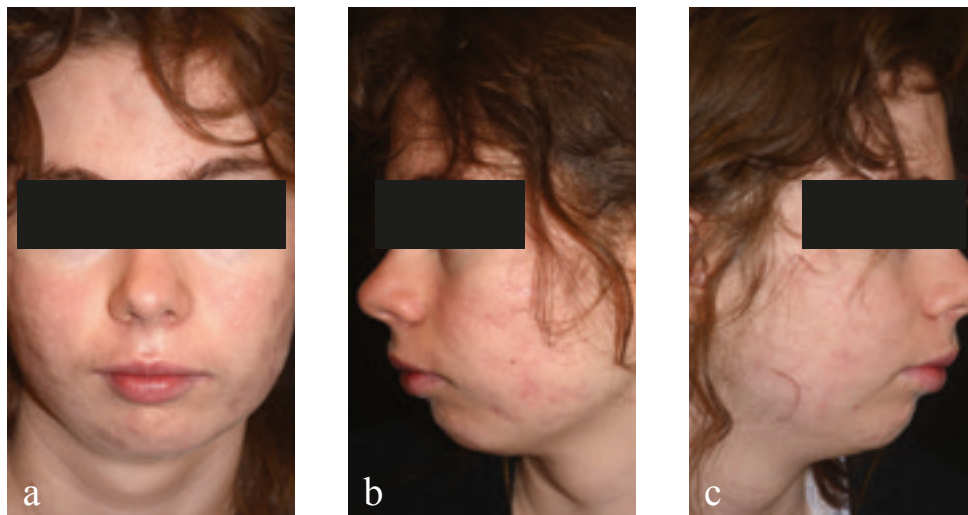


101. ÉVFOLYAM • 2025. 1. SZÁM



2. a, b, c ábra

Az AF miatt gondozott 13 éves nőbeteg klinikai képei felvételekor: az arcon számos, kifejezetten gyulladt, fájdalmas, haemorrhagiás pörkkel fedett nodus, cysta és erosion látható



5. a, b, c ábra

16 hónappal a kezelés indítását követően fenntartó isotretinoin mellett a beteg arca kissé erythemás, az orcákon enyhe fokú hegképződés látható, gyulladásos tünetek nélkül

TAJTI ZSANETT DR., KEMÉNY LAJOS DR., GYULAI ROLLAND PÉTER DR.,  
CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.

**A súlyos acne kezelése: terápiás eredmények a Szegedi Tudományegyetem  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika öt éves beteganyagában**

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

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  
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  
Törőcsik Dániel  
Varga Erika  
Varjú Gábor  
Vasas Livia  
Wikonkál Norbert

## Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

## Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

## Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

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

## Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

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

E-mail: [huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu](mailto:huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu)

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:

WellCom Grafikai Stúdió • [www.wellcom.hu](http://www.wellcom.hu)

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

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

## TARTALOM

### 101. évf. 2025. 1. szám

*Veres Klára dr., Nagy Benedek, Ember Zsófia, Fodor Annamária dr., Szabó László dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:*  
Multiplex tejeskávét foltok differenciáldiagnosztikája a klinikai megjelenés és a genetikai háttér összefüggéseinek tükrében . . . 5

## KAZUISZTIKA

*Steuer-Hajdu Krisztina dr., Szegedi Andrea dr., Gáspár Krisztián dr.:*  
Féloldali arcödémát okozó, multiplex bőrtünetekkel járó Lyme-kór esetének bemutatása és a betegség aktuális hazai diagnosztikai és terápiás irányelveinek rövid összefoglalója . . . . . 16

*Nemesánszky Zsuzsanna dr., Veres Klára dr., Fodor Annamária dr., Schweibert Ágnes dr., Tari Zsófia dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:*  
Generalizált ödémás, bevérzett bőrtünetek: súlyos kórkép vagy benignus betegség? . . . . . 23

## TERÁPIA

*Schneider Corinna dr., Lengyel Zsuzsanna dr., Baranyai Fanni dr., Czirbesz Kata dr., Haller Ákos dr., Pónyai Katinka dr.:*  
A polinukleotidok szerepe az orvoslásban - különös tekintettel az esztétikai orvoslásra . . . . . 29

*Tajti Zsanett dr., Kemény Lajos dr., Gyulai Rolland Péter dr., Csoma Zsanett Renáta dr.:*  
A súlyos acne kezelése: terápiás eredmények a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika öt éves beteganyagában . . . . . 37

*Cakir Ugur dr., Varju Gábor dr.:*  
Parenterális vasinfúziót követő kután sziderózis sikeres kezelése 1064nm-es Q-kapcsolt Nd:YAG lézerrel . . . . . 44

*Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:*  
A bőrápolás jelentősége az egészséges és beteg bőr szempontjából gyermekkorban . . . . . 49

## CONTENTS

Vol. 101. No.1. 2025.

|                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <i>Klára Veres, Benedek Nagy, Zsófia Ember, Annamária Fodor, László Szabó, Zsuzsanna Zsófia Szalai:</i><br>Differential diagnosis of multiple Café-au-lait macules in the context of clinical presentation and genetic background . . . . . | 5 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

### CASE REPORT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Krisztina Steuer-Hajdu, Andrea Szegedi, Krisztián Gáspár:</i><br>Unilateral facial oedema accompanied with multiple cutaneous symptoms caused by Lyme borreliosis;<br>short introduction to the current national diagnostic and therapeutic guideline of the disease . . . . . | 16 |
| <i>Zsuzsanna Nemesánszky, Klára Veres, Annamária Fodor, Ágnes Schveibert, Zsófia Tari, Zsuzsanna Zsófia Szalai:</i><br>Generalised oedematosus, haemorrhagic rashes: severe disease or benign condition? . . . . .                                                                | 23 |

### THERAPY

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Corinna Schneider, Zsuzsanna Lengyel, Fanni Baranyai, Kata Czirbesz, Ákos Haller, Katinka Pónyai:</i><br>The role of polynucleotides in medicine with emphasis on aesthetic medicine . . . . .                             | 29 |
| <i>Zsanett Tajti, Lajos Kemény, Rolland Péter Gyulai, Zsanett Renáta Csoma:</i><br>Therapy of severe acne: treatment results of five years at the Department of Dermatology and Allergology,<br>University of Szeged. . . . . | 37 |
| <i>Ugur Cakir, Gábor Varju:</i><br>Successful treatment of parenteral iron induced cutaneous siderosis with 1064nm Q-switched Nd:YAG laser . . . . .                                                                          | 44 |
| <i>Zsuzsanna Zsófia Szalai:</i><br>The importance of skin care for healthy and sick skin in childhood . . . . .                                                                                                               | 49 |

# Multiplex tejeskávé foltok differenciáldiagnosztikája a klinikai megjelenés és a genetikai háttér összefüggéseinek tükrében

## Differential diagnosis of multiple Café-au-lait macules in the context of clinical presentation and genetic background

VERES KLÁRA DR.<sup>1</sup>, NAGY BENEDEK<sup>2</sup>, EMBER ZSÓFIA<sup>2</sup>, FODOR ANNAMÁRIA DR.<sup>1</sup>,  
SZABÓ LÁSZLÓ DR.<sup>3,4</sup>, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.<sup>1</sup>

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest<sup>1</sup>,  
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest<sup>2</sup>, Heim Pál Országos  
Gyermekgyógyászati Intézet, Bel- és Tüdőgyógyászati Osztály<sup>3</sup>, Semmelweis Egyetem,  
Egészségtudományi Kar, Családgonddozási és Módszertani Tanszék<sup>4</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

A tejeskávé foltok (café-au-lait macules, CALMs) gyakori hiperpigmentált maculák, melyek szoliter vagy multiplex formában jelentkezhetnek. Tejeskávé foltok az egészséges újszülöttek kb. 2-3%-ánál figyelhetők meg, azonban multiplex megjelenésük esetén akár genetikai szindróma is állhat a háttérben.

A szerzők kitérnek a CALM-ok és a társuló kórképek differenciáldiagnosztikájára, az egyes szindrómák klinikai jellemzőire és genetikai hátterére. Bemutatásra kerülnek többek között a RASopathiák közé tartozó neurofibromatosisok (NF1, NF2), a Legius-szindróma, a Noonan-szindróma, a Noonan-szindróma többszörös lentigókkal (LEOPARD szindróma), a Costello-szindróma, a Watson-szindróma; továbbá egyes phacomatosisok, mint például, a Sclerosis tuberosa és a McCune-Albright-szindróma, valamint a Constitutív Mismatch Repair Deficiencia-szindróma (CMMRD) és további, CALM-okkal gyengébben asszociált kórképek.

A közlemény kiemeli a multidiszciplináris megközelítés fontosságát a multiplex CALM-okkal jelentkező pácienseknél, valamint hangsúlyozza a korai diagnózis és a genetikai tanácsadás jelentőségét a megfelelő terápiás terv felállítására és a prognózis javítása érdekében.

### Kulcsszavak:

tejeskávé foltok (CALMs) – Ras/MAPK  
útvonal – neurofibromatosis – phacomatosis  
– pigmentált lézió – genetikai háttér

### SUMMARY

Café-au-lait macules (CALMs) are common hyperpigmented macules that can present in solitary or multiple forms. Approximately 2-3% of healthy newborns are affected by café-au-lait spots; however, their multiplex appearance may indicate an underlying genetic syndrome.

The authors provide a comprehensive overview of the differential diagnosis of café-au-lait macules (CALMs) and their associated conditions, including the clinical features and genetic background of each syndrome. Among the discussed conditions are RASopathies, including neurofibromatosis type 1 (NF1), neurofibromatosis type 2 (NF2), Legius syndrome, Noonan syndrome, Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD syndrome), Costello syndrome, and Watson syndrome. Furthermore, the review includes phacomatoses such as tuberous sclerosis and McCune-Albright syndrome, alongside constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) and other syndromes that exhibit a weaker association with CALMs.

The publication emphasizes the importance of a multidisciplinary approach for patients presenting with multiple CALMs, as well as highlights the significance of early diagnosis and genetic counseling for establishing an appropriate therapeutic plan and improving prognosis.

### Key words:

café-au-lait macules (CALMs), –  
RAS-MAPK signaling pathways  
– neurofibromatosis – phacomatosis –  
pigmented lesion – genetic background

ORCID azonosító:

Dr. Veres Klára 0000-0001-9266-2754

Nagy Benedek 0000-0001-6539-140X

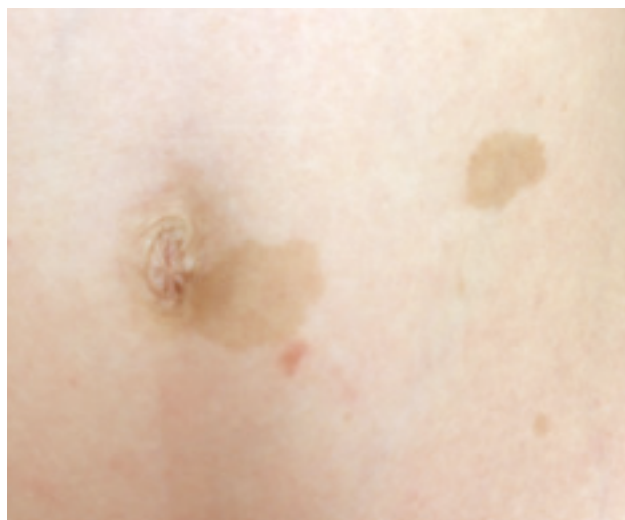
Prof. Dr. László Szabó 0000-0001-7589-3585

Prof. Dr. Szalai Zsuzsanna 0009-0009-8538-3912

A tejeskávé foltok (CALMs, *café-au-lait macules*) gyakori, hiperpigmentált, a felszínből nem kiemelkedő, nem tapintható maculák. A francia elnevezés a „tejeskávéhoz” hasonló színükre utal: a maculák színe a világosbarnától a sötétbarnáig különféle árnyalatú lehet, méretük néhány millimétértől akár több centiméterig is terjedhet. A tejeskávé foltok bármely testrészen előfordulhatnak, de a leggyakoribb lokalizáció a törzs és a végtagok. A CALM-ok általában már születéskor jelen vannak vagy az élet korai szakaszában jelentkeznek. Számuk és méretük az életkor előrehaladtával növekedhet, majd egy idő után stagnál (1). A soliter, kis méretű CALM-ok gyakoriak az egészséges populációban is, az újszülöttek nagyjából 2,7%-ában (0,3-18%), a kisgyermekek kb 28%-ában észlelik (13-30%) (2–4). Ez a szám a rasszoktól függően változik, az afroamerikaiak nagyobb arányban érintettek (4, 5). A tejeskávé foltok általában familiarisan jelentkeznek és autoszomális dominánsan öröklődnek. (1, 5). 3 vagy több CALM a populáció 1-14%-ánál fordul elő (3, 5). A többszörös CALM-ok jelenléte genetikai szindrómát jelezhet, ezért részletes, multidiszciplináris kivizsgálást igényel (3,5).

A tejeskávé foltok kialakulása az epidermisz basalis rétegében (*stratum basale*) lévő melanociták fokozott melanintermelésének következménye. Az érintett területen a melanociták száma nem magasabb. A pigmentet termelő dendritikus sejtek fokozott aktivitásuk révén melanint szintetizálnak, ami a bőr sötétebb pigmentációjához vezet (5).

A CALM-ok klinikai megjelenésük alapján két fő típusba sorolhatóak: az első csoportba tartoznak a gyakrabban észlelt, jól körülhatárolt, szabályos szélű CALM-ok, amelyek soliter vagy multiplex formában jelentkezhetnek, méretük néhány millimétértől több centiméter (>20 cm) nagyságú is lehet. Ez a csoport a klinikai megjelenés alapján a „Kalifornia partja” („Coast of California”) elnevezést kapta (1. ábra). Általában ez a típus társul a neurofibro-



1. ábra  
„Kalifornia partja” („Coast of California”) típusú tejeskávé foltok

matosis 1 (NF1) betegséggel és számos további genetikai szindrómával.

A CALM-ok második típusába tartoznak a ritkábban látt, szabálytalan széli résszel rendelkező („Coast of Maine” = „Maine partja”) maculák, amelyek általában szoliteren jelentkeznek és a méretük is nagyobb. Ez utóbbi típus gyakran szegmentális pigmentációs rendellenességeknél fordul elő, illetve McCune-Albright-szindrómában (2. ábra).

### CALM-okkal társuló genetikai szindrómák

A többszörös CALM-ok, különösen, ha más klinikai tünetekkel társulnak, számos genetikai szindróma alarmírozó bőrtünetei lehetnek. Ilyen genetikai szindrómák például a RASopathiák közé tartozó NF1 (neurofibromatosis type 1), NF2 (neurofibromatosis type 2), Legius-szindróma, Noonan-szindróma, Noonan-szindróma multiplex lentigokkal, Costello-szindróma, Watson-szindróma; a phakomatosisok (pl. sclerosis tuberosa, McCune-Albright-szindróma); a DNS-javító mechanizmusok hibáival kapcsolatos szindrómák (pl. Constitutional Mismatch Repair Deficiency – CMMRD); valamint a genomikus imprinting zavaraival járó kórképek (pl. Russell-Silver-szindróma) (1, 6). A felsorolt szindrómákon kívül számos, a CALM-okkal gyengébben asszociált kórkép is létezik (pl. Fanconi-anaemia, Bloom-szindróma). A legfontosabbakat az alábbiakban ismertetjük:



2. ábra  
„Maine partja” („Coast of Maine”) típusú tejeskávé foltok



## I. RASopathiák

A RASopathiák olyan genetikai szindrómák, amelyek a Ras/Mitogén-Aktívált Protein Kináz (MAPK) útvonal csírávonal-mutációival járnak. A Ras/MAPK útvonal elengedhetetlen a sejtosztódás, proliferáció, differenciáció és migráció szabályozásához, amelyek alapvetőek az egészséges egyedfejlődéshez. A RAS/MAPK jelátviteli út diszregulációja számos RASopathiában közös, ennek megfelelően számos klinikai tünet átfedést mutat, beleértve a koponya-, arcfelépítési rendellenességeket, kardiovaszkuláris anomáliákat, valamint az ectodermális eredetű szövetek érintettségét, azonban minden RASopathiára egyedi, jellegzetes klinikai tünetcsoport jellemző (7).

### 1. Neurofibromatosis 1. típus (NF1)

Az NF1 az egyik leggyakoribb CALM-okkal asszociált, autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató genetikai kórkép, amelynek gyakorisága 1:3000–4000 főre tehető (8,9). A háttérben a 17-es kromoszóma 17q11.2 régiójában elhelyezkedő *neurofibromin* (*NF1*, NM\_000267) tumorszuppresszor gén mutációja áll. Férfiak és nők azonos arányban érintettek. A szakirodalom szerint az NF1-ben szenvedő betegek várható élettartama 8–15 évvel rövidebb az átlagpopulációhoz képest, amely háttérben elsősorban a malignus folyamatok (malignus perifériás ideghüvely-daganatok (MPNST), emlőtumor) és a vasculáris érintettség állnak (10).

Az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete (NIH – National Institutes of Health) által 1987-ben felállított diagnosztikus kritériumokat 2021-ben megújították. A módosított kritériumok közé tartozik:

- hat vagy több tejeskávés folt (CALM,  $\geq 5$  mm prepubertás korú egyéneknél);
- axillaris vagy inguinális freckling (Crowe tünet);
- kettő vagy több neurofibroma, vagy egy plexiform neurofibroma (PN);
- optikus glioma;
- Lisch-csomók (írisz hamartómák) vagy choroidális eltérések;
- jellegzetes csontelváltozás (pl. sphenoidalis dysplasia, tibia anterolateralis deformációja, hosszú csőves csontok pseudoarthrosis);
- valamint genetikai vizsgálattal igazolt heterozigóta patogén *NF1* génvariáns (11–13).

A diagnózis felállítható, ha a beteg tünetei legalább két kritériumot teljesítenek. NF1-el diagnosztizált szülő gyermeke esetén elegendő egy NIH kritérium a diagnózishoz.

A CALM-ok a betegség legkorábbi tünetei lehetnek, általában már újszülött korban is észlelhetők (1). Egy éves korra az NF1-es betegek 99%-ánál már megfigyelhető hat vagy több tejeskávés folt, amelyek száma kora gyermekkorban rendszerint növekszik, majd stabilizálódik, később akár halványulhat is. Az NF1-re jellegzetes, tipikus tejeskávés foltok ovális alakúak, jól körülhatároltak, 1–3 cm átmérőjűek, egyenletesen pigmentáltak (kissé sötétebbek a környező bőrnél), azonban a méret, a pigmentáció és az alak tekintetében jelentős variabilitás lehetséges (1, 14–16). A CALM-ok laposak, a környező bőrfelülettel egy szintben vannak. Amennyiben a felszínből előemelkednek, vagy a környező bőrhöz képest szokatlanul puha vagy eltérő tapintatúak, alattuk plexiform neurofibroma sejthető (14, 15). A tejeskávés foltok szinte az egész testen előfordulhatnak, azonban NF1-es betegeknél a tenyereken és a talpakon nem jelennek meg (6, 14, 16).

Ha van ismert NF1-es családtag, a diagnózis általában már 1 éves korra felállítható multiplex CALM-ok jelenléte esetén. Amennyiben a családi anamnézis negatív, a betegek körülbelül fele teljesíti 1 éves korára a diagnózis felállításához szükséges kritériumokat (2 vagy több kritériumot). *Ben-Shachar* és munkatársai algoritmus alapján a 29 hónaposnál idősebb gyermekeknél, akiknél legalább 1 atípusos tejeskávés folt (CALM) vagy kevesebb, mint 6 tejeskávés folt található, 1% alatti az esély konstitucionális NF1 kialakulására. Ezzel szemben a 29 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, akiknél 6 vagy több tejeskávés folt van jelen, 80% feletti az esély az NF1 kialakulására (3). 8 éves korra szinte minden érintett diagnosztizálható a klinikai tünetek alapján (5). A CALM-ok után megjelenő bőrtünet a *freckling*, amely általában már 3–5 éves kor körül észlelhető, majd fokozatosan megjelennek a neurofibromák is (5, 14). A szemészeti tünetek korai megjelenése miatt (a Lisch csomók típusosan 6 éves kortól, az opticus gliomák gyakran már 7 éves kor előtt megjelennek) évente szemészeti vizsgálat szükséges.

Az NF1-es betegek hosszútávú, multidiszciplináris gondozása elengedhetetlen, melynek magában kell foglalnia a növekedés és fejlődés folyamatos ellenőrzését, a bőrgyógyászati vizsgálaton túl az említett szemészeti, valamint ortopédiai, neurológiai, kardiológiai, audiológiai és endokrinológiai vizsgálatát, esetenként pszichológiai állapotfelmérést is.

### 2. Neurofibromatosis 2. típus (NF2)

Az NF1-nél ritkább, autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató betegség (gyakoriság kb. 1:40 000). A háttérben a 22-es kromoszómán található *NF2* gén mutációi állnak, amely a merlin nevű tumorszuppresszor fehérjét kódolja (6, 17). Fő klinikai jellemzője a kétoldali acusticus neurinoma (hallóideg-daganat), de előfordulhatnak más agydaganatok is (meningeomák, ependimomák, gliomák), valamint szürkehályog (17, 18). Schwannomák a bőrön, valamint intracranialisan és a gerincvelőben is megjelenhetnek. Bár a tumorok főként benignusak, idővel növekedhetnek, fontos struktúrák kompresszióját eredményezve (17). Az NF2 további jellegzetes klinikai tünetei a halláscsökkenés, fülszengés és szédülés. CALM-ok az esetek kb. 40–50%-ában vannak jelen (1).

Az NF2-vel diagnosztizált beteg esetében évente kiterjedt fizikális vizsgálatot kell végezni, amely magában foglalja a bőr, a szem és a hallás vizsgálatát is. 10 éves kortól kezdődően évente agyi, illetve gerincvelő MRI-t kell végezni az NF2-vel összefüggő daganatok korai felismerése érdekében (1).

### 3. Schwannomatosis

A schwannomatosis a neurofibromatosisok egy ritka altípusa, amelyre perifériás idegrendszeri schwannomák (ideghüvelydaganatok) kialakulása jellemző. Klinikailag krónikus vagy intermittáló fájdalom jellemzi, illetve az érintett idegek mentén jelentkező neurológiai tünetek (gyengeség, zsibbadás) dominálnak. Bőrtünetek csak ritkán jelentkeznek (CALM-ok), illetve az NF1-re és NF2-re jellemző hallóideg tumorok sem jellemzőek. A háttérben a *SMARCB1* vagy a *LZTR1* gént mutációja áll (19).

A diagnózis felállítása a klinikai tünetek, képalkotó vizsgálatok (MRI) és a genetikai vizsgálat alapján történik. Az érintett betegek gondozása során kiemelten fontos a megfelelő fájdalomcsillapítás és szükség esetén sebészeti beavatkozások elvégzése (20).

### 4. Legius-szindróma

Autoszomális domináns öröklődésmentet mutató betegség, amelyet a *SPRED1* gén patogén mutációi okoznak. Tünetei hasonlítanak az NF1-ben észlelt tünetekre, de a neurofibromák, a Lisch-csomók és az intracranialis eltérések, valamint a központi idegrendszeri tumorok hiányoznak (13). Az NF1 diagnosztikus kritériumait teljesítő betegek 5%-a valójában ebbe a csoportba tartozik (5). Jellemző tünetek a multiplexen jelentkező CALM-ok, macrocephalia, axillaris freckling és lipomák. Az NF1-hez képest ritkábban, de az átlag populációhoz viszonyítva gyakrabban jár tanulási nehézséggel, figyelemzavarral (1, 21).

A Noonan-szerű arcfelépítés is gyakori hipertelorizmussal, lapos, széles orrgyökkel, vékony ajkakkal, alacsonyán ülő fülekkel, duzzadt kéz-, és/vagy lábfejjel stb. Amennyiben a diagnózist megerősíti a genetikai teszt, a rendszeres koponya MRI-től és szemészeti kontrolloktól el lehet tekinteni (1, 13).

### 5. Noonan-szindróma

A Noonan-szindróma egy autoszomális domináns öröklődésű genetikai betegség, amelynek előfordulása 1:1000–2500 fő (22). A háttérben különböző gének, például a *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1* és *KDR* patogén mutációi állnak (1, 22). A betegség klinikai megjelenése igen változatos lehet. A jellemző tünetek közé tartozik a tipikus arcfelépítés (hipertelorizmus, széles, lapos orrgyök, vékony ajkak, alacsonyán ülő fülek, valamint a rövid nyak és a nyaki redő), a szívfejlődési rendellenességek (pl. pulmonalis stenosis), az alacsony termet, fejlődésbeli elmaradás, tanulási nehézségek, veseérintettség, nyirokrendszeri zavarok, haematológiai/véralvárási eltérések (22). Gyakori bőrtünetei a pigmentnaevusok, CALM-ok és lentigók, valamint a keratosis pilaris. A haj gyakran vastag és göndör, máskor ritka és vékony (22).

A diagnózis megerősítésére genetikai vizsgálat javasolt. A rendszeres kardiológiai kontrollok és multidiszciplináris követés kiemelt jelentőségűek a szövődmények korai felismerése érdekében.

### 6. Noonan-szindróma multiplex lentigókkal (LEOPARD-szindróma)

Autoszomális domináns öröklődésű RASopathia. A korábban használt LEOPARD elnevezés egy mozaikszó, amely a diagnózis felállításához vezető klinikai jellemzőkre utal: lentigók, EKG vezetési zavarok (veleszületett szívbetegség), ocularis eltérés (hipertelorizmus), pulmonalis stenosis, abnormális genitáliák, retardált növekedés (alacsony termet) és szenzorineurális sükettség (Deafness) (6, 23, 24).

Az érintett egyéneknél a Noonan-szindrómával közös klinikai tünetek figyelhetők meg, mint például a dysmorf arcfelépítés (szemhéjptosis, hipertelorizmus, széles, lapos ornyereg és alacsonyán ülő fülek), alacsony termet, valamint pectus excavatum vagy carinatum. Az egyik leggyakoribb és potenciálisan életveszélyes kardialis manifestáció a hypertrophias cardiomyopathia, amely az érintettek közel 80%-át érinti. Ritkábbak a pulmonalis stenosis és további mitrális, illetve aorta billentyű rendellenességek. EKG vezetési zavarok az esetek akár 75%-ában jelen lehetnek. Az urogenitális rendellenességek közül kiemelendő a férfiak 50%-ában előforduló bilaterális cryptorchismus, valamint a hypospadiasis, a genitális hypoplasia és a patkóvese. A szenzorineurális halláscsökkenés vagy hallásvesztés az érintettek 25%-át érinti, illetve enyhe fokú értelmi fogyatékoság is előfordul (24).

A bőrtünetek a szindróma legtipusosabb és leggyakoribb klinikai jellemzői. A lentigók néhány milliméteres, sötétbarna maculák, amelyek elsősorban a fejre és a törzsre lokalizáltak, jelentkeznek, a nyálkahártyát nem érintik. Lehetnek veleszületettek, de gyakran csak 5 éves kor körül jelennek meg. Számuk az életkor előrehaladtával növekszik (23). Tejeskávétoltok az esetek közel felében jelentkeznek. Színük a tipikus CALM-okhoz képest sötétebb, ezért „café-noir foltoknak” is nevezik őket (23, 24). A háttérben eddig 4 génmutáció ismert, a *BRAF*, *MAP2K1*, *PTPN11*, *RAF1* (24, 25). A betegség igen ritka, a diagnózis felállítása nehézkes: multiplex lentigók jelenléte esetén további 2 klinikai tünet, lentigók hiányában, ha van ismert, érintett elsőfokú rokon, további 3 jellegzetes kritérium szükséges a diagnózis felállításához, ezért javasolt genetikai vizsgálat a diagnózis megerősítéséhez. A rendszeres kardiológiai, audiológiai és endokrinológiai vizsgálat elengedhetetlen a potenciális súlyos szövődmények miatt.

### 7. Watson-szindróma

Autoszomális domináns öröklődésű betegség, amely az NF1-hez hasonló klinikai képet mutat, de gyakran társul pulmonalis stenosis, értelmi fogyatékosággal és alacsony növesssel (5). A betegek felénél macrocephalia és Lisch-csomók, egyharmaduknál neurofibromák is megjelennek, ezért egyesek az NF1 klinikai variánsának tartják (5, 6).

### 8. Costello-szindróma

A Costello-szindróma egy ritka genetikai betegség, amelyet az *HRAS* gén aktiváló csíravonal-mutációi okoz-



nak, így a RASopathiák közé sorolható (6, 26, 27). Jellemző tünetei közé tartoznak a táplálási nehezítettség, növekedési és fejlődésbeli elmaradás, csökkent kognitív funkciók, kedves személyiség, durva arcvonások (prominens homlok, benyomott orrgyök, vaskos orr, nagy nyelv, széles ajkak), hydrocephalus, öreges arcifejezés, cardiomyopathia, vezetési zavarok, valamint különböző bőr, ortopédiai (pl. kyphoscoliosis, laza ízületek, feszes Achilles-ín), szemészeti (ptosis, strabismus, nystagmus) és neurológiai (epilepszia) eltérések (27). Fontos kiemelni a magas tumorrizikót (rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, hólyag tumorok, stb.), ami folyamatos monitorozást igényel (6, 26).

A bőrgyógyászati tünetek közé tartozik a laza, hiperpigmentált bőr mély tenyéri és talpi ráncokkal („mosónőbőr”), palmoplantaris hyperkeratosis, ritka, göndör haj, acanthosis nigricans és papillomák az orr körül (6, 26). A tejeskávé foltok jelenléte nem specifikus a kórképre, de Cosetello-szindrómás egyénekben gyakrabban látható az egészséges populációhoz viszonyítva.

## 9. Cardiofaciocutan-szindróma (CFC)

A ritka, autoszomális domináns módon öröklődő Cardiofaciocutan-szindróma hátterében leggyakrabban a *BRAF*, ritkábban a *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2* géneket érintő mutáció áll. Elsősorban szívfejlődési rendellenességek (az esetek 75–80%-ában), jellegzetes arc struktúrák (magas homlok, ívelt szemöldök, ptosis, rövid orr, távol ülő szemek, vékony felső ajak, előreugró áll), bőr- és hajeltérések, valamint fejlődésbeli elmaradás jellemzik (7). A tumorrizikó (leukaemia, rhabdomyosarcoma) az átlag populációhoz képest fokozott, de a Costello vagy Noonan szindrómákhoz képest alacsonyabb.

Jellegzetes cardialis tünetek a pulmonalis stenosis, a hypertrophiás cardiomyopathia, illetve a pitvari vagy kamrai septumdefektus. A bőrtünetek közé tartoznak a száraz, durva tapintatú bőr, a keratosis pilaris, a hiányos szőrzet és a dystrophiás körmök. A betegek 9–31%-ánál jelentkeznek CALM-ok (28).

## II. Phacomatosisok

### 1. McCune-Albright-szindróma

Igen ritka (1:100000–1000000), CALM-ok, fibrosus dysplasia, valamint pubertas praecox (gonadotropin-independens) triádjával járó kórkép (1, 29). A háttérben a *GNAS* gén mozaikos szomatikus mutációja áll. A tejeskávé foltok születéskor jelen vannak, vagy újszülött korban jelentkeznek, jellegzetesen nagyok, egyoldaliak, gyakran a Blaschko vonalakat követik és szabálytalan szélűek (coast of Main típus). A betegség súlyossága igen széles spektrumon változhat, lehet tünetmentes, de akár újszülöttkorban lethális is. Egyéb endokrinológiai rendellenességek (pl. hyperthyreosis, hypercortisolismus, hypophosphatemia, növekedési hormon többlet) is előfordulhatnak már az első életévekben, ezért rendszeres endokrinológiai kontroll szükséges a hormonális eltérések korai detektálása céljából. A csontok

gyakran töréshez, deformitáshoz, illetve fájdalomhoz vezető fibrotikus átépülése miatt elengedhetetlen a rendszeres ortopédiai vizsgálat, valamint a fokozott emlőtumor kockázat miatt a korai életkorban elkezdett rendszeres mellrák szűrés (1, 6).

## 2. Sclerosis tuberosa

A sclerosis tuberosa egy autoszomális domináns öröklődésű genetikai szindróma, amely hátterében a *TSC1* és *TSC2* gének mutációja áll. A betegség számos szervet érint, leggyakrabban a bőrt, a központi idegrendszert, a vesét és a tüdőt (30). Jellegzetes bőrtünetei a hamartomák, arci angiofibromák (adenoma sebaceum), „shagreen plakk” (főként deréktájon vagy tarkójátékon, narancshéjszerű felszínű, kissé hyperpigmentált/bőrszínű plakk), kőrifalevél (*ash leaf*) alakú hypopigmentált maculák, hypopigmentált konfetti szerű foltok, pretibialis és periungualis fibromák (Koenen-tumorok). A központi idegrendszeri érintettség gyakran epilepsziához és kognitív fejlődési elmaradáshoz vezethet, míg a vesében gyakori a ciszták és a tumorok (pl. angiomyolipoma) megjelenése. Jellemzőek a koponya-arcfelépítési anomáliák, a fogazati rendellenességek (pl. zománchibák), gingivalis fibromák, valamint a hamartomák a különböző szervekben (6, 30). A diagnózis genetikai tesztelés és a klinikai jellemzők alapján történik. Kezelése tüneti, multidiszciplináris megközelítést igényel. A betegség prognózisa változatos, a korai felismerés javíthatja az életminőséget.

## III. DNS-javító mechanizmusok hibáival kapcsolatos szindrómák

### 1. Konstitutív Mismatch Repair Deficientia (CMMRD)

A konstitutív mismatch repair deficiencia egy ritka, autoszomális recesszív öröklődésű betegség, amely fokozott tumorrizikóval jár. Leggyakrabban vastagbél és vékonybél daganatok, ritkábban glioma, akut myeloid leukemia vagy rhabdomyosarcoma jelentkezik, jellegzetesen húsz éves kor előtt. A betegség kialakulásának oka, a Mismatch Repair génekben (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) kialakuló biallélikus csírvonal loss-of-function mutáció (31).

Bőrtünetei hasonlóak az NF1-hez, azonban a CALM-ok gyakran szabálytalan szélűek, változatos színűek és szegmentális elrendeződésűek. Ezen kívül jellemző a pilomatrixomák megjelenése is (31).

A CMMRD megkülönböztethető az NF1-től, mivel a szülők gyakran vérszerinti rokonok, és legalább az egyik szülő klinikai tünetei és/vagy családi előzménye mutathat Lynch-szindrómára (örökletes nem polipózus vastagbélrák) utaló jeleket. Ezt heterozigóta patogén variáns okozza, az érintett locusok egyikén. Jellemzően a szülőknek nincsenek NF1-hez kapcsolódó klinikai tünetek (32).

A CMMRD korai diagnózisa és a megfelelő monitorozás elengedhetetlen a daganatmegelőzés és a szövődmények minimalizálása érdekében.

## IV. Egyéb tejeskávé foltokkal járó kórképek

Számos további kórképben is megtalálhatóak CALM-ok, azonban ezek hiánya nem zárja ki a betegség meglétét (1). Ezek közül az alábbiakban bemutatásra kerül a Fanconi-anaemia, Bloom-szindróma, piebaldismus, Russell-Silver-szindróma, Proteus-szindróma, Ataxia-telangiectasia, és a Familiaris progressiv hyper- és hypopigmentáció.

### 1. Fanconi-anaemia

Az autoszomális recesszív öröklődésű Fanconi-anaemia hátterében a DNS-javító mechanizmusok hibái állnak. A betegség fokozott tumorizációval jár, különösen gyakori a leukaemia. Jellemző tünetei közé tartozik a csontvelő-elégtelenség, fejlődési rendellenességek, csontrendszeri eltérések, alacsonynövés, microcephalia, ocularis eltérések, genitourethralis malformációk és a hiperpigmentáció (6).

### 2. Bloom-szindróma (congenitalis telangiectaticus erythema)

Ritka, autoszomális recesszív öröklődésű, fokozott tumorizációval (lymphoma) járó genetikai szindróma, amelyet a *BLM* gén mutációi okoznak. Klinikai tünetei közé tartozik a prenatalis és postnatalis növekedésbeli elmaradás, az immundeficiencia, a 2-es típusú cukorbetegség, a hypogonadismus, a törékeny haj, a fényérzékenység, a lupus-szerű arci erythema, valamint a hiperpigmentáció, a tejeskávé foltok és a telangiectasia (33).

### 3. Piebaldismus

A piebaldismus igen ritka, autoszomális dominánsan öröklődik, a hátterében a *KIT* proto-onkogénben bekövetkező mutáció áll. Ezen gén kulcsfontosságú szerepet játszik a melanociták migrációjában, proliferációjában és túlélésében az embrionális fejlődés során. A piebaldismus vezető klinikai tünete a bőr és a haj hipopigmentációja, amely leginkább a homlokon megjelenő fehér hajtincs (poliosis) és a törzsön, végtagokon előforduló hypopigmentált maculák formájában figyelhető meg. Ezeken a területeken a melanociták hiányoznak. Ritkán megfigyelhetők CALM-ok (gyakran szegmentális elrendezésben) is (28). A kórképet el kell különíteni a hasonló formában manifesztálódó sclerosis tuberosa-tól, a Waardenburg-szindrómától és a vitiligtól. (34,35).

### 4. Russell-Silver-szindróma

Genomikus imprinting rendellenesség, mely pre- és postnatalis növekedési retardációval, alacsony születési súllyal, jellegzetes arci struktúrával és aszimmetriával (hemihipertrophia) jár. CALM-ok előfordulnak, de kevésbé gyakoriak (6).

## 5. Proteus-szindróma

A ritka, *overgrowth* (túlnövekedési) szindrómák közé tartozó Proteus-szindróma hátterében a *PIK3CA* gén aktíváló szomatikus mutációja áll, amely mozaicizmus formájában fordul elő, vagyis csak bizonyos sejtek hordozzák a genetikai eltérést. A mutáció az AKT/mTOR jelátviteli útvonal túlzott aktivációját eredményezi, ami kóros szöveti növekedést okoz (36).

A klinikai tünetek közül kiemelendő az aszimmetrikus túlbujánzás, amely érintheti a csontokat (például macrodactylia), a bőrt (lipomatosus, hemangiómák) és más kötőszöveteket. Továbbá gyakoriak a cerebriform nevusok, melyek dominánsan az alsó végtagokon jelentkeznek, illetve esetenként multiplex café-au-lait foltok (CALM) is megjelenhetnek. A Proteus-szindróma kezelésére ígéretesek az mTOR jelátviteli útvonalat célzó gyógyszerek, például a sirolimus és más *PIK3CA*-inhibitorok, amelyek hatékonyságát jelenleg is zajló klinikai vizsgálatok mérik (37).

### 6. Ataxia-telangiectasia

Az *ATM* gén (Ataxia Telangiectasia Mutated) mutációja által okozott betegség gyakorisága 1:40,000 és 1:100,000 fő között mozog (38). Az *ATM* gén fehérjetermék kulcsszerepet játszik a DNS károsodásának felismerésében és javításában, a sejtciklus és az apoptózis szabályozásában is, ezért a mutáció fokozott daganat kockázattal jár.

Klinikailag jellegzetesek a neurológiai tünetek, amelyek már kisgyermekkorban manifesztálódnak ataxia formájában, majd későbbi életkorban dysarthriával (beszédzavar) és dystoniával (izomfeszülési zavar) is kiegészül. Szintén jellegzetesek a 3-5 éves korban megjelenő telangiectasiák, amelyek elősorban a conjunctiván és a bőrön jelentkeznek (39).

### 7. Familiaris CALM-ok

A familiaris CALM-ok esetében nincsenek egyéb stigmák vagy klinikai tünetek, amik NF1-re utalnának. Az örökletes tejeskávé foltokkal (CALM) rendelkező egyének 80%-99%-ában több mint 6 CALM található, amelyek átmérője néhány millimétertől több mint 10 cm-ig terjedhetnek. Körülbelül 5-29%-uknál freckling is megjelenhet.

A jóindulatú familiáris esetek kezelést nem igényelnek, kozmetikai problémák esetén lézeres kezelések lehetségesek. Genetikai szindrómák gyanúja esetén genetikai tanácsadás és molekuláris genetikai vizsgálatok indokoltak.

### 8. Gyűrű vagy ring kromoszóma szindrómák

A gyűrű kromoszómák olyan aberráns kromoszómák, amelyek akkor jönnek létre, ha egy kromoszóma mindkét karján (telomerek) bekövetkező törés esetén a letört végek elvesznek, és a szabadon maradt végek összetapadnak

gyűrű formájában. Bár rendkívül ritkák, eddig valamenyny humán kromoszómán azonosították őket, 99%-ban sporadikusak. A tünetek a telomerikus deléció helyétől és mértékétől, valamint a gyűrű kialakulásakor elveszett genetikai anyag mennyiségétől függnnek, ennek megfelelően a betegek fenotípusa igen változatos lehet. Közös jellemzőjük a kifejezett növekedésbeli elmaradás, illetve gyako-

ri az arci dysmorphia, microcephalia és a neurocognitív deficit (1, 5, 40).

A gyűrűkromoszómák esetén a hiperpigmentáció és a tejeskávé foltok (CALM) kevésbé jellemzőek, azonban a 7-es, 11-es, 12-es, 15-ös, 17-es és 22-es kromoszómát érintő gyűrűkromoszóma-szindrómákban gyakrabban jelentkeznek tejeskávé foltok (1, 5).

| Szindróma                                            | Érintett gén                                                                                                                                                                                              | Öröklési mód           | Főbb klinikai jellemzők                                                                                                                                                                                                                                 | CALM jellemzők                                                                                          | Egyéb diagnosztikai szempontok                                                               |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neurofibromatosis 1. típus (NF1) (OMIM 162200)       | <i>NF1</i>                                                                                                                                                                                                | Auto-szomális domináns | Többszörös CALM (>6 db, >5 mm prepubertálisan, >15 mm posztpubertálisan), neurofibromák, axillaris/inguinalis freckling (Crowe-jel), Lisch-csomók, csontrendszeri elváltozások (scoliosis, pseudoarthrosis), malignus daganat kockázat                  | Számos, nagyok is lehetnek, típusosan “coast of California”, de szabálytalan alakúak is előfordulhatnak | NIH kritériumok, Genetikai teszt (NF1 gén), MRI (opticus glioma, agydaganatok kizárása)      |
| Neurofibromatosis 2. típus (NF2) (OMIM 101000)       | <i>NF2</i>                                                                                                                                                                                                | Auto-szomális domináns | Kétoldali akusztikus neurinomák, más agydaganatok (meningeómák, ependymómák), szürkehályog                                                                                                                                                              | Kevesebb, mint NF1-nél                                                                                  | MRI (vestibularis schwannomák, agydaganatok kizárása), Hallásvizsgálat, Szemészeti vizsgálat |
| Legius-szindróma (OMIM 611431)                       | <i>SPRED1</i>                                                                                                                                                                                             | Auto-szomális domináns | Többszörös CALM, szeplők, lipómák, makrocefália, tanulási zavarok; <i>neurofibromák és Lisch-csomók hiányoznak</i>                                                                                                                                      | Többszörös CALM                                                                                         | Genetikai teszt ( <i>SPRED1</i> gén)                                                         |
| Noonan-szindróma (OMIM 163950)                       | <i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>RIT1</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>SOS2</i> , <i>LZTR1</i> , <i>A2ML1</i> , <i>RRAS</i> , <i>RASA2</i> , <i>SHOC2</i> | Auto-szomális domináns | Jellegzetes arcvonások, alacsony termet, veleszületett szívfejlődési rendellenességek, (jellemzően pulmonalis stenosis), fejlődési lemaradás, nyaki redő, cryptorchismus, véralvadási zavarok, nyirokrendszeri eltérések és szemészeti rendellenességek | Pigmentnaevusok, CALM-ok, lentigok, keratosis pilaris                                                   | Genetikai teszt, Szív UH                                                                     |
| Noonan-szindróma lentigokkal (LEOPARD) (OMIM 151100) | <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>PTPN11</i> , <i>RAF1</i>                                                                                                                                                 | Auto-szomális domináns | Többszörös lentigok, veleszületett szívbetegség, jellegzetes arc, alacsony termet, egyéb rendellenességek (pl. pulmonális stenosis, nemi szervek fejlődési rendellenességei, halláscsökkenés)                                                           | Többszörös CALM („cafe-noir macules”), lentigok                                                         | EKG, szívvultrahang, Genetikai teszt (RAS-út vonal gének)                                    |
| Watson-szindróma (OMIM 193520)                       | <i>NF1</i>                                                                                                                                                                                                | Auto-szomális domináns | NF1-hez hasonló tünetek, pulmonális stenosis, alacsony növekedés, esetleg macrocephalia, Lisch csomók és neurofibromák                                                                                                                                  | Többszörös CALM                                                                                         | Genetikai teszt ( <i>NF1</i> gén), Fizikális vizsgálat, Szemészeti vizsgálat, MRI            |

1. a táblázat  
CALM-mal társuló szindrómák

| Szindróma                                                     | Érintett gén                                              | Öröklési mód            | Főbb klinikai jellemzők                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CALM jellemzők                                                        | Egyéb diagnosztikai szempontok                                                    |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Costello-szindróma (OMIM 218040)                              | <i>HRAS</i>                                               | Auto-szomális domináns  | Laza bőr, mély tenyéri-talpi ráncok és hyperkeratosis, papillómák az orr körül, ritka, göndör haj, táplálási/súlygyarapodási és növekedési elégtelenség, tumorizáló (77%), jellegzetes arcfelépítés, cardiomyopathia                                                                                                                                                                                                                   | CALM-ok előfordulnak, de ritkábban                                    | Genetikai teszt ( <i>HRAS</i> gén), Fizikális vizsgálat                           |
| Cardiofaciocutaneous-szindróma (OMIM 115150)                  | <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i> , <i>KRAS</i> | Auto-szomális domináns  | Cardialis érintettség, jellegzetes arcvonások, hiányos szövet, dystrophiás körmök                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CALM-ok, keratosis pilaris                                            | <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i> gének szekvenálása      |
| Sclerosis tuberosa (OMIM TSC1 – 191100, TSC2 – 613254)        | <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>                                 | Auto-szomális domináns  | Hamartómák, cutan angiofibromák, hypopigmentált maculák (ash leaf – kőrísfalevél alakú), hypopigmentált konfetti-szerű foltok pretibialisan, subungualis fibromák, vese angiomyolipoma, veseciszták, pulmonaris lymphangioleiomyomatosis, intracardialis rhabdomyomák, epilepszia, szellemi fogyatékoság, paraventricularis meszesedések; csontrendszeri rendellenességek, fogzománc eltérések, gingivális fibromák, retinalis gliomák | CALM-ok (<50%)                                                        | Genetikai teszt ( <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> ), Fizikális vizsgálat, UH, MRI       |
| McCune-Albright-szindróma (OMIM 174800)                       | <i>GNAS</i>                                               | Sporadikus              | Többszörös CALM, fibrosus dysplasia, korai pubertás, endokrin rendellenességek (hyperthyreosis, hypercortisolismus)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Gyakran nagyok, szabálytalan szélelűek (“Coast of Main”), egyoldalúak | RTG (fibrosus dysplasia), Hormonális vizsgálatok, Genetikai teszt ( <i>GNAS</i> ) |
| Konstitutív Mismatch Repair Deficiencia (CMMRD) (OMIM 276300) | <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>     | Auto-szomális recesszív | Többszörös CALM, fokozott tumorizáló (vastagbél, vékonybél, hematológiai daganatok), gyakran Lynch-szindróma a családban, pilomatrixomák                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NF1-hez hasonló CALM-ok                                               | Genetikai teszt, ( <i>MMR</i> gének), Családi anamnézis                           |
| Proteus-szindróma (OMIM 176920)                               | <i>AKT1</i>                                               | Sporadikus              | Overgrowth szindróma (különféle szövettípusok túlzott növekedése), hamartómák, hiperostosisok, kötőszövetes naevusok, epidermalis naevusok, csontkinövés                                                                                                                                                                                                                                                                               | CALM-ok                                                               | Fizikális vizsgálat, Képzőművészeti eljárások, Genetikai teszt ( <i>AKT1</i> )    |
| Piebaldismus (OMIM 172800)                                    | <i>KIT</i> , <i>SNAI2</i>                                 | Auto-szomális domináns  | Poliosis, hypopigmentált maculák                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CALM-ok (gyakran szegmális elrendeződésben)                           | Fizikális vizsgálat, Genetikai teszt ( <i>KIT</i> , <i>SNAI2</i> )                |
| Schwannomatosis (OMIM 162091)                                 | <i>LZTR1</i> , <i>SMARCB1</i>                             | Auto-szomális domináns  | Többszörös schwannomák, esetenként meningiomák                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CALM-ok                                                               | MRI, Genetikai teszt ( <i>LZTR1</i> , <i>SMARCB1</i> )                            |
| Russel-Silver-szindróma (OMIM 180860)                         | -                                                         | Imprinting              | Intrauterin növekedés elmaradása, alacsony születési súly, aszimmetria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CALM-ok                                                               | Fizikális vizsgálat, Genetikai vizsgálat (11p15 régió)                            |

1. b táblázat  
CALM-mal társuló szindrómák

| Szindróma                            | Érintett gén                                                                                                                                                                    | Öröklési mód            | Főbb klinikai jellemzők                                                                                                              | CALM jellemzők | Egyéb diagnosztikai szempontok                                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Fanconi anaemia (OMIM 227650)        | <i>FANCA</i> ,<br><i>FANCC</i> ,<br><i>FANCG</i> ,<br><i>FANCE</i> ,<br><i>FANCD2</i> ,<br><i>BRCA2</i> ,<br><i>BRIP1</i> ,<br><i>FANCB</i> ,<br><i>FANCF</i> ,<br><i>FANCI</i> | Auto-szomális recesszív | Csontvelő elégtelenség, csontrendszeri rendellenességek, alacsony növés, microcephalia, szemeltérések, genitourethralis malformációk | CALM-ok        | Fizikális vizsgálat, Képzővizsgálatok, Szemészeti vizsgálatok, Genetikai vizsgálatok |
| Bloom szindróma (OMIM 210900)        | <i>BLM</i>                                                                                                                                                                      | Auto-szomális recesszív | Növekedésbeli lemaradás (pre/postnatalis), immundeficiencia, fényérzékenység, inzulin rezisztencia, korai tumorrizikó                | CALM-ok        | Fizikális vizsgálat, Endokrinológiai vizsgálat, Genetikai teszt ( <i>BLM</i> gén)    |
| Ataxia teleangiectasia (OMIM 208900) | <i>ATM</i> ,<br>7;14 kromoszóma transzlokáció                                                                                                                                   | Auto-szomális recesszív | Cerebellaris dysfunctio és/vagy ataxia, immundeficiencia, teleangiectasiák                                                           | Ritkán CALM-ok | Fizikális vizsgálat, Genetikai teszt ( <i>ATM</i> gén)                               |

1. c táblázat  
CALM-mal társuló szindrómák

## Diagnózis

A CALM diagnózis felállításához általában elegendő a fizikális vizsgálat. Nehezen megítélhető esetekben a környező területtől való elkülönítésben segíthet a Wood lámpa használata. Bőrbiopsiára a mindennapi gyakorlatban nincs szükség. Ha mégis történik szövettani vizsgálat, az NF1-hez társuló CALM-okban a basalis rétegben a melanocitákban és a basalis keratinocitákban megnövekedett mennyiségű melanin látható, óriás melanoszómákkal (41).

Multiplex CALM-ok jelenléte esetén alapos kivizsgálás szükséges a szisztémás érintettség, esetleges szindróma kizárása céljából, amely magában foglalja a családi anamnézist, a részletes fizikális vizsgálatot (neurofibromák, hypopigmentált foltok, freckling, stb.), szemészeti vizsgálatot (Lisch-csomók, choroidalis eltérések, stb.), neurológiai, fül-orr-gégészeti vizsgálatot audiológiával kiegészítve, ortopédiai vizsgálatot és szükség esetén képzővizsgálatot (pl. MRI, röntgen, ultrahang), valamint az egyre szélesebb körben elérhető genetikai tesztet. Pozitív esetekben a családtagok alapos fizikális, illetve indokolt esetben genetikai vizsgálata is szükséges.

## Differenciáldiagnosztika

Fontos elkülöníteni a CALM-okat más hiperpigmentációs állapotoktól (pl. Addison-kór, hemokromatózis), veleszületett anyajegyektől (pl. melanocitás naevusok, Becker-naevus) és további pigmentált bőrtünetektől (pl. maculopapulosus cutan mastocytosis, posztinflammatorikus hiperpigmentáció, szegmentális pigmentációs zavar, fitophotodermatitis, plexiform neurofibroma, naevus spi-

lus, lentigo), melyhez az anamnézis ismeretében a legtöbb esetben a dermatoszkóppal kiegészített fizikális vizsgálat elegendő.

## Terápia

A CALM-ok alapvetően benignus, panaszt nem okozó bőrtünetek, ezért önmagukban kezelést nem igényelnek, azonban a háttérben meglévő alapbetegség esetén a társuló elváltozások, malignus tumorok kezelésére szükség lehet, ezért a korai diagnózis és a genetikai tanácsadás elengedhetetlen. A betegek hosszútávú, multidiszciplináris (gyermekneurológus, bőrgyógyász, szemész, onkológus, fül-orr-gégész/audiológus, genetikus, ortopéd sebész, radiológus) gondozást igényelnek a későbbi szövődmények, esetleges malignitások korai detektálása és kezelése céljából.

Amennyiben a tejeskávé foltok kifejezett kozmetikai problémát, pszichés terhet okoznak, lokális externák, esetleg villanófényes technika (IPL), radiofrekvenciás (RF) vagy lézeres kezelés alkalmazható (42), bár szindrómás esetekben kevés irodalmi adat áll rendelkezésre ezen terápiák hatékonyságáról. Az eddigi adatok szerint a terápiás eredmények gyakran csak mérsékeltek, illetve a recidiva is gyakori.

A CALM-ok kezelésére használt lézerekkel (pl. Q-kapcsolt neodímium:ittrium-alumínium-gránát lézer (QS Nd:YAG), Q-kapcsolt alexandrit lézer, Q-kapcsolt rubin lézer, és festéklézer) az elváltozások halványításához/el-tüntetéséhez több alkalomra van szükség. Szövődményként előfordulhat hipopigmentáció, átmeneti/permanens hiperpigmentáció, hegesezés, valamint gyakran csak részleges javulást sikerül elérni (42).



## Összefoglalás

A fizikális vizsgálat során a CALM-ok klinikai megjelenésének, eloszlásának és számának alapos feltérképezése kiemelt jelentőségű: a soliter, kisméretű tejeskávé foltok általában nem igényelnek további kivizsgálást, ezzel szemben a nagyszámú, genetikai szindróma lehetőségére utaló elváltozások szoros obszervációt, részletes kivizsgálást és multidiszciplináris megközelítést igényelnek. Az ilyen esetekben nélkülözhetetlen a társuló tünetek folyamatos megfigyelése és a lehetséges differenciáldiagnosztikai kórképek kizárása. A korai diagnózis és a genetikai tanácsadás alapvető fontosságú a megfelelő kezelés, a hosszútávú követés és a prognózis javítása érdekében.

## IRODALOM

- Lalor L, Davies OMT, Basel D, és mtsai.: Café au lait spots: When and how to pursue their genetic origins. *Clin Dermatol.* (2020) 38(4), 421–31. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.005
- Wang W, Wei CJ, Cui XW, és mtsai.: Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. *Front Neurol.* (2021) 12, 704639. DOI: 10.3389/fneur.2021.704639
- Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeff H, és mtsai.: Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76(6), 1077–1083.e3. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.02.027
- Santos ACED, Heck B, Camargo BD, és mtsai.: Prevalence of Café-au-Lait Spots in children with solid tumors. *Genet Mol Biol.* (2016) 39(2), 232–8. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0024
- Anderson S.: Café au Lait Macules and Associated Genetic Syndromes. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract.* (2020) 34(1), 71–81. DOI: 10.1016/j.pedhc.2019.05.001
- Carvalho AA, Ferraz LDA, Martelli DRB, és mtsai.: Craniofacial findings in syndromes associated with café-au-lait spots: a literature review. *Rev Assoc Médica Bras.* (2023) 69(1), 195–202. DOI: 10.1590/1806-9282.20220866
- Rauen KA.: The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* (2013) 14, 355–69. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523
- Veres K, Gál AI, Fodor A, és mtsai.: Terápiás újdonságok a gyermekbőrgyógyászatban. *Bőrgyógy És Venerol. Szemle.* (2023) 99(5), 342–54. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.5.3
- Lammert M, Friedmann JM, Kluwe L, és mtsai.: Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* (2005) 141(1), 71–4. DOI: 10.1001/archderm.141.1.71
- Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, és mtsai.: Mortality Associated with Neurofibromatosis 1: A Cohort Study of 1895 Patients in 1980–2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* (2011) 6, 18. DOI: 10.1186/1750-1172-6-18
- Pálka S, Anker P, Farkas K, és mtsai.: Co-occurrence of neurofibromatosis type 1 and pseudoachondroplasia – a first case report. *BMC Pediatr.* (2023) 23(1), 110. DOI: 10.1186/s12887-023-03920-7
- Pálka S, Lőrincz K, Bánvölgyi A, és mtsai.: Dermatologic aspects of NF1: revised diagnostic criteria and new therapeutic modalities. *BVSZ* (2022) 98(2), 88–96. DOI: 10.7188/bvsz.2022.98.2.6
- Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, és mtsai.: Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* (2021) 23(8), 1506. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5
- Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, és mtsai.: Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers.* (2021) 13(3), 463. DOI: 10.3390/cancers13030463
- Albaghdadi M, Thibodeau ML, Lara-Corrales I.: Updated Approach to Patients with Multiple Café au Lait Macules. *Dermatol Clin.* (2022) 40(1), 9–23. DOI: 10.1016/j.det.2021.08.002
- Nasi L, Alexopoulos A, Kokkinou E, és mtsai.: Characteristics of Café-au-lait Macules and their Association with the Neurofibromatosis type 1 Genotype in a Cohort of Greek Children. *Acta Derm Venereol.* (2023) 103, 5758. DOI: 10.2340/actadv.v103.5758
- Kim BH, Chung YH, Woo TG, és mtsai.: NF2-Related Schwannomatosis (NF2): Molecular Insights and Therapeutic Avenues. *Int J Mol Sci.* (2024) 25(12), 6558. DOI: 10.3390/ijms25126558
- Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, és mtsai.: Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc.* (2016) 36(5), 345–67. DOI: 10.14639/0392-100X-1093
- Schraepen C, Donkersloot P, Duyvendak W, és mtsai.: What to know about schwannomatosis: a literature review. *Br J Neurosurg.* (2022) 36(2), 171–4. DOI: 10.1080/02688697.2020.1836323
- Planet M, Kalamirides M, Peyre M.: Schwannomatosis: a Realm Reborn: year one. *Curr Opin Oncol.* (2023) 35(6), 550–7. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000994
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M, és mtsai.: Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* (2007) 39(9), 1120–6. DOI: 10.1038/ng2113
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, és mtsai.: Noonan syndrome. *Lancet Lond Engl.* (2013) 381(9863), 333–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X
- Banuls J, Álvarez-Chinchilla PJ, Lucas A, és mtsai.: Clinical, pathological and dermoscopic characteristics of cutaneous lesions in LEOPARD syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2018) 32(3), 100–101. DOI: 10.1111/jdv.14573
- Martinez-Molina M, Fabregat-Pratdepadua M, Bielsa Marsol I.: Noonan Syndrome With Multiple Lentiginos. *Actas Derm-Sifiliográficas.* (2024) 115(4), T414–6. DOI: 10.1016/j.ad.2022.05.049
- Alfurayh N, Alsaiif F, Alballa N, és mtsai.: LEOPARD Syndrome with PTPN11 Gene Mutation in Three Family Members Presenting with Different Phenotypes. *J Pediatr Genet.* (2020) 09(04), 246–51. DOI: 10.1055/s-0039-3400226
- Szalai S, Becker K, Török E.: Costello syndrome with decreased glucose tolerance. *Eur J Dermatol EJD.* (1999) 9(7), 533–6.
- Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, és mtsai.: Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A.* (2019) 179(9), 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
- Zhang J, Tong H, Fu X, és mtsai.: Molecular Characterization of NF1 and Neurofibromatosis Type 1 Genotype-Phenotype Correlations in a Chinese Population. *Sci Rep.* (2015) 5, 11291. DOI: 10.1038/srep11291
- Boyce AM, Casey RK, Ovejero Crespo D, és mtsai.: Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) 14, 90. DOI: 10.1186/s13023-019-1057-x
- Randle SC.: Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* (2017) 46(4), 166–71. DOI: 10.3928/19382359-20170320-01
- Wimmer K, Kratz CP.: Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica.* (2010) 95(5), 699–701. DOI: 10.3324/haematol.2009.021626
- Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L.: Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet.* (2017) 91(4), 507–19. DOI: 10.1111/cge.12904
- Hafsi W, Badri T, Rice AS.: Bloom Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [idézi 2024. december 23.]. Elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448138/>

34. Oiso N, Fukai K, Kawada A, és mtsai.: Piebaldism. *J Dermatol.* (2013) 40(5), 330–5. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01583.x
35. Murakami T, Fukai K, Oiso N, és mtsai.: New KIT mutations in patients with piebaldism. *J Dermatol Sci.* (2004) 35(1), 29–33. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2004.03.003
36. Canaud G, Hammill AM, Adams D, és mtsai.: A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis.* (2021) 16, 306. DOI: 10.1186/s13023-021-01929-8
37. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, és mtsai.: Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* (2019) 5(5), 1189–98. DOI: 10.1038/s41436-018-0297-9
38. Riboldi GM, Samanta D, Asuncion RMD, és mtsai.: Ataxia-Telangiectasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [idézi 2024. december 28.]. Elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519542/>
39. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, és mtsai.: Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* (2016) 25, 11(1):159. DOI: 10.1186/s13023-016-0543-7
40. Yip MY.: Autosomal ring chromosomes in human genetic disorders. *Transl Pediatr.* (2015) 4(2), 16474–16174. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.04
41. Hamm H, Emmerich K, Olk J.: Pigmented macules as possible early signs of genetic syndromes. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* (2019) 70(7), 506–13. DOI: 10.1007/s00105-019-4416-6
42. Czirbesz K, Baranyai F, Haller Á, és mtsai.: Hyperpigmentáció esztétikai vonatkozásai. *BVSZ* (2024) 100(6), 305–11. DOI: 10.7188/bvsz.2024.100.6.4
- Érkezett: 2025.01.03.  
Közlésre elfogadva: 2025.01.10.

## Féloldali arcödémát okozó, multiplex bőrtünetekkel járó Lyme-kór esetének bemutatása és a betegség aktuális hazai diagnosztikai és terápiás irányelveinek rövid összefoglalója

### Unilateral facial oedema accompanied with multiple cutaneous symptoms caused by Lyme borreliosis; short introduction to the current national diagnostic and therapeutic guideline of the disease

STEUER-HAJDU KRISZTINA DR.<sup>1</sup>, SZEGEDI ANDREA DR.<sup>1,2</sup>, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.<sup>1</sup>  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,  
MTA Kiváló Kutatóhely<sup>1</sup>, HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

74 éves nőbetegnél a nyakon egy vörösbarna csomó, valamint a bal fülcimpán lilásvörös duzzanat alakult ki hirtelen jelentkező féloldali arcoedemával. A bőrbioptiás mintavétel és a szerológiai vizsgálatok borrelia lymphocytomát igazoltak. Amoxicillin terápiára a beteg gyógyult. A szerzők az eset kapcsán összefoglalják az Egészségügyi Szakmai Kollégium által létrehozott legújabb szakmai irányelv fényében a Lyme borreliosis bőrgyógyászati vonatkozású diagnosztikai és terápiás lehetőségeit is.

#### Kulcsszavak:

Lyme borreliosis – borrelia – amoxicillin – lymphocytoma – pseudolymphoma

#### SUMMARY

The authors present the case of a 74-year-old female patient who developed a reddish-brown nodule on her neck and a purplish-red swelling on her left earlobe, accompanied with sudden onset of unilateral facial oedema. Biopsy and serological tests confirmed borrelia lymphocytoma. The patient fully recovered after amoxicillin therapy. In connection with the case report authors also summarize the recent, available diagnostic and therapeutic options for skin Lyme borreliosis.

#### Key words:

Lyme borreliosis– borrelia– amoxicillin– lymphocytoma– pseudolymphoma

A Lyme borreliosis (LB) az egyik leggyakoribb kullancs által közvetített megbetegedés az északi féltekén. Észak-Amerikában szinte kizárólag a *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) okozza, míg Európában és Ázsiában a legtöbb beteg *B. afzelii*, *B. garinii* vagy *B. bavariensis* kórokozókkal fertőződik meg (1). A fertőzést az Ixodes kullancsok terjesztik. A LB bőrtüneteket, kardiális, neurológiai, ízületi elváltozásokat okozhat. Incidenciája az észak-európai államokban a legmagasabb (21-173/100 000 fő), míg Magyarországon a szomszédos országokhoz hasonlóan <15/100 000 fő és nem mutat növekedést az utóbbi években sem (2). A LB korai formája legtöbbször magától is gyógyuló betegség, de a disszemináció megelőzése miatt minden esetben javasolt antibiotikum adása (3). A LB 1998 óta bejelentésre kötelezett betegség (4).

A LB bőrtünetei közé tartozik az erythema chronicum migrans (EM), a borrelia lymphocytoma (BL), valamint az acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Neurológiai eltérések közül meningo-radiculitis, meningitis, perifériás facial paresis, ritkán encephalitis, myelitis alakulhat ki. Kardiológiai betegségek közül atrioventricularis vezetési zavarok, szívritmus zavar, vagy előfordulhat myocarditis, pericarditis is. Ritkán okozhat conjunctivitist, arci ödémát is (3). A neurológiai, kardiológiai, ízületi eltérések a kezelt fertőzést követően hónapokkal, esetleg évekkel később alakulnak ki, amennyiben más etiológiai ok kizárható, gondolni kell LB-ra (4).

2024. augusztus 30-án jelent meg az Egészségügyi Szakmai Kollégium (SzK) hivatalos kiadványa, mely a LB diagnózisának és kezelésének legújabb irányelveit tartalmazza. A szerzők célja volt egy esethez kapcsolódóan be-

mutatni a legfrissebb szakmai iránymutató bőrgyógyászati vonatkozású részeit (4).

### Esetismertetés

74 éves nőbeteg, anamnézisében hypertonia szerepel. 2010-ben törzsén jelentkezett felismert kullancscsípést követően tenyéren szabálytalan hyperaemia, közepén szűrőcsatornával. A tünetek alapján EM miatt területi bőrgyógyászat 21 napos cefuroxim kúra indult 2x500mg dózisban. A bőrtünet a kezelés hatására elmúlt. A beteg 2021. májusban jelentkezett a debreceni Bőrgyógyászati Klinika ambulanciáján 5 hónapja fennálló bőrtünete miatt. 2020. decemberben egy csípésszerű foltot észlelt a nyak bal oldalán, mely kiemelkedő csomóvá nőtt. Ambulanciánkat azonban azért kereste fel, mert a nyakon lévő elváltozással azonos oldalon pár nap leforgása alatt a füle megduzzadt és fájdalmassá vált. Emellett szintén pár nap alatt rapidan megjelenő bal oldali arci oedema is jelentkezett, kifejezettebben a szemhéjakra lokalizáltan hyperaemia, gyulladásra utaló tünetek nélkül. Fizikális vizsgálatok a bal fül oedemánsan duzzadt, hámlo, vörösesbarna volt (1. a ábra). valamint a nyak alsó területében, a középvonaltól balra egy 5 cm-es hyperaemiás, kemény tapintatú, alapjáról elmozdítható nodus volt észlelhető (1. b ábra). A féldoldali, hirtelen jelentkező arcoedema miatt pulmonális malignitás, vena cava superior szindróma

is felmerült, ezeket a mellkasröntgen kizárta. A bőrtünetek hátterében felmerülő cutan lymphoma gyanúja miatt a nyakon lévő nodusból biopsziás mintavétel történt. Szöveti vizsgálata során az intakt epidermis alatt a dermis kiszélesedésével, hámtól élesen elkülönülő vegyes lymphoidsejtes beszűrődés volt észlelhető. A viszonylag sejtűs folyamat döntően kis lymphocytákból állt, elsősorban aktivált immunoblast-jellegű sejtek is jelen voltak (2. a. ábra). Granulomaképződés, necrosis nem volt a mintában (2. b ábra). Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a folyamat döntően CD3+ T-sejtekből állt, a CD4:CD8 sejtek aránya 3:1 volt, granzym B, CD56 pozitivitás nem volt jelen. Az aktivált sejt komponens CD20+/MUM1+ B-sejtnek bizonyult, mely csak 2-3%-ban volt jelen, míg CD30, LMP1 expresszió nem volt kimutatható rajtuk. Összességében a lymphoma diagnózisa kizárható volt, és a reaktív T-sejtes lymphoid infiltrátum miatt, korábbi elnevezése szerint, T-sejtes pseudolymphoma volt igazolható. A folyamat hátterében gyógyszeres, autoimmun eredetet kizártunk. Felmerült a LB gyanúja, ezért szerológiát készítettünk, mely IgM, IgG pozitivitást mutatott, így borrelia lymphocytomát véleményeztünk. Kardiális, neurológiai, ízületi érintettsége nem volt a betegnek, így 3x1000mg amoxicillin indult, melyet 20 napig szedett. A kezelés alatt az oedema, a fülcimpán észlelt BL tünetei megszűntek, a nyakon lévő lymphoid hyperplasia ellapult, és a beteg pár hét alatt teljesen tünetmentessé vált (1. c, d ábra).

a



c



b



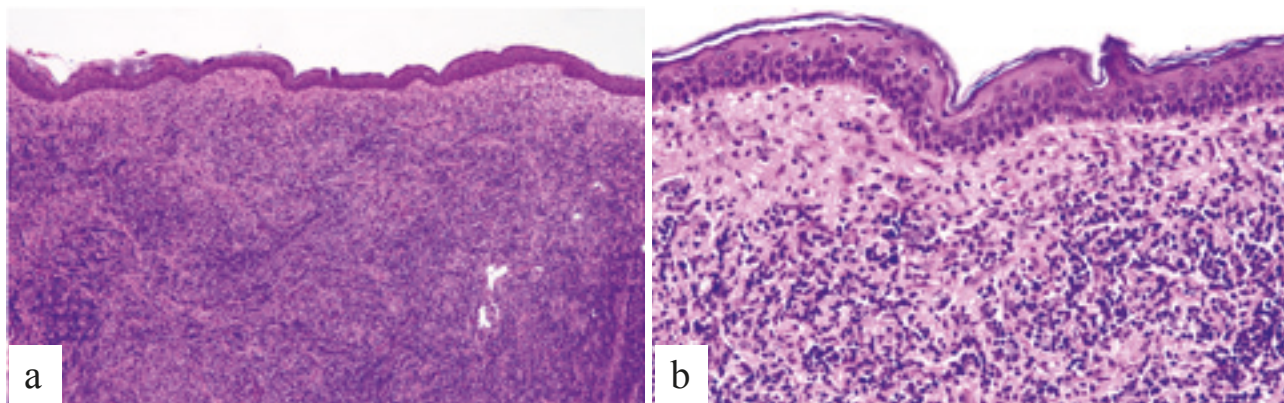
d



1. a, b, c, d ábra

Borrelia lymphocytoma tünetei. A bal fülcimpán lilászörös, hámlo beszűrtség képében a borrelia lymphocytoma (a), a nyak alsó területén, a középvonaltól balra vörösesbarna nodusként szintén borrelia lymphocytoma (a behúzottság a korábban végzett biopsziás mintavétel helye) (b). Kezelést követő tünetmentes állapot (c, d)





2. a, b ábra

Szövet-tani vizsgálat a nyakon lévő nodusból. A szövettani mintában az intakt epidermis alatt a reticularis dermis kiszélesedésével, hámtól élesen elkülönülő vegyes, denz lymphoidsejtes beszűrődés volt észlelhető a minta teljes területében. Hematoxillin-eosin festés, 50x nagyítás (a), 200x nagyítás (b)

### Lyme-kór diagnosztikájának bőrgyógyászati vonatkozásai

Ahogy azt a SzK legújabb irányelvei is hangsúlyozzák, a bőrtüneteket okozó LB diagnosztikájának legfontosabb elemei a pontos anamnézis felvétel, valamint a fizikális vizsgálat. Laboratóriumi szerológiai tesztek használata (ellenanyag-szint mérése) a legtöbb esetben nem feltétele a diagnózis felállításának, ezért nem szükséges (4).

#### *Erythema chronicum migrans (EM)*

Az EM a korai LB fertőzés bőrtünete. A legismertebb formája a gyűrű alakú halvány erythema a csípés körül, azonban ettől eltérő bőrtüneteket is okozhat. Az erythema lehet kerek, ovális, de szabálytalan alakú is, kékes, vöröses, nem homogén színű, vagy akár vesiculákat is tartalmazhat (5). A legújabb magyar szakmai irányelv a nemzetközinel szigorúbb definíciókat alkotott az EM-ra. Eszerint megkülönböztet felismert csípést követően és fel nem ismert csípést követően kialakult EM-t (1. táblázat). Felismert csípés esetén a nemzetközi irodalommal egyezően az erythema nagysága legalább 5 cm kell legyen (6), de az SzK javaslata alapján a definíció kiegészül azzal, hogy a csípést követően legalább 24 órás lappangási időt követően alakuljon, és legalább 3 napig még folyamatos növekedést mutasson. Ha nincs felismert kullancscsípés, akkor az erythema méretének legalább 8 cm átmérőjűnek kell lennie és 5 napon keresztül folyamatos növekedést mutasson (4). A multiplex EM egyes elemei lehetnek 5 cm-nél kisebbek (4).

Gyermekekben a csípés gyakran a fejen történik, ilyenkor az EM csak halvány erythemával jár és sokszor csak egy csík formájában jelenik meg, amely napok, hetek alatt vándorol a középvonal felé (4).

A diagnosztikai tesztek alkalmazására vonatkozó SzK ajánlások szerint szerológiai tesztek (ELISA, valamint megerősítő western blot) EM esetén nem szükségesek, mivel korai fertőzés során ellenanyag még nem termelődik, megfelelő antibiotikus kezelést követően pedig sze-

rokonverzió sem következik be (4). A szakmai irányelv a multiplex EM esetében megjegyzi, hogy csaknem mindig erősen pozitív a szerológia, de negatív szerológia esetén is gondolni kell a LB-ra (4, 7-9).

Az EM mellett ritkán előfordulhatnak általános tünetek is, mint fáradtság, ízületi- és izomfájdalom, fejfájás, láz (1, 7). Az EM elkülönítendő a rovarcsípésre adott helyi reakciótól, orbáncától, herpes zostertől, herpes simplex fertőzéstől, felületes gombás fertőzésektől, kontakt dermatitistől, fix gyógyszer exanthematól (10). A magyar szakmai irányelv szigorú definíciója alapján ezen diagnózisoktól nagyon könnyen elkülöníthető.

#### *Borrelia lymphocytoma (BL)*

A BL ritka manifesztációja a LB-nak. A szakmai irányelv szerint lilásvörös, fájdalommentes duzzanat, mely kezdetlenül tovább tart egy hétnél és a fülkagylón, fülcimpán, az emlőbimbón vagy ritkán a scrotumon helyezkedik el (4). Gyakran korábbi EM helyén jelenik meg, gyermekekben gyakoribb (11).

Szerológiai tesztek általában pozitívak (IgM és/vagy IgG) a BL esetében<sup>3</sup>. Sokszor differenciál diagnosztikai problémát jelent az elkülönítése sarcoidosistól, borderline tuberculoid leprától, granuloma annularétól, cutan lymphomától, mely miatt biopsziás mintavétel és szövettani vizsgálat is indokolt lehet (12).

#### *Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)*

Az ACA definíció szerint livid vörös gyulladás a végtagok feszítő oldalán, mely kezdetben térsztatapintatú, majd foltokban atrófiássá válik. Ebben az esetben kötelezően elvégzendő szerológiai vizsgálat extrém pozitív IgG szeropozitivitást mutat, valamint kezelés nélkül folyamatosan progrediál<sup>4</sup>. A bőrtünetekkel megegyező területen neuropathiát, arthropathiát is okozhat.

Differenciál diagnózisok között krónikus vénás elégtelenség, felszínes thrombophlebitis, ekcéma, artériás elzáródás, acrocyanosis, livedo reticularis, lymphoedema,



| EM                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Felismert kullancscsípés esetén                                                                                                                                                                                                           | Fel nem ismert kullancscsípés esetén                                                                        |
| Kullancs csípés helyén legalább 1 napja fennálló <b>ÉS</b> fokozatosan növekvő <b>ÉS</b> legalább 5cm-es <b>ÉS</b> 3 napig tovább növekvő ovális erythema                                                                                 | legalább 8 cm-es ovális erythema <b>ÉS</b> legalább 5 napja legalább ekkora <b>ÉS</b> fokozatosan növekszik |
| BL                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                             |
| Fájdalmatlan <b>ÉS</b> a fülkagylón, a fülcimpán, a mellbimbón vagy kivételesen a scrotumon <b>ÉS</b> lilásvörös tömött duzzanat <b>ÉS</b> kezeletlenül egy hétnél mindig tovább tart.                                                    |                                                                                                             |
| ACA                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                             |
| A végtagok feszítő oldalán <b>ÉS</b> hónapok vagy évek óta fennálló, aszimmetrikus <b>ÉS</b> kezdetben tésztás tapintatú, extrém livid <b>VAGY</b> később foltokban atrofizálódó bőr <b>ÉS</b> extrém fokú borrelia IgG szeropozitivitás. |                                                                                                             |

## 1. táblázat

A bőrt érintő lyme borreliosis klinikai diagnosztikus kritériumai, ahol az egyes formákban a feltételeknek egyidejűleg kell jelen lenni a klinikai diagnózis felállításához  
(EM: erythema migrans, BL: borrelia lymphocytoma, ACA: acrodermatitis chronica atrophicans)

erythromelalgia, scleroderma, reumás csomók, köszvény, erythema nodosum szerepel (3).

Egyedül az ACA esetében szükséges szerológiai teszt a diagnózis felállításához, az EM és BL esetében a klinikai kép alapján már diagnosztizálható és a kezelés megkezdhető, nem kell várni a szerológiai tesztek eredményére és a kezelés után sem szükséges az elvégzésük. A betegségben az antitestválasz későn, 3-6 héttel a fertőzést követően alakul ki és gyógyulást követően is hosszan fennmaradhat. IgM reakció még a korai fertőződés esetében sem mindig mutatható ki és az IgG pozitivitás önmagában nem jelent sem krónikus fertőzést, sem lezajlott betegséget. Szerológiai vizsgálat EM és BL esetében differenciál diagnosztikai nehézség esetében jön szóba. Ebben az esetben savópárral érdemes vizsgálatot végezni, vagyis savót venni a betegtől, majd fagyasztva tárolni és 4 héttel később, vagy

inadekvát antibiotikum adását követően 6 hónappal ismételni a mintavételt. A szerológiai tesztet párhuzamosan kell elvégezni a savópáron, így kiküszöbölhető a laboratóriumban végzett tesztek értékeinek nagy napi ingadozása (4).

### Lyme-kór kezelésének bőrgyógyászati vonatkozásai

A LB antibiotikus kezeléssel gyógyítható, mely ma hazánkban viszonylag hosszú, akár 40 napig is tarthat. EM esetében amoxicillin, doxycyclin, cefuroxim, azithromycin és ceftriaxon használható a szakmai irányelv szerint (2. táblázat). Amoxicillin esetében a felnőtt dózis 3x1000 mg 20 napon keresztül, cefuroxim esetében 2x500 mg 20 napig, doxycyclin esetén 2x100 mg 40 napig, az azithromycin dózisa 1x500 mg 12 napig, míg a ceftriaxon az egyetlen pa-

| Hatóanyag                                     | Felnőtt dózis | Időtartam (hazai ajánlás) | Időtartam (nemzetközi ajánlás)                           |
|-----------------------------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| Amoxicillin (per os)                          | 3x1000 mg     | 20 nap                    | EM: 10-14 nap<br>BL: 14-21 nap<br>ACA: 21-28 nap         |
| Doxycyclin (per os)                           | 2x100 mg      | 40 nap                    | EM: 10-14 nap (7 nap)<br>BL: 14-21 nap<br>ACA: 21-28 nap |
| Cefuroxim (per os)                            | 2x500 mg      | 20 nap                    | EM: 10-14 nap<br>BL: 14-21 nap<br>ACA: 21-28 nap         |
| Azithromycin (per os)                         | 1x500 mg      | 12 nap                    | EM: 5-10 nap<br>BL: 10 nap<br>ACA: 21-28 nap             |
| Ceftriaxon (parenteralis) (csak ACA esetében) | 2x2000 mg     | 15 nap                    | 15 nap                                                   |

## 2. táblázat

A bőrt érintő lyme borreliosisban használatos antibiotikumok dózisa és időtartama a hazai és nemzetközi irányelvek alapján (EM: erythema migrans, BL: borrelia lymphocytoma, ACA: acrodermatitis chronica atrophicans)

reterális szer, itt a dózis 1x2000 mg intravénásan 15 napig. Ha az EM diagnózisa nem állítható fel, 3-7 nap várakozást javasolt, így a definíció szerinti méretbeli változást egyszerűen lehet monitorozni. Bizonytalan esetekben nem szabad elindítani a kezelést (4). A nemzetközi ajánlások ma már legtöbbször nem javasolnak hosszantartó antibiotikus kezelést szoliter EM esetében (13-15). A doxycyclin terápia tartamát 10-14 napig javasolják, de a legfrissebb vizsgálatok szerint Európában akár a 7 napos doxycyclin kúra is elegendő lehet (13-17). Amoxicillin és cefuroxim esetében szintén 10-14 napig javasolják az antibiotikumok adását, míg azithromycin esetében 5-10 napig (13, 14). Az egyre rövidülő antibiotikum adásnak a hosszabb terápia alatt jelentkező nem kívánatos mellékhatások, felülfertőződések, költséghatékonyság, antibiotikumrezisztencia kialakulás az oka (16). Doxycyclin rezisztens LB-t még nem írtak le a szakirodalomban, azonban a doxycyclin hosszan tartó adása a gasztrointesztinális rendszerben kiszéleltíthat rezisztens baktériumokat (16). Az EM jellemzően az antibiotikus kezelés kezdetétől pár napon belül javulást mutat, de előfordulhat, hogy csak 6-12 hónap alatt múlik el teljesen. Utóbbi nem jelenti a korábbi, irányelvek által javasolt antibiotikus kezelés hatástalanságát (18). Az újonnan megjelenő EM mindig egy újabb fertőzés jele, mivel egy korábbi fertőzés nem jelent védelmet az újabb fertőzésekkel szemben (4).

A BL kezelése megegyezik az EM kezelésével (4). A nemzetközi ajánlások a terápia hosszát 14-21 napban határozzák meg, ahogy a multiplex EM terápiájának időtartamát is (13, 14).

Az ACA kezelésében a hazai irányelv az amoxicillint, doxycyclint, valamint a ceftriaxont határozza meg a korábban említett dózisokban (4). A nemzetközi ajánlásokban ACA esetében javasolnak a korábbiakkal ellentétben hosszan tartó antibiotikus kezelést, vagyis 21-28 nap (3, 13-15).

## Megbeszélés

A BL ritka, multiplex megjelenése még ritkább. Betegünk esetében először féloldali arcödéma mellett atípusos helyen növekvő nodust észleltünk, majd pár nappal később a típusos helyen (fülcimpán) megjelenő BL tüneteit. Az atípusos lokalizáció és féloldali hirtelen jelentkező arcödéma miatt felmerült malignitás, ezért készült biopsziás mintavétel, mely a nyakon lévő csomót is lymphocytomának írta le.

A BL döntően a fülön, emlőn, scrotumon fordul elő. A nodularis B-sejtes cutan lymphoid hyperplasiák közé sorolható, hiszen a kevert sejtes beszűrődésben döntően poliklonális B-sejt szaporulat látható (19). A B-sejt predomináns változatban dermális, denz noduláris vagy diffúz limfociták infiltráció látható. Az infiltrátumban kis vagy közepes méretű B-limfociták vannak, melyek atípiát nem mutatnak. Gyakran látható reaktív centrum germinatívum is, mely „tingible body” macrophagokat is tartalmaz. Emellett megtalálhatók plazma sejtek, eosinophil sejtek, histiocyták, T-sejtek, utóbbiak aránya nem éri el a 30%-ot

az infiltráló sejtekhez képest (20). A betegünkben azonban egy ritkább variánst, T-sejtes cutan lymphoid hyperplasiát okozott a LB, mely leggyakrabban a törzsön okoz tüneteket, CD4+ T-sejtekből áll, az infiltrátum dermalisan lehet sávszerű vagy diffúz, lichenoid, és a lymphocyták mellett histiocytákkal, plazmasejtekkel beszűrt (20).

Esetünkben a második fertőződés alkalmával EM-re típusos bőrtünetet nem észlelt a beteg, a megfelelő diagnózis felállítását az elvégzett szerológiai teszt és biopsziás mintavétel segítette. A célzott kezelésre betegünk gyógyulttá vált. Az alkalmazott diagnosztikus és terápiás lépések a szakirodalmi ajánlásokkal is összhangban álltak. Az eset ismertetésén túl a szerzők célja volt a 2024 augusztusában frissített, érvényes LB-sal kapcsolatos magyar szakmai diagnosztikai és terápiás irányelv bemutatása, és rövid összehasonlítása a nemzetközi iránymutatókkal.

## Köszönetnyilvánítás:

A publikáció elvégzéséhez az OTKA (K-142348, FK-146144) nyújtott segítséget. A publikációt támogatta a HUN-REN Magyar Kutatási Hálózat.

## IRODALOM

- 1 Maraspin V, Ogrinc K, Rojko T és mtsai.: Characteristics of spirochetemic patients with a solitary erythema migrans skin lesion in Europe. *PLoS One* (2021) 16, e0250198. DOI: 10.1371/journal.pone.0250198
- 2 Burn L, Vyse A, Pilz A és mtsai.: Incidence of Lyme Borreliosis in Europe: A Systematic Review (2005-2020). *Vector Borne Zoonotic Dis* (2023) 23, 172-94. DOI: 10.1089/vbz.2022.0070
- 3 Stanek G, Wormser GP, Gray J és mtsai.: Lyme borreliosis. *Lancet* (2012) 379, 461-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7
- 4 A Lyme borreliosis diagnózisa és kezelése. □Internet□. Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2024 Aug 30. Available from: [https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/letoltheto/EOSZEF\\_letoltheto\\_doku/002283-2024-a-lyme-borreliosis-diagnozisa-es-kezelese&inline=true](https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/letoltheto/EOSZEF_letoltheto_doku/002283-2024-a-lyme-borreliosis-diagnozisa-es-kezelese&inline=true).
- 5 Rebman AW, Yang T, Mihm EA és mtsai.: The presenting characteristics of erythema migrans vary by age, sex, duration, and body location. *Infection* (2021) 49, 685-92. DOI: 10.1007/s15010-021-01590-0
- 6 Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP és mtsai.: Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* (2011) 17, 69-79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x
- 7 Eriksson P, Schröder MT, Niiranen K és mtsai.: The many faces of solitary and multiple erythema migrans. *Acta Derm Venereol* (2013) 93, 693-700. DOI: 10.2340/00015555-1549
- 8 Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T és mtsai.: Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. *Infection* (2003) 31, 404-9. DOI: 10.1007/s15010-003-4007-3
- 9 Ružić-Sabljčić E, Maraspin V, Bogović P és mtsai.: Microbiologic Findings in a Cohort of Patients with Erythema Migrans. *Microorganisms* (2024) 12(1), DOI: 10.3390/microorganisms12010185
- 10 Nadelman RB.: Erythema migrans. *Infect Dis Clin North Am* (2015) 29, 211-39. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.001
- 11 Strle F, Stanek G.: Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol* (2009) 37, 51-110. DOI: 10.1159/000213070
- 12 Kandhari R, Kandhari S, Jain S.: Borreliolymphocytoma cutis: a diagnostic dilemma. *Indian J Dermatol* (2014) 59, 595-7. DOI: 10.4103/0019-5154.143530

- 13 *Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK és mtsai.*: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis* (2021) 72, 1-8. DOI: 10.1093/cid/ciab049
  - 14 *Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP és mtsai.*: Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *Ger Med Sci* (2017) 15, Doc14. DOI: 10.3205/000255
  - 15 *Jaulhac B, Saunier A, Caumes E és mtsai.*: Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* (2019) 49, 335-46. DOI: 10.1016/j.medmal.2019.05.001
  - 16 *Stupica D, Collinet-Adler S, Blagus R és mtsai.*: Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* (2023) 23, 371-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)-00528-X
  - 17 *Auwaerter PG, Kobayashi T, Wormser GP.*: Guidelines for Lyme Disease Are Updated. *Am J Med* (2021) 134, 1314-6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.06.051
  - 18 *Eldin C, Hansmann Y.*: Erythema migrans: Lyme disease does not need prolonged therapy. *Lancet Infect Dis* (2023) 23, 271-2. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00581-3
  - 19 *Cho WC, Gill P, Nagarajan P és mtsai.*: Cutaneous Lymphoid Hyperplasia With T-Cell Clonality and Monotypic Plasma Cells Secondary to a Tick Bite: A Hidden Critter and the Power of Deeper Levels. *Am J Dermatopathol* (2022) 44, 226-9. DOI: 10.1097/DAD.0000000000002067
  - 20 *Mitteldorf C, Kempf W.*: Cutaneous pseudolymphoma-A review on the spectrum and a proposal for a new classification. *J Cutan Pathol* (2020) 47, 76-97. DOI: 10.1111/cup.13532
- Érkezett: 2024.11.06.  
Közlésre elfogadva: 2025.01.08.

## Generalizált ödémás, bevérzett bőrtünetek: súlyos kórkép vagy benignus betegség?

### Generalised oedematous, haemorrhagic rashes: severe disease or benign condition?

NEMESÁNSZKY ZSUZSANNA DR., VERES KLÁRA DR., FODOR ANNAMÁRIA DR.,  
SCHVEIBERT ÁGNES DR., TARI ZSÓFIA DR., SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.  
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az kisdedkori akut haemorrhagiás oedema egy kevésbé ismert, valószínűleg aluldiagnosztizált betegség. Mivel a test-szerte hirtelen jelentkező, bevérzett bőrtünetek, valamint a több testtáját érintő oedema ellenére a betegség jóindulatú, ismerete a szükségtelen diagnosztikus lépések, valamint terápiás eljárások elkerülése érdekében nagy jelentőséggel bír. Az esetek többségében kórházi kezelést nem igényel, vagy csak rövid ideig tartó hospitalizációra van szükség a differenciáldiagnosztikai kórképek kizárására. A betegség spontán, maradványtünetek nélkül gyógyul. Az esetismertetés során bemutatásra kerülnek azon akut haemorrhagiás oedémás kisdedek esetei, akik 2021. február és 2024. július között jelentkeztek a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán. A cikk során röviden ismertetésre kerül a differenciál diagnosztika, valamint a helyes diagnózis felállítását segítő kritériumrendszer.

#### Kulcsszavak:

akut – haemorrhagiás – oedema –  
urticariform – benignus

#### SUMMARY

Acute haemorrhagic edema of infancy is a less-known, probably underdiagnosed condition. Despite of the rapidly evolving, haemorrhagic skin symptoms and the edema affecting multiple bodyparts, the disease is self-healing and benign. Being aware of it is essential for preventing unnecessary diagnostic measures and inadequate therapies. In the majority of cases, this illness doesn't require hospitalisation or only a short period of observation is needed to exclude any differential-diagnostic illnesses. It is a self limiting condition, that heals without residual symptoms. In this publication 5 cases of acute haemorrhagic edema of infancy are presented. In addition, differential diagnostics and diagnostic criterias are described.

#### Key words:

acte – haemorrhagic – edema –  
urticariform – benign

#### Rövidítések jegyzéke:

|      |                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------------|
| AHEI | Acute haemorrhagic edema of infancy, Kisdedkori akut haemorrhagiás oedema |
| C    | Celsius                                                                   |
| CRP  | C-reaktív protein                                                         |
| CRT  | Capillary refill time, kapilláris újratelődési idő                        |
| C3   | Complement component C3                                                   |
| ESBL | Extended spectrum beta-lactamase                                          |
| G    | Giga                                                                      |
| IgA  | Immunglobulin A                                                           |
| IgE  | Immunglobulin E                                                           |
| IgM  | Immunglobulin M                                                           |
| l    | Liter                                                                     |
| mg   | Miligramm                                                                 |

|       |                                                                    |
|-------|--------------------------------------------------------------------|
| NSAID | Non-steroid antiinflammatory drug, Nem-szteroid gyulladáscsökkentő |
| tkg   | Tesztömeg kilogramm                                                |
| UTI   | Urogenital tract infection, Húgyúti infekció                       |

Az elsőként Snow által 1913-ban leírt, Fickelstein-, vagy Seidlmayer betegséggént is számon tartott akut haemorrhagiás oedema (acute haemorrhagic edema of infancy, AHEI) egy ritka, kisdedkorban előforduló cutan leukocytoclasticus vasculitis (1) (2).

A szakirodalomban ezidáig körülbelül 300 eset került leírásra, így a betegség a valóságban előforduló esetszámhoz képest valószínűleg aluldiagnosztizált.

Alarmizáló megjelenése ellenére benignus, az esetek legnagyobb részében szövődmény nélkül, spontán gyógyu-



ló kórkép. Elsősorban 4-24 hónapos kisdedeket érint (3). A szakirodalom korábban a Henoch-Schönlein purpura variánsaként tartotta számon, jelenleg azonban a belszervi érintettség hiánya, a jó prognózis, valamint az IgA depozitumok ritka előfordulása miatt különálló kórképnek tartjuk (4). A betegség etiológiája nem tisztázott, de a szakirodalom a legújabb besorolás szerint a leukocytoclasticus vasculitisek csoportjába sorolja, melyet fibrinoid necrosis kísérhet (5).

A kórképet leggyakrabban felső légúti fertőzés, ritkábban húgyúti infekció (UTI), vagy gastrointestinalis fertőzés előzi meg (6). Provokáló faktorként felmerülhetnek virális vagy bakteriális ágensek (cytomegalovírus, herpes simplex vírus, adenovírus, rotavírus, Streptococcus és Staphylococcus fajok), gyógyszerek (penicillin, cephalosporinok, trimethoprim-sulfamethoxazole, paracetamol, thiazidok, NSAID-ok), illetve esetenként vakcináció (7).

Klinikai megjelenése a szülők számára aggodalomkeltő lehet: a betegségre jó általános állapot mellett testszerte kiterjedten urticariform, kokárda alakú, vagy targetoid, centralisan bevérzett maculák, petechiák rapid megjelenése jellemző, melyek dominánsan az arcot és a végtagokat, esetenként a törzset is érintik. A hajas fejbőr is érintett lehet, azonban mucosalis érintettség a betegségben nem fordul elő. Az acralis oedema, mely szimmetrikusan vagy aszimmetrikusan a kéz- és lábháton kezdődik, proximal felé terjed, tapintásra nem érzékeny. Az oedema érintheti a genitális régiót is. A kisdetek általános állapota az esetek részében jó, de a betegséghez társulhat levertség, elesettség is.

A diagnózis a klinikai képen alapul. A helyes diagnózis felállításában 5 jellegzetes kritérium segíthet: (I.) maximum 24 hónapos kor, (II.) típusos, céltábla alakú, éles határu bőrléziók, melyek elsősorban az arcot, a füleket és a végtagokat érintik, a törzset általában megkímélik; illetve az arcot, a füleket, és a végtagokat érintő nem viszkető oedema, (III.) kielégítő általános állapot; cianózis, sápadtság hiánya, megtartott négyvégtagi keringés (CRT kevesebb,

mint 2 másodperc), hypo-, vagy hyperventilláció hiánya, (IV.) ízületi és gastrointestinalis érintettség hiánya, (V.) 2-3 hét alatt spontán gyógyulás.(8) Szövettani vizsgálat elvégzése általában nem szükséges. Amennyiben biopsziás mintavétel történik, a szövettani leletben a dermist érintő leukocytoclasticus kísér-vasculitist igazolódik fibrinoid necrosis, vagy anélkül. Immunfluoreszcens vizsgálatok leggyakrabban C3, fibrinogén és IgM depozitumokat igazolnak. Egyes esetben IgE és a Henoch-Schönlein purpurára jellemző IgA depozitumok is megjelenhetnek (9).

Hospitalizáció önmagában a betegség miatt nem indokolt, de a felmerülő differenciáldiagnosztikai kórképek, mint például a Henoch-Schönlein purpura, a meningococcaemia, a septicaemia, valamint a purpura fulminans kizárására céljából, illetve az oedema csökkentése miatt rövid ideig szükséges lehet. Bár a szövödmények előfordulása ritka, a szakirodalom leír olyan eseteket is, melyek arthritissel, nephritissel, hasi fájdalommal, gastrointestinalis vérzéssel (10), scrotalis fájdalommal, oedemával (11), vagy akár compartment szindrómával (12) és heretorzióval társultak. A betegség az esetek többségében konzervatív, tüneti terápia mellett spontán, 1-3 hét alatt, maradványtünetek nélkül lezajlik, de indokolt esetben, az oedema csökkentésére egyes irodalmi adatok alapján szükség lehet szisztémás corticosteroid alkalmazására is a tünetek lezajlásának gyorsítására (13, 14).

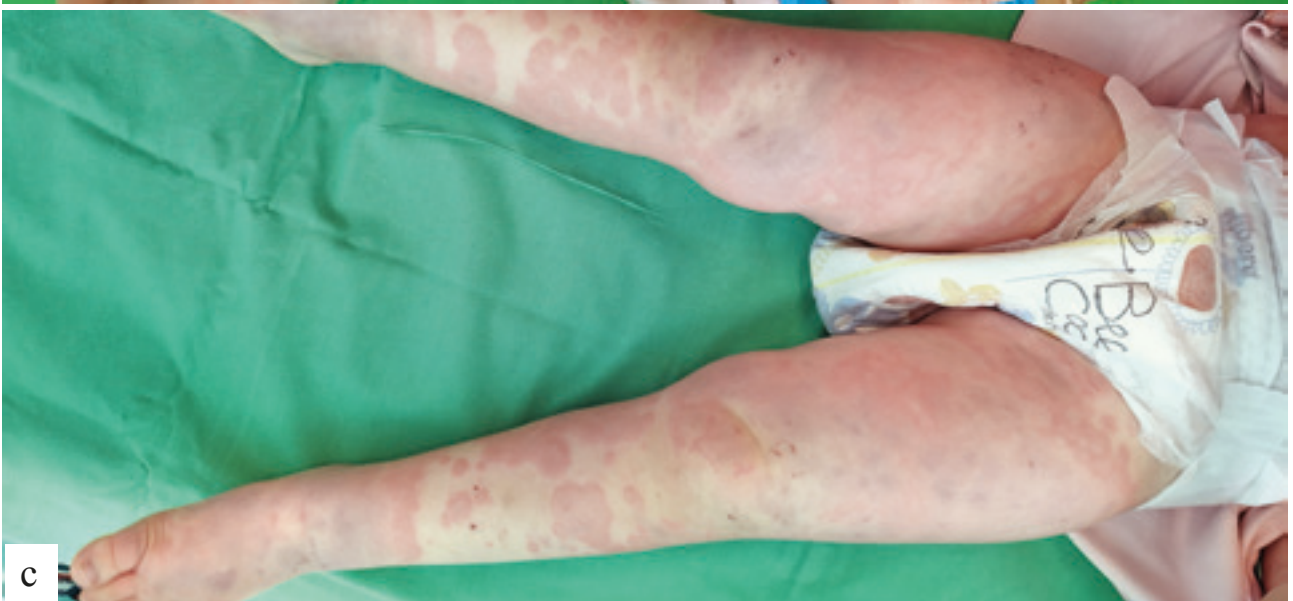
## Módszerek

Az összefoglaló közleményben a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán 2021. február és 2024. július között megjelent akut haemorrhagiás oedemás esetek kerülnek bemutatásra az érintett kisdetek nemét, életkorát, a kórelőzményt, a társuló általános tüneteket és bőrtüneteket, az elvégzett vizsgálatokat, a terápiát, az esetleges szövödményeket és a gyógyulási időt figyelembe véve (1. táblázat).

|    | Nem | Kor (hó) | Megelőző infekció          | Bőrtünetek lokalizációja | Oedema                               | Anti-hisztamin | Methylprednisolon | Egyéb szisztémás terápia    | Gyógyulási idő | Szövődmény | Általános állapot |
|----|-----|----------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------|-------------------|-----------------------------|----------------|------------|-------------------|
| 1. | f   | 25       | nem volt                   | arc, testszerte          | mko. szemhéj, bal kézfej, bal lábfej | igen           | nem               | szulfametoxazol/trimetoprim | 9 nap          | nem volt   | jó                |
| 2. | l   | 10       | rekurrens húgyúti infekció | alsó végtagok            | jobb lábfej                          | igen           | nem               | nem                         | 7 nap          | nem volt   | jó                |
| 3. | l   | 20       | felső légúti infekció      | törzs, arc, végtagok     | mko. szemhéj                         | igen           | 0,5 mg/ttkg       | cefuroxim                   | 10 nap         | nem volt   | jó                |
| 4. | l   | 27       | felső légúti infekció      | arc, végtagok            | mko. lábfej, boka                    | igen           | nem               | nem                         | 10 nap         | nem volt   | elesett           |
| 5. | l   | 21       | gastroenteritis            | alsó végtagok, gluteus   | mko. lábfej, boka                    | igen           | nem               | amoxicillin/klavulánsav     | 21 nap         | nem volt   | jó                |

1. táblázat

Eseteink összefoglalása. A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán 2021. február és 2024. július között megjelent, összesen 5 akut haemorrhagiás oedemás eset bemutatása a kisdetek neve, életkora, általános állapota, a bőrtünetek megjelenését megelőző infekció, a tünetek lokalizációja, oedema megléte és lokalizációja, a szükséges antihisztamin, methylprednisolon, illetve egyéb terápiák, gyógyulási idő és a szövödmények alapján



*1. a, b, c ábra*

a: A törzsön és a combokon kiterjedten jelentkező, rapidan terjedő urticariform plakkok, b: Testszerte kiterjedten jelentkező, centralisan bevértzett, urticariform plakkok, elszórtan petechiák, c: Mindkét alsó végtagon szimmetrikusan jelentkező bevértzett bőrtünetek, bokaduzzanat

## Esetismertetés

**1. beteg:** Egy 25 hónapos, jó általános állapotú fiú kisdéd jelentkezett ambulanciánkon 2 napja kezdődő, testszerte rapidan progrediáló, az arcot is érintő, centralisan bevérzett, oedemás urticariform plakkok miatt. Szemhéja, bal keze, valamint lábfeje kifejezetten oedemás volt. Láza, egyéb infekciós tünete a szülők elmondása szerint korábban nem volt, de fizikális vizsgálat során belövellt tonsillákat, hyperaemiás garatképleteket detektáltunk, belszervi statusában egyéb kóros eltérést nem észleltünk. Laborvizsgálata során emelkedett gyulladásos paramétereken (CRP: 30 mg/l) kívül egyéb kóros eltérést nem tapasztaltunk. Általános vizeletvizsgálat és széklet-vér vizsgálat negatív eredménnyel zárult. Kombinált antihisztamin terápia mellett a szemhéjduzzanat, valamint a végtagi oedema jó javulást mutatott. Két napos hospitalizációt követően otthonába emittáltuk, bőrtünete 9 nap alatt teljesen regrediált. Ápolása, valamint az utánkövetés során szövődmény nem jelentkezett.

**2. beteg:** Egy 10 hónapos lány kisdéd jelentkezett sürgősségi ambulanciánkon az alsó végtagokon, dominánsan a combhajlatokban 12 órája rapidan megjelenő bevérzett urticák, valamint a jobb lábfej feszülő oedemája miatt. A kisdéd anamnesiséből kiemelendő, hogy rekurrens húgyúti infekciók miatt nephrológiai kontroll alatt állt, dysuriás panaszai a bőrtünetek megjelenését megelőzően 6 nappal ismételt jelentkeztek, vizeletmintából ESBL termelő *Klebsiella pneumoniae*, valamint *Escherichia coli* tenyésztett szignifikáns csíraszámban, mely miatt területen Sumetrolim terápia indult. Kontroll vizelet bakteriológia negatív eredménnyel zárult. Rutin laboratóriumi vizsgálat során érdemi kóros eltérést nem találtunk. A jobb láb duzzanata miatt Sürgősségi Ambulanciánkon lágyszeggyulladás kizárása céljából ultrahang vizsgálat történt, mely lokalizált oedemát véleményezett, cellulitist kizárt. Az AHEI-re típusos bőrtünetek, a jó általános állapot, valamint az elvégzett vizsgálatok negatív eredménye miatt hospitalizációt nem tartottunk szükségesnek, szoros kont-

roll mellett otthonába emittáltuk. Bőrtünete, végtagi oedemája kombinált antihisztamin terápia mellett 7 nap alatt szanálódott, szövődmény nem jelentkezett.

**3. beteg:** Egy 20 hónapos lány kisdéd érkezett szüleivel ambulanciánkra 2 napja először a háton jelentkező, majd az arcra és a végtagokra rapidan terjedő bőrtünetek, valamint kétoldali szemhéjduzzanat miatt. A felvételekor jó általános állapotú kisdéd bőrén testszerte néhol confláló, centralisan bevérzett, 3-5 cm-es, livid-erythemás urticariform plakkokat detektáltunk, szemhéjoedema ekkor már nem volt látható. A kisdéd fizikális statusából láz (38,7 °C), belövellt tonsillák, serosus orrfolyás volt kiemelendő. Laboratóriumi vizsgálata során vérképében neutrophiliát (8,2 G/l) detektáltunk, általános vizelet vizsgálat, székletvér vizsgálat negatív volt. Kiterjedt bőrtüneteire tekintettel a kombinált antihisztamin terápiát káliumpótlás és gyomorvédelem mellett 2 egymást követő napon per os methylprednisonon terápiaival (0,5 mg/ttkg) egészítettük ki, majd 3 napig tartó kórházi ápolást követően emittáltuk. Otthonában 10 nap alatt tünetmentesedett.

**4. beteg:** Egy 27 hónapos lány kisdéd került felvételre osztályunkra dominánsan az arcon és a végtagokon rapidan jelentkező, centralisan haemorrhagiás urticariform plakkok (1. a, b, c ábra), valamint kétoldali lábfej és boka oedema (2. ábra) miatt. Felvételét megelőzően 6 nappal külföldön a kisdédnél otitis mediát véleményeztek, melyre per os amoxicillin/klavulánsav terápia indult. Felvétele előtt 2 nappal területi fül-orr-gégész szakorvos tonsillitist véleményezett, melyre elsőként az antibiotikum folytatását javallotta, majd a bőrtünetek megjelenését követően cefuroximra való váltást javasolt. Érkezéskor a kisdéd elesett, lázas (Tmax: 38,5 °C) volt, folyadékot per os nehezen fogyasztott. Fizikális vizsgálata során testszerte kiterjedten, centralisan bevérzett, urticariform plakkokat, elszórta petechiákat detektáltunk, mindkét oldali boka és láb kifejezetten oedemás volt, a kisdéd tonsillái belövelltek, hypertrophiásak voltak. Laboratóriumi



2. ábra  
Bokaduzzanat



vizsgálat során emelkedett gyulladásos paramétereket találtunk (CRP: 25 mg/l), általános vizeletvizsgálat és székletvér vizsgálat negatív eredménnyel zárult. Fül-orr-gégészeti konzílium a tonsillitist megerősítette, az antibiotikus terápia folytatását javasolta. Terápiáját kombinált antihisztamin terápiával egészítettük ki. A hospitalizáció 2. napjára 8 óránként alkalmazott lázcsillapítást követően a kisdéd láztalanodott, per os folyadékbevétele fokozódott, szisztémás kortikoszteroid adására nem volt szükség. A betegség rapid lezajlását követően a kisdéd bőrtünetei 10 nap alatt szanálódtak.

**5. beteg:** 21 hónapos lány kisdéd került álvételre területi kórházból, ahol felső légúti infekció, kétoldali conjunctivitis miatt amoxicillin/klavulánsav antibiotikus terápiaiban részesült. 2 napja fennálló, mindkét alsó végtagon, valamint a glutealis regioban hirtelen megjelenő, helyüket nem változtató, 2-7 cm-es livid, meleg tapintatú, centralisan bevérzett maculák, néhány urticariform papula, valamint mko. alsó végtagi oedema (3. ábra) miatt kérték átvételét. Felvételét megelőzően 2 héttel 3 napig tartó erőteljes enteritis zajlott. Felvételekor a gyermek subfebrilis volt, mindkét conjunctiva belövellt volt, a jobb szem purulensen váladékozott. Laboratóriumi vizsgálat során jelzetten elevált gyulladásos paramétereket (CRP: 10 mg/l) észleltünk normál procalcitonin-szint



3. ábra

Alsó végtagokon, valamint a glutealis regioban helyüket nem változtató, livid, meleg tapintatú, centralisan bevérzett maculák

mellett. Általános vizeletvizsgálat negatív volt. Székletvér vizsgálat egy alkalommal pozitív, majd a kontroll vizsgálat során negatív volt. Hospitalizációja során hasi UH vizsgálat történt, mely kiskökü hepatomegáliát, kevés szabad hasi folyadékot írt le, mely a korábban lezajlott enteritis maradványtünetének megfelelt. A megkezdett antibiotikus terápiát kombinált antihisztamin terápiával, valamint szemészeti konzílium által javasolt antibiotikus szemcseppel egészítettük ki. A kisdédet 6 napos kórházi ápolást követően otthonába emittáltuk. A kontroll vizsgálatok során panaszmentes volt, szövödmény nem jelentkezett, a kisdéd a 21. napra tünetmentesedett.

## Megbeszélés

Az összefoglaló közleményben a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán 2021. február és 2024. július között megjelent, összesen 5 akut haemorrhagiás oedemával diagnosztizált eset került leírásra. A legfiatalabb kisdéd 10, a legidősebb 27 hónapos volt. Az átlagéletkor 20,6 hónap volt. A szakirodalom szerint a kórkép dominánsan a férfi nemet érinti, de osztályunkon a női érintettség dominált, a fiúk aránya 20%, míg a lányoké 80% volt. A drámai, alarmíróznak ható bőrtünetek ellenére a kisdédek nagyrésze (80%) jó általános állapotú, jókedvű volt, egy esetben (4. beteg) találkoztunk levert, etetési és itatási nehézséggel küzdő kisdéddel. A kórképet egy eset kivételével minden esetben infekciós tünetek előzték meg: 1 esetben rekurrens húgyúti infekció, 1 esetben vírusos gastroenteritis, 2 esetben felső légúti betegség zajlott. A fennmaradó egy esetben (1. beteg) bár korábbi fertőzésre utaló az anamnesisben nem szerepelt, a gyermek fizikális vizsgálatokor észlelt belövellt tonsillák, hyperaemiás garatképletek szintén zajló felső légúti fertőzésre utaltak. Bőrtünetek dominánsan az arcon és a végtagokon jelentkeztek, de előfordultak testszerte tünetes kisdédek is, pruritust egyetlen esetben sem panasztak. A bőrtüneteket 2 esetben kísérte szemhéj oedema, 2 esetben szimmetrikus és 2 esetben aszimmetrikus végtagi oedema. A típusos klinikai képnek köszönhetően szövettani vizsgálatra egyik esetben sem volt szükség. A kifejezett, antihisztamin terápia mellett nem szűnő oedema miatt két esetben volt szükséges szisztémás kortikoszteroid terápia bevezetése. A betegség teljes szanálódása 1-3 hétig tartott, az átlagos gyógyulási idő 11,4 nap volt. Szövődmény egyik esetben sem jelentkezett. Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a kisdédkori akut haemorrhagiás oedema egy jóindulatú betegség, mely néhány hét alatt spontán gyógyulással jár. A kórkép korai felismerése létfontosságú az egyéb differenciáldiagnosztikai kórképek kizárása miatt, valamint a szükségtelen vizsgálatok, terápiás beavatkozások elkerülése, és a szülők megnyugtatósa érdekében.

Az esetbemutatusaink alapján jól látható, hogy a kórkép nagy valószínűséggel kifejezetten aluldiagnosztizált, ezért fontosnak tartjuk a tünetek ismeretét. Az 5 szempontot figyelembe vevő kritériumrendszer segítségével könnyen diagnózishoz juthatunk ezen ritka, alarmíró megjelenésű, de benignus betegség esetében.

## IRODALOM

1. *Snow I.*: Purpura, urticaria and angioneurotic edema of the hands and feet in a nursing baby. *JAMA*. (2016) *61(1)*, 18–19. DOI: 10.1001/jama.1913
2. *Tumminello, M., Lo Scalzo, L., Gangemi, A. és mtsai.*: Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI): Alarming cutaneous presentation of a benign and self-limited disease. *Clin Case Rep*. (2022) *10(12)*, e6383. DOI: 10.1002/ccr3.6383
3. *Saraclar, Y., Tinaztepe, K., Adalioğlu, G. és mtsai.*: Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI)--a variant of Henoch-Schönlein purpura or a distinct clinical entity? *J Allergy Clin Immunol*. (1990) *86((4 Pt 1))*, 473–483. DOI: 10.1016/s0091-6749(05)80202
4. *Morita, T., Criado, P., Criado, R. és mtsai.*: Update on vasculitis: overview and relevant dermatological aspects for the clinical and histopathological diagnosis – Part II. *An Bras Dermatol*. (2020) *95(4)*, 493–507. DOI: 10.1016/j.abd.2020.04.004
5. *Fotis, L., Nikorelou, S., Lariou, M. és mtsai.*: Acute hemorrhagic edema of infancy: a frightening but benign disease. *Clin Pediatr (Phila)*. (2012) *51(4)*, 391–393. DOI: 10.1177/0009922810396545
6. *Caksen, H., Odabaş, D., Kösem, M. és mtsai.*: Report of eight infants with acute infantile hemorrhagic edema and review of the literature. *J Dermatol*. (2002) *29(5)*, 290–295. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00265.x
7. *Chen, KR., Carlson, JA.*: Clinical Approach to Cutaneous Vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. (2008) *9(2)*, 71–92. DOI: 10.2165/00128071-200809020-00001
8. *Parker, L., Shahar-Nissan, K., Ashkenazi-Hoffnung, L. és mtsai.*: Acute hemorrhagic edema of infancy: the experience of a large tertiary pediatric center in Israel. *World J Pediatr*. (2017) *13(4)*, 341–345. DOI: 10.1007/s12519-017-0032-7
9. *Pittet, LF., Siebert, JN., Lacroix, LE.*: Striking but benign: acute haemorrhagic oedema of infancy. *Lancet*. (2022) *399(10336)*, 41. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00318-9
10. *Yu, JE., Mancini, AJ., Miller, ML.*: Intussusception in an infant with acute hemorrhagic edema of infancy. *Pediatr Dermatol*. (2007) *21(4)*, 61–64. DOI:10.1111/j.1525-1470.2007.00336.x
11. *Cunha, DF., Darcie, AL., Benevides, GN., és mtsai.*: Acute Hemorrhagic Edema of Infancy: an unusual diagnosis for the general pediatrician. *Autops Case Rep*. (2015) *5(3)*, 37–41. DOI: 10.4322/acr.2015.020
12. *Dotan, M., Nahum, E., Weigl, D., és mtsai.*: Compartment syndrome because of acute hemorrhagic edema of infancy: a case report and literature review. *J Pediatr Orthop B*. (2014) *23(5)*, 419–421. DOI:10.1097/BPB.0000000000000060
13. *Cucinotta, U., Mazza, F., Pajno, GB., és mtsai.*: Acute haemorrhagic oedema of infancy: a condition that is not always benign. *BMJ Case Rep*. (2020) *13(11)*, e236059. DOI: 10.1136/bcr-2020-236059

Érkezett: 2024.10.01.

Közlésre elfogadva: 2025.01.06.



## A polinukleotidok szerepe az orvoslásban – különös tekintettel az esztétikai orvoslásra

### The role of polynucleotides in medicine with emphasis on aesthetic medicine

SCHNEIDER CORINNA DR.<sup>1</sup>, LENGYEL ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>, BARANYAI FANNI DR.<sup>2</sup>,  
CZIRBESZ KATA DR.<sup>2</sup>, HALLER ÁKOS DR.<sup>2</sup>, PÓNYAI KATINKA DR.<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>1</sup>  
Dermat Bőrgyógyászati Magánrendelés, Budapest<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A folyamatosan megújuló esztétikai orvoslás területén egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a bőrbe injektálható, biostrukturáló kezelésnek számító, polinukleotid alapú készítmények, amelyeket a gyógyító orvoslásban is számos területen használnak. Cikkünk célja, hogy az összegyűjtött irodalmi adatok alapján áttekinthető összefoglalást adjon a polinukleotidok felhasználási területeiről, különös tekintettel az esztétikai orvoslásban történő felhasználására.

#### SUMMARY

The importance of polynucleotide based bioconstructive injectable treatments, also used in conventional medicine, is significantly increasing in aesthetic medicine. In our article we aimed to provide a clear and concise summary of the applications of polynucleotides, based on collected literature data, with a particular focus on their use in aesthetic medicine.

#### Kulcsszavak:

**polinukleotid – mezoterápia – esztétika –  
biostrukturáló kezelés**

#### Key words:

**polynucleotides – mesotherapy – aesthetics –  
bioconstructive treatment**

#### Rövidítések jegyzéke:

|                |                                                                     |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|
| ATP            | adenozin trifoszfát                                                 |
| Bcl-2          | B-cell lymphoma 2                                                   |
| cAMP           | ciklikus adenozin monofoszfát                                       |
| CD3            | Cluster of differentiation 3                                        |
| CREB           | Cyclic AMP-Responsive Element-Binding Protein                       |
| DNS            | dezoxiribonukleinsav                                                |
| EMA            | European Medicines Agency/ Európai Gyógyszer-<br>ügynökség          |
| FGF-7          | fibroblast growth factor 7                                          |
| GMP            | Good Manufacturing Practices                                        |
| HIF- 1         | hypoxia indukálta faktor 1                                          |
| HMGB-1         | high-mobility group box 1 protein                                   |
| IL- 6          | interleukin 6                                                       |
| im             | intramuscularis                                                     |
| Ki-67          | Kiel 67                                                             |
| MIP-1 $\alpha$ | macrophage inflammatory protein 1 alfa                              |
| MMP-9          | mátrix metalloproteináz 9                                           |
| NF- $\kappa$ B | Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of acti-<br>vated B cells |
| P2Y2R          | P2RY2 purinergic receptor P2Y2                                      |
| PKA            | protein kináz A                                                     |

|              |                                            |
|--------------|--------------------------------------------|
| RNS          | ribonukleinsav                             |
| sc           | subcutan                                   |
| TNF $\alpha$ | tumor necrosis factor alfa                 |
| VEGF         | vasculáris endotheliális növekedési faktor |
| $\alpha$ SMA | alfa smooth muscle actin                   |

A preventív orvoslás ill. az orvos esztétika legfontosabb célkitűzése a bőr öregedésének megelőzése. A korszerű bőrfiatalító eljárásokban a bőrbe bejuttatott, a fibroblastokat közvetlenül stimuláló anyagok, egyre inkább teret nyernek. Ezeknek a kezeléseknak a célja a dermis különböző komponenseinek megújítása, ezzel hozzájárulva a bőröregedés látható jeleinek, így a megereszkedés, a ráncok, pigmentfoltok és a dehidratáltság csökkentéséhez (1).

Az elmúlt évek egyik új fejlesztése a különböző halfajták csírasejtjeiből előállított polinukleotidok esztétikai felhasználása. A klasszikus hyaluronsavas töltésekkel szemben nem passzív volumenpótló hatásúak, hanem a szövetek regenerációját segítve *biostrukturáló* kezelést adnak (2).

A gyógyító orvoslásban a polinukleotidokat már a 2004-es évektől kezdődően alkalmazzák, a többek között

a sebgyógyulás felgyorsítására, vagy intraartikulárisan injekálva az ízületi porc regenerációjára. Az utóbbi években, az orvos esztétika területén az arc bőrének kezelésében, a hajás fejbőr kezelésében, valamint testkezelésekben is jelentős szerepet kaptak (3).

### A polinukleotidok előállítása

A polinukleotidok olyan biopolimerek, amelyek 14, vagy több, egymáshoz kovalens kötés segítségével kapcsolódó nukleotid monomer egységekből állnak. A nukleotid monomer egységek egy ribóz, vagy dezoxiribóz cukor molekulából, egy foszfát csoportból és egy nitrogén tartalmú bázisból tevődnek össze, amely bázis lehet adenin, guanin, citozin, timin vagy uracil. Két fő típusuk ismert, a dezoxiribózt tartalmazó DNS (dezoxiribonukleinsav) és a ribózt tartalmazó RNS (ribonukleinsav), amely előbbi dupla-hélix elrendeződésű és a genetikai információ átadódásához szükséges, utóbbi pedig egyszálú és a fehérjeszintézishez szükséges információt szállítja a DNS-től a protein szintézis helyéhez: a riboszómákhoz (4, 5).

Az orvoslásban használt polinukleotidokat ketalazac (*Oncorhynchus keta*), szivárványos pisztráng (*Oncorhynchus mykiss*), valamint a tokhal (*Acipenser sturio*) ivarmirigyének extraktumából állítják elő. A DNS frakciókat tartalmazó, alacsony molekulású (kb. 50 és 1500 kDa), 50 és 2000 bázispár lánchosszúságú gél állagú anyagot a kinyerési folyamat során nagy hőmérsékleten tisztítják, majd sterilizálják. A végtermék 95% feletti tisztaságú, magas DNS koncentrációjú, gyógyszerianlag aktív, fehérjék- és peptidek interakciója nélküli gél állagú folyadék (3, 6, 7, 8).

### Élettani hatás

Poláris funkciós csoportjuknak köszönhetően a polinukleotidok nagy vízmegkötő képességgel rendelkeznek. A szövetekben előforduló speciális, endogén DNS bontó enzimek ún. DNázok vagy DNS-nukleázok útján a polinukleotidok fiziológiai degradációja megy végbe, amely folyamat a vízmolekulák lassú és progresszív felszabadulásához, tartós hidratációhoz vezet. Ezen folyamat eredményeképp oligonukleotidok és nukleotidok keletkeznek, amelyek a sejtek intersticiumban degradációs termékként jelentkeznek, majd fokozatosan és teljes mértékben eliminálódnak, biztosítva a termék biokompatibilitását (3).

Terápiás koncentrációban a polinukleotidok igazoltan stimulálják a fibroblastok, chondrociák, osteoblastok és a preadipocyták növekedését. Stimulálják az endotheliális sejtproliferációt és migrációt, a VEGF (vasculáris endotheliális növekedési faktor) szekréciót, javítva a bőr mikrokeringését és csökkentve a gyulladásos folyamatokat (9, 10). A nukleotidok és nukleozidok sejtproliferációra gyakorolt pozitív hatásukat a 7 transzmembrán G- protein kapcsolt, purinerg A<sub>2A</sub> altípusú receptoron ható adenzin extracelluláris koncentrációjának növelésével érik el, amelynek hatására megnövekedik az intracelluláris ciklikus adenzin monofoszfát (cAMP) szint (6, 11, 12.). A cAMP aktiválja

a sejtnövekedésben, a sejttúlélésben és a sejt differenciációban kulcsfontosságú protein kináz A-t (6). A protein kináz A (PKA) számos transzkripciós faktort aktivál, így a nukleáris faktor kappa B-t (NF- $\kappa$ B), a cAMP-reszponzív elemet kötő-t (CREB) és a hypoxia-indukált faktor 1- et (HIF-1), amelyek szerepe a hypoxiában, illetve a gyulladásos folyamatokban közrejátszó sejtszintű válaszreakciókban jelentős. A PKA aktiválta útvonal utolsó lépése a VEGF és angiopoietin stimuláció, az angiogenesis útján növelve a szövetek vérrellátottságot és az oxigénszállítást, ezzel is hozzájárulva a regenerációhoz (13).

Az adenzin, az adenzin trifoszfát (ATP) katabolizmus terméke, ill. fontos irányítója – többek között – a fibroblast sejtműködésnek: egyrészt stimulálja az 1-es és 3-as típusú kollagén termelődését, másrészt csökkenti a mátrix metalloproteináz 9 (MMP 9) enzim működését (11, 10, 14).

A dezoxiribonukleotidok és dezoxiribonukleozidok CD3, angiopoietin-1 és transzglutamináz expresszióhoz is vezető purinerg A<sub>2</sub> receptor mediálta mitogén hatása fibroblast sejtkultúrákon is igazolódott (6, 11). Gyulladásgátló szerepük az adenzin A<sub>2A</sub> típusú receptorokon keresztül, a tumornekrózis faktor alfa (TNF $\alpha$ ), illetve a makrofág inflammatios fehérje 1 alfa (MIP-1 $\alpha$ ) termelés csökkenésével érvényesül (15).

A polinukleotidok az ún. „salvage útvonal” befolyásolására is képesek, azaz a szöveti nukleáz enzim aktiválása útján DNS-ből, az új DNS szintéziséhez felhasználható nukleotidok keletkeznek (13). A nukleotidok a P2Y<sub>2</sub>R receptorokon keresztül a fibroblastok myofibroblastokká történő differenciálódását okozzák, nagyobb mennyiségű kollagén szekréciót eredményezve. A myofibroblastok alfa simaizom- actin ( $\alpha$ SMA) expresszállása a sebgyógyulásban játszik fontos szerepet (16).

### Polinukleotidok a kozmetológiában

A polinukleotidok esztétikai indikációban történő alkalmazásának célja a bőrrejuvenáció, az erythema csökkentése, a bőr hidratálása és a hegek, finom ráncok, striák megjelenésének finomítása, valamint a hajnövekedés serkentése (17).

A bőrminőség javító kezelések terén három fogalom elkülönítése fontos: (i) biostimuláció, (ii) biorevitalizáció, illetve (iii) regeneráció. A biostimuláció a fibroblastok anabolikus funkciójának serkentésére utal, célja a protein és extracelluláris mátrix (ECM) komponensek termelése (11). A biorevitalizáció a bőr szintetikus anyagokkal történő direkt táplálását jelenti, önmagában vagy más hozzáadott molekulákkal együtt. A regeneráció arra a megújulásra, helyreállításra és növekedési folyamatra utal, amely a sejtek, organizmusok és ökoszisztémák károsító tényezők elleni ellenálló képességet növeli. A polinukleotidok mindhárom mechanizmussal rendelkeznek, de a regenerációs hatásuk a legjelentősebb (18).

A magas molekulású polinukleotid láncok, a biostimuláció útján a fibroblastok metabolikus aktivitását növelik, ezzel hatva arra a fő sejtípusra, amely a bőr fiziológiás funkciójának fenntartásához szükséges autológ kompo-

nensek (glikoproteinek, glikozaminoglikánok, proteinek, rostok) megújulását irányítja (18).

A polinukleotidok biorevitalizációs hatását *Park és mtsai.* vizsgálták 30-50 év közötti koreai női pácienseknél, akiknél kéthetes intervallumban összesen 4 alkalommal alkalmaztak hosszú láncú polinukleotid kezelést. Az orcák területét 40 intracutan (ic.) szűrővel kezelték, majd a végleges klinikai eredmény elérése után biofizikai mérőeszközök segítségével elemezték a páciensek bőrét. Megfigyelésük alapján a páciensek bőrvastagsága, illetve pórusaik mérete javult, a negyven év feletti korosztálynál pedig a bőrtónusban, melanin lerakódásban, ráncokban, valamint a megereszkedésben történt pozitív változás. A bőr hidratáltsága, valamint az elhalt hámsejtek mennyisége, minden korosztályban lényeges javulást mutatott (2). Egy másik, 143 páciensen végzett klinikai vizsgálatban, ic. bejuttatott polinukleotidok hatására a bőr fokozott hidratáltságát és megnövekedett elaszticitását figyelték meg (19).

A biostimuláló hatás mellett a hosszúlancú polinukleotidok vízmolekulákhoz kötődnek és szabadgyökök kötő ágensként funkcionálva teremtik meg a dermális mátrix, fibroblastok metabolizmusának stimulálásához a legkedvezőbb fiziológiás körülményeket (2, 18). Fokozatos degradációjuk az ECM-ban tovább fokozza a szabadgyökök elleni védelmet (2).

Regenerációs hatásukat a kozmetológia területén használhatjuk egyéb kezelések utáni felépülés gyorsítására és az eredmények javítására. Periocularisan alkalmazva, monoterápiaként is javít a szemkörnyék megjelenésén, a természetes szöveti regeneráció, valamint az UVB sugárzással szembeni protektív hatás miatt (18).

A polinukleotidok biorevitalizáló és szinergisztikus hatását egyéb esztétikai kezelésekre, több klinikai tanul-

mány is vizsgálta. *M. Cavallini és mtsai.* 15 női páciensnél vizsgálták a polinukleotidok hatását részleges-, vagy teljes arcplasztika végeredményében. A kezelés protokollja a következő volt: a preoperatív időszakban, a műtétet megelőző 4 hétben heti 1 alkalom ic., ill. a műtét előtti héten naponta 1 alkalommal intramuscularis (im.), a posztoperatív időszakban a műtét utáni 2 hétben napi 1 alkalommal im., és a 15. posztoperatív naptól 4 hétig, heti 1 alkalommal ismét ic. beadás történt. A vizsgált beteganyagban mindenkinél fiziológiás sebgyógyulást tapasztaltak (nem észleltek hegsválást vagy elhúzódó gyógyulást), a bőr tápanyagban gazdag állapotát írták le, és a varratok idő előtti eltávolítására is lehetőség volt. Megállapították, hogy a polinukleotidok trófikus és revitalizáló hatása a bőr esztétikus megjelenésén túl, a bőr stresszel szembeni ellenállását is javította, ill. a gyógyulási időt csökkentette (20).

A polinukleotidok nem-kereszt kötött hialuronsavval kevert kombinált készítményei szinergisztikusan fokozták a szöveti rugalmasságot és javították a sejtek metabolizmusát (17, 18, 21).

*Cavallini és mtsai.* a kombinált polinukleotid-nem-kereszt kötött hialuronsavas készítmények hatását vizsgálták 40 nőbetegnél, a középarc megereszkedésének kezelésében. A kezelés sorozatban részt vett páciensek bőr minőségében és textúrájában, valamint a ráncok és a bőr érdeségének, rugalmasságának és pigmentációjának jelentős javulásáról számoltak be. Ezenkívül kiváló eredményt értek el az egyéni elégedettség tekintetében is (22).

*Araco és mtsai.* a hialuronsavas feltöltések eredményét meghosszabbító hatását vizsgálták 40- 65 év közötti kaukázusi pácienseknél. A páciensek jobb oldali nasolabialis redőjét retrográd lineáris technikával 4 ml polinukleotiddal, a bal oldalt 4 ml fiziológiás sóoldattal injektálták, majd



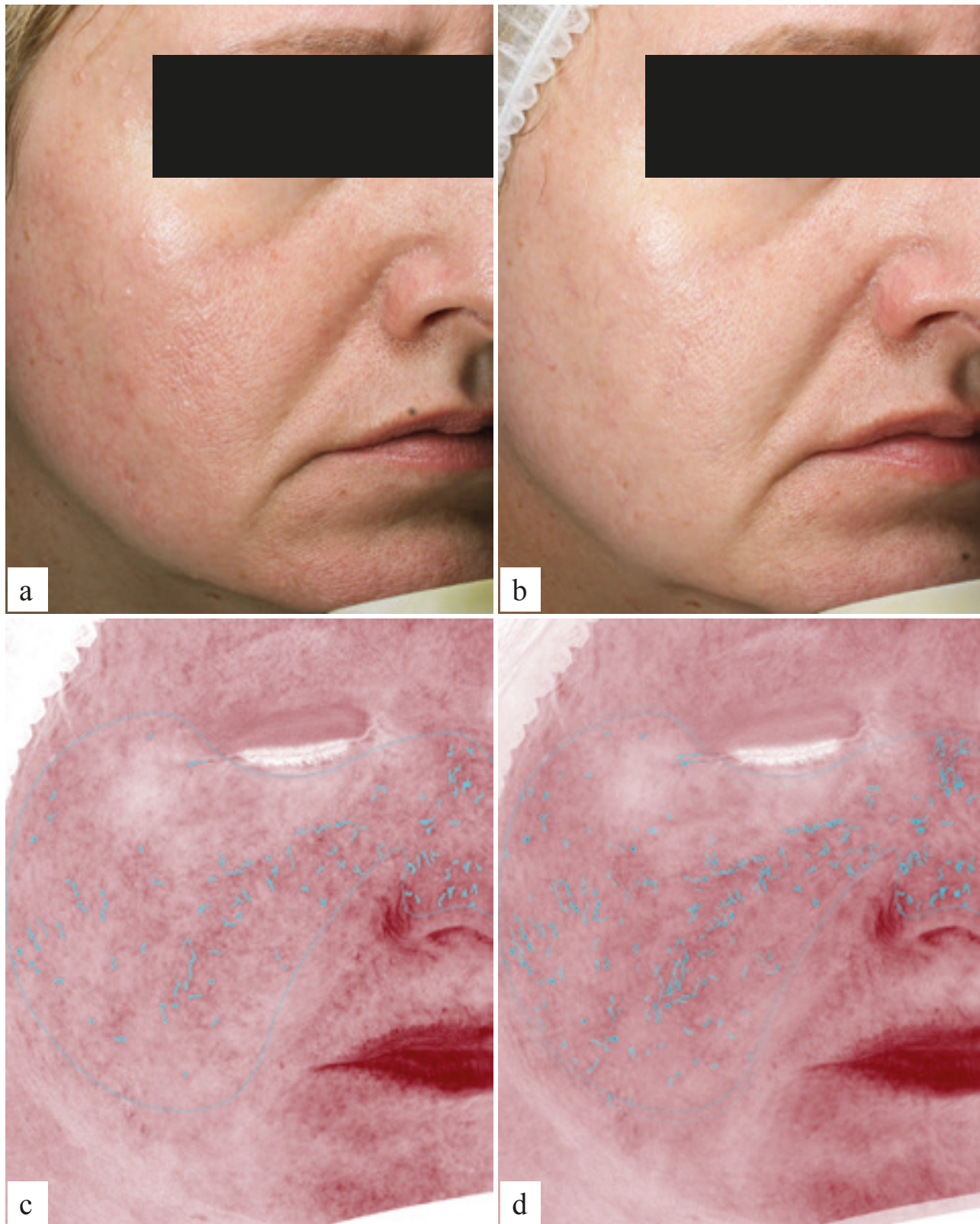
1. ábra

Pigmentációra hajlamos, érett bőr 4 alkalmas intradermalis polinukleotid „priming” kúra ill. triklórecetsavas mélyhámlassztás előtt, majd hámlassztás után 6 héttel. Visia Canfield bőranalízis



ezt követően 3 és 6 hét múlva mindkét oldali nasolabialis redőt 2-2 ml (összesen 4 ml) keresztkötött hyaluronsavval injektálták. Hat héttel a kezelés után a polinukleotiddal kezelt terület bőrminősége, és a nasolabialis redő mélysége jelentősen javult. Ugyanezen az oldalon 3 és 6 hónappal

a hyaluronsavas töltéseket követően, magasabb hyaluronsav szintet észleltek az ellenoldali, nem előkezelt redőhöz képest, bizonyítva ezzel a két kezelés szinergizmusát, és az előkezelés hatékonyságát a hyaluronsavas kezelés végkimenetelének meghosszabbítására (23). Ezt az ún. „pri-



2. a, b, c, d ábra

4 alkalommal intradermalis polinukleotid monoterápiában részesült páciens kezelés előtt (a. ábra), ill. 1 évvel később (b. ábra). Az arci erythema csökkent a kiinduló állapothoz képest, a tágult erek mennyisége csökkent (c. ábra és d. ábra), a bőrfelszín egyenletesebb, a ráncok és a bőrszín egyenetlenség javult. Visia Canfield bőranalízis



ming” vagy előkezelés koncepciót *Cavallini és mtsai.* írták le először. Vizsgálataik alapján megállapították, hogy bármely esztétikai kezelést megelőző (pl. hyaluronsavas töltés, hámlasztó kezelés, mikrotűs kezelés) polinukleotid injekciós kúra előkészíti a szövetet a további bőrrevitalizációs stimulusokra. Az előkezelés hatására a fent említett beavatkozások eredményessége növelhető és összességében jobb esztétikai végeredményhez vezet. Ez a koncepció nem csak az esztétikában, de a polinukleotidok egyéb indikációban történő kezelésekor is kihasználható (17) (1. ábra).

*Lee és mtsai.* a polinukleotidok arci erythemát regeneráló hatását vizsgálták. Koreai pácienseken végzett felmérések alapján 557 esztétikai orvos közel 90%-a nagyon hatásosnak, vagy hatásosnak ítélte meg a polinukleotidokat erythema kezelésében, függetlenül attól, hogy az gyulladásos bőrbetegségek részjelenségeként, esztétikai kezelések szövödményeként, vagy egyéb iatrogen ártalom miatt (pl. kortikoszteroid externa tartós használata) alakult ki (8). Ez a regenerációs hatás magyarázható a készítmény VEGF stimulációjával, ill. antioxidáns, anti-inflammatorikus és hidratáló hatásával, valamint a bőrbarrier erősítésével (8) (2. a, b, c és d ábra).

A sebgyógyulásra gyakorolt pozitív hatás egyrészt az anti-inflammatorikus tulajdonságuknak, másrészt a fibroblastokon keresztül a kollagén és egyéb ECM protein szintézis stimulációnak köszönhető (24). *Araco és mtsai.* prospektív randomizált vizsgálat keretein belül, 30-50 év közötti női páciensek középsúlyos- és súlyos aknés hegek gyógyhajlamát vizsgálták. A vizsgálatban résztvevők fele polinukleotid monoterápiában részesült, a kontroll csoport fiziológiás sóoldatot kapott. A kezelést követő 1 ill. 3 hónappal később végzett kontroll során kizárólag a polinukleotidokkal kezelt aknés hegek megjelenésében tapasztaltak szignifikáns javulást (25).

A polinukleotidok a follikuláris aktivitás normalizálása és fibroblast parakrin faktorok révén a hajnövekedés serkentésére is használhatóak. A dermális papilla sejtek purinerg A2 receptorainak aktivitásától függ a fibroblast növekedési faktor 7 (FGF-7) upregulációjában elengedhetetlen intracelluláris cAMP szint, amely a hajhagymák fejlődésében, növekedésében, valamint azok metabolizmusában és differenciálódásában fontos szerepet játszik (7). *Samadi és mtsai.* sikeresen kezeltek 20 beteget androgén alopecia diagnózissal, ic. hajas fejbőrbe adott polinukleotid injekciókkal (4 hónap alatt összesen 10 alkalommal). A kezelés hatására a hajhullás mértéke csökkent, az anagén/telogen arány javult, a hajsűrűség és haj vastagság pedig nőtt (26). A hajas fejbőr kezelésénél fontos megemlíteni, hogy legfontosabb a betegek teljes körű kivizsgálása és célzott bőrgyógyászati terápiája, és csak kizáró okok hiányában kezdhető meg a polinukleotid kezelés (27).

### Egyéb, nem esztétikai indikációkban történő felhasználás

A bőr sérülését követően kialakuló sebgyógyulási folyamat utolsó lépéseként bekövetkezik az extracelluláris mátrixban az ún. „remodelling”, amelyben a fibroblastok

is kiemelt szerepet játszanak. Az újonnan képződő ECM nem csak a seb strukturális integritása szempontjából fontos, hanem növekedési faktorokat és cytokineket is képes tárolni (28). In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a polinukleotidok a fibroblastok növekedésére és életképességére pozitív hatást gyakorolnak, valamint a kollagén 1 $\alpha$ 1 és a kollagén 3 $\alpha$ 1 izoformák termelését jelentősen stimulálják, fibrózis kialakulása nélkül (3). A polinukleotidok képesek továbbá a fibroblastok myofibroblastokká történő differenciálódását elősegíteni, fokozott kollagén- és alfa SMA expresszáldáshoz és sebkontrakcióhoz vezetve (16). A polinukleotidok ezen hatását -amelyet antiinflammatorikus- és az angiogenezisre gyakorolt pozitív hatásuk is kiegészít- rossz sebgyógyulási hajlammal járó kórállapotok (diabetes, ischémia vagy hőkárosodás) esetén is alkalmazzák (6). Krónikus vénás elégtelenség talaján kialakuló lábszárfekélyes betegekben a helyileg alkalmazott hyaluronsav és polinukleotid gél kombináció hatására gyorsabban csökkent a fekély mérete, összehasonlítva a kizárólag helyileg hyaluronsavval kezelt betegekkel (9).

A polinukleotidok által aktivált adenosin A2<sub>A</sub> receptorokon keresztül csökken a TNF alfa, az IL-6, valamint a késői high-mobility group box 1 protein (HMGB-1) gyulladásos citokinek expressziója is, melyek fontos szerepet játszanak az arthritis pathogenezisében. A korai és késői cytokinek gátlása mellett hatásukra megnő a proinflammatorikus cytokinek termelését gátló IL-10 szint mind a plazmában, mind a porcban (15). Ízületi részbe történő injektálás során nő az ízfelszínnek hidratáltsága, javul a chondrocyták tápláltsága és -az anyag viszkoelaszticitásának köszönhetően- helyreáll az ízület mikrokörnyezete (29). Hyaluronsavval együtt intraarticularisan injektálva hatásosnak mutatkozott mind a fájdalom, mind pedig az ízületi mozgástartomány javulásának tekintetében, valamint a processus condylaris mandibulae osteoarthritisének és osteoarthritisének kezelésében is (30). Elmondható, hogy a polinukleotidok egy új és biztonságos kezelési alternatívát jelenthetnek a jövőben az arthritis kezelésében is (15).

A menopauza tüneteként kialakuló vulváris és vaginális atrophia kezeléseként *Palmieri és mtsai.* „priming” terápiát alkalmaztak a labia majora területén polinukleotid infiltrációval, amelyet pár héttel később hyaluronsavas mezoterápiával egészítettek ki. A vizsgált páciensekben már az előkezelés során megfigyelték a tünetek javulását, amely jelenséget a polinukleotidok epidermális és dermális dystrophia helyreállításával magyaráztak. Ezt az eredményt a hyaluronsavas kezelés hidratáló szerepe szinergisztikusan tovább javította (21).

### Alkalmazási protokoll

A polinukleotidok esztétikai indikációban történő felhasználásának első protokollját *Cavallini és mtsai.* több olaszországi esztétikai társaság konszenzusa alapján állították fel. A protokoll tartalmazza az indikációkat, a polinukleotidok koncentrációját, mennyiségét, az indukciós kúra gyakoriságát és a beadási technikát, célja az egységes és biztonságos esztétikai felhasználás (17) (1. táblázat).

| TERÜLET     |          | MENNYISÉG   | KEZELÉSI PROTOKOLL                                                                              |
|-------------|----------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARC         | normál   | 2 ml        | 3 kezelés 14 vagy 21 naponta                                                                    |
|             | érzékeny |             | 4 kezelés 14 vagy 21 naponta                                                                    |
|             | öregedő  |             |                                                                                                 |
| SZEMKÖRNYÉK |          | 1 vagy 2 ml | 3- 4 kezelés 14 vagy 21 naponta                                                                 |
| NYAK        |          | 1 vagy 2 ml |                                                                                                 |
| DEKOLTÁZS   |          | 2 ml        |                                                                                                 |
| KÉZHÁT      |          | 2 ml        |                                                                                                 |
| FEJBŐR      |          | 2 ml        | kezdeti kezelési ciklus: 4 kezelés 7 vagy 14 naponta, majd további 4 kezelés 21 vagy 30 naponta |
| STRIA       |          | 1-4 ml      |                                                                                                 |

1. táblázat

Polinukleotidok régiónkénti alkalmazási protokollja

A polinukleotidok injekciójása során microdroplet-, lineáris retrográd- vagy legyező technika segítségével intradermálisan juttatjuk be az anyagot. A lineáris retrográd- és a microdroplet technika a két leggyakrabban alkalmazott beadási módszer. A választott technikát befolyásolja a kezelt terület lokalizációja, illetve a beadni kívánt anyag mennyisége (17).

A beadás történhet vékony, 30-32 G-s tű, vagy 22-25G-s kanül segítségével is. A beadáshoz használt eszköz függ egyrésztől az injektáló orvos személyes preferenciájától, valamint a páciens egyedi igényeitől. A tű segítségével történő beadás az anyag célzott, intradermálisan történő bejuttatását teszi lehetővé, azonban a kezelés során létrehozott papulák pár óra alatt történő eloszlása miatt a páciensek kevésbé tolerálják, ill. a számos szúrás miatt a kezelés fájdalmasabb és a bevérzés rizikója is magasabb (17). Kanül alkalmazásakor a kevesebb szúrás miatt csökkenhet a trauma ill. a bevérzések lehetősége, valamint nagyobb területek kezelése egyszerűbben kivitelezhető, azonban ez a technika inkább a mély dermisbe és hypodermisbe történő anyag bejuttatására alkalmas (31). A szemkörnyék kezelése során – a terület fokozott érzékenysége való tekintettel – a kanülos technika ideálisabb választás lehet (17).

### Mellékhatások, szövődmények

A leggyakrabban előforduló mellékhatás a posztintervencionális helyi reakció, az átmeneti erythema, égő érzet, oedema, valamint a haematoma. A bevérzés lehetőségét befolyásolja a tű mérete, az injektálás helye, a választott technika ill. az injektálás sebessége (17). Súlyos mellékhatásokat az eddig közölt irodalmi adatok alapján, nagyobb vizsgálatok során sem tapasztaltak (19). A potenciális mellékhatások kialakulásának megelőzésében segíthet, ha a páciens a kezelést követő 48 órában kerüli a napsugárzást, a kezelt területet jegeli vagy nyugtató krémet használ (17).

### A kezelés kontraindikációi

Polinukleotidok alkalmazása- hasonlóan egyéb mezoterápiás kezelésekhöz- kontraindikált graviditás, lactatio esetén, aktív gyulladásos vagy fertőzőes folyamat fennállásakor, immunszuprimált betegekben, valamint, az injektált készítmény valamelyik összetevőjére kialakult allergia esetében (32).

### Növényi alternatívák

A növényi eredetű polinukleotidok az állati eredetű polinukleotidok helyettesítésére ígéretes alternatívát jelenthetnek állatjóléti, valamint környezeti fenntarthatóság szempontjából. Lee és mtsai. által koreai ginsengből (*Panax Ginseng*) előállított panax polydeoxiribonukleotid hatására szintetikus bőr modellen megfigyelhető volt a fibronectin, fillagrin, Ki-67, Bcl-2, inhibin beta A és cyclin D1 expresszió növekedés, ill. keratinocita és fibroblast proliferáció. Az adenzin A2 receptorokon kifejtett agonista hatás és a következetes fokális adhéziós protein foszforilizáció miatt a szer hatékonynak bizonyult bőrsérülések gyógyulásában és a bőrbarrier regenerálásában. A növényi alapú megoldások biztatónak tűnnek, de további vizsgálatok szükségesek teljes terápiás potenciáljuk és hatásmechanizmusaik megismeréséhez (33).

### Az injektálható polinukleotidok előállításának regulációja

Az injektálható polinukleotidok gyártásának szabályozása az Európai Unióban szigorú előírások alapján történik, amelyek célja a termék minőségének, biztonságának és sterilitásának biztosítása. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) központi szerepet játszik a gyógyszerészeti termékek, így az esztétikai felhasználású injektálandó

készítményekhez felhasznált alapanyagok felügyeletében is, különös tekintettel a \*Good Manufacturing Practices\* (GMP) irányelvekre. Ezen kívül a 2001/83 EK irányelv is meghatározó szerepet játszik a biológiai gyógyszer alapanyagok előállításának szabályozásában. Ezek a szabályozások alapot biztosítanak az injektálható polinukleotid tartalmú késztermékek biztonságos, CE megfelelőségi jelöléssel ellátott orvostechnikai eszközként tanúsított előállításához majd felhasználáshoz, különös hangsúlyt fektetve a szennyeződés elleni védelemre, a minőségbiztosításra és a gyártási folyamatok kockázatkezelésére. (34, 35)

## Összefoglalás

A polinukleotid gél alapú injektálható készítmények egyre növekvő népszerűséggel bírnak már az esztétikai orvoslás területén is, a számos indikációs területen történő felhasználási lehetőségüknek köszönhetően. A kezelés előnyei közé tartozik, hogy rövid idő alatt elvégezhető, jól kombinálható ill. szinergisztikusan működik egyéb esztétikai kezelésekkel. A kezelés nem jár felépülési idővel és az irodalmi adatok alapján súlyos mellékhatás nem várható. A klasszikus mezoterápiás anyagokkal szemben a polinukleotidok nem csak hidratáló hatásúak, hanem javítják a szövet regenerációs közegét és biostimuláló hatást is gyakorolnak a bőrre. A puringerg A2a típusú receptorokon keresztül aktiválja a PKA-t ezáltal befolyásolja a sejtnövekedést, a sejttúlélést és a sejt differenciációt. Ezen molekuláris mechanizmus útján a fibroblastok, a preadipocyták, a chondrocyták és osteoblastok differenciációját segítik, továbbá endotheliális setproliferációt és migrációt, a VEGF szekréciót is stimulálják és csökkentik a gyulladásos folyamatokat.

Az esztétikai orvoslásban történő, kúraszerű felhasználásuk célja a bőrrejuvenáció, a bőrpír csökkentése, a hidratálás, a hegek és striák megjelenésének finomítása, a hajás fejbőr, a szemöldök, illetve a szakáll területén a folliculáris aktivitás normalizálása, valamint a bőr előkészítése egyéb non-invazív, vagy invazív kezelésre. Esztétikai beavatkozást megelőzően végzett polinukleotid kezelés sorozat előkészíti a szövetet a további stimulusokra, így a további esztétikai beavatkozások eredményessége növelhető és összességében jobb betegelégedettséget tesz lehetővé. Ez a koncepció nem csak az esztétikában, de a sebkezelésben és a polinukleotidok egyéb indikációban történő felhasználásában is alkalmazható.

Mindezek alapján a polinukleotidok az esztétikai beavatkozások elő- és utókezelésében, kombinációs terápiában ill. monoterápiában is biztonságosan, széles indikációs körben alkalmazható kezelésnek számítanak. Megfelelő alkalmazásukkal, minimálisan invazív módon, a bőr fiatalítása és regenerálása érhető el.

### Köszönetnyilvánítás:

A szerzők köszönetet szeretnének mondani a Dermart Buda Rendelőnek az értékes és látványos képanyag rendelkezésre bocsátásáért.

## IRODALOM

1. Swift A, Liew S, Weinkle S és mtsai.: The Facial Aging Process From the "Inside Out." *Aesthet Surg J.* (2021) 41(10), 1107-1119. doi:10.1093/asj/sjaa339
2. Park KY, Seok J, Rho NK és mtsai.: Long-chain polynucleotide filler for skin rejuvenation: efficacy and complications in five patients. *Dermatol Ther.* (2016) 29(1), 37-40. doi:10.1111/dth.12299
3. Colangelo MT, Govoni P, Belletti S és mtsai.: Polynucleotide biogel enhances tissue repair, matrix deposition and organization. *J Biol Regul Homeost Agents.* (2021) 35(1), 355-362.
4. Noreen A, Sultana S, Sultana T és mtsai.: Natural polymers as constituents of bionanocomposites. In: *Bionanocomposites*. Elsevier; (2020) 55-85. doi:10.1016/B978-0-12-816751-9.00003-9
5. Watson JD, Crick FHC: THE STRUCTURE OF DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* (1953) 18(0), 123-131. doi:10.1101/SQB.1953.018.01.020
6. Galeano M, Pallio G, Irrera N és mtsai.: Polydeoxyribonucleotide: A Promising Biological Platform to Accelerate Impaired Skin Wound Healing. *Pharmaceuticals.* (2021) 14(11), 1103. doi:10.3390/ph14111103
7. Lotti T, Gianfaldoni R, Gianfaldoni S és mtsai.: A polynucleotide-based product to treat female hormonal hair loss. *Prime*. Published online (2014).
8. Lee D, Kim MJ, Park HJ és mtsai.: Current practices and perceived effectiveness of polynucleotides for treatment of facial erythema by cosmetic physicians. *Skin Research and Technology.* (2023) 29(9). doi:10.1111/srt.13466
9. De Caridi G, Massara M, Acri I és mtsai.: Trophic effects of polynucleotides and hyaluronic acid in the healing of venous ulcers of the lower limbs: a clinical study. *Int Wound J.* (2016) 13(5), 754-758. doi:10.1111/iwj.12368
10. Montesinos MC, Desai A, Chen JF és mtsai.: Adenosine Promotes Wound Healing and Mediates Angiogenesis in Response to Tissue Injury Via Occupancy of A2A Receptors. *Am J Pathol.* (2002) 160(6), 2009-2018. doi:10.1016/S0002-9440(10)61151-0
11. Avantaggiato A, Palmieri A, Carinci F és mtsai.: Biostimulation and biorevitalization: effects on human skin fibroblasts. *Annals of Oral and Maxillofacial Surgery.* (2013) 1(2). doi:10.13172/2052-7837-1-2-482
12. Thellung S, Florio T, Maragliano A és mtsai.: Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: Involvement of A2 purinergic receptor subtypes. *Life Sci.* (1999) 64(18), 1661-1674. doi:10.1016/S0024-3205(99)00104-6
13. Lee KWA, Chan KWL, Lee A és mtsai.: Polynucleotides in Aesthetic Medicine: A Review of Current Practices and Perceived Effectiveness. *Int J Mol Sci.* (2024) 25(15), 8224. doi:10.3390/ijms25158224
14. Feoktistov I, Biaggioni I, Cronstein BN.: Adenosine Receptors in Wound Healing, Fibrosis and Angiogenesis. (2009) 383-397. doi:10.1007/978-3-540-89615-9\_13
15. Bitto A, Polito F, Irrera N és mtsai.: Polydeoxyribonucleotide reduces cytokine production and the severity of collagen-induced arthritis by stimulation of adenosine A2A receptor. *Arthritis Rheum.* (2011) 63(11), 3364-3371. doi:10.1002/art.30538
16. Jin H, Seo J, Eun SY és mtsai.: P2Y2 R activation by nucleotides promotes skin wound-healing process. *Exp Dermatol.* (2014) 23(7), 480-485. doi:10.1111/exd.12440
17. Cavallini M, Bartoletti E, Maioli L és mtsai.: Consensus report on the use of PN-HPTM (polynucleotides highly purified technology) in aesthetic medicine. *J Cosmet Dermatol.* (2021) 20(3), 922-928. doi:10.1111/jocd.13679
18. Pak CS, Lee J, Lee H és mtsai.: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Matched-Pairs, Active-Controlled Clinical Trial and Preclinical Animal Study to Compare the Durability, Efficacy

- and Safety between Polynucleotide Filler and Hyaluronic Acid Filler in the Correction of Crow's Feet: A New Concept of Regenerative Filler. *J Korean Med Sci.* (2014) *29*(Suppl 3), S201. doi:10.3346/jkms.2014.29.S3.S201
19. *Cavallini M, Papagni M:* Long chain polynucleotides gel and skin biorevitalization. *Journal of Plastic Dermatology.* (2007) *3*(3), 27-32.
20. *Cavallini M:* Biorevitalization and cosmetic surgery of the face: Synergies of action. *Journal of Applied Cosmetology.* (2004) *22*(3), 125-132.
21. *Pia Palmieri I, Raichi M.:* Biorevitalization of postmenopausal labia majora, the polynucleotide/hyaluronic acid option. *Obstetrics and Gynecology Reports.* (2019) *3*(2). doi:10.15761/OGR.1000135
22. *Cavallini M, De Luca C, Prussia G és mtsai. M.:* Retracted: PN-HPT® (Polynucleotides Highly Purified Technology) in facial middle third rejuvenation. Exploring the potential. *J Cosmet Dermatol.* (2022) *21*(2), 615-624. doi:10.1111/jocd.14578
23. *Araco A, Araco F, Raichi M.:* Clinical efficacy and safety of polynucleotides highly purified technology (PN-HPT®) and cross-linked hyaluronic acid for moderate to severe nasolabial folds: A prospective, randomized, exploratory study. *J Cosmet Dermatol.* (2023) *22*(1), 146-155. doi:10.1111/jocd.15064
24. *Connolly D, Linh H, Mariwalla K és mtsai.:* Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* (2017) *10*(9), 12-23.
25. *Araco A, Araco F.:* Preliminary Prospective and Randomized Study of Highly Purified Polynucleotide vs Placebo in Treatment of Moderate to Severe Acne Scars. *Aesthet Surg J.* (2021) *41*(7), NP866-NP874. doi:10.1093/asj/sjab125
26. *Samadi A, Ayatollahi A, Kashani MN és mtsai.:* Efficacy and tolerability assessment of a polynucleotide-based gel for improvement of pattern hair loss. *Arch Dermatol Res.* (2024) *316*(6), 331. doi:10.1007/s00403-024-03088-9
27. *Kárpáti S, Gyulai R, Kemény L és mtsai.:* Bőrgyógyászat és Venerológia. 2nd ed.; (2020).
28. *Xue M, Jackson C.J.:* Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care* (New Rochelle). (2015) *4*(3), 119-136. doi:10.1089/wound.2013.0485
29. *Mun JU, Cho HR, Choi YS és mtsai.:* Effect of multiple intra-articular injections of polynucleotides on treatment of intractable knee osteoarthritis. *Medicine.* (2017) *96*(49), e9127. doi:10.1097/MD.00000000000009127
30. *Cenzato N, Crispino R, Russillo A és mtsai.:* Clinical effectiveness of polynucleotide TMJ injection compared with physiotherapy: a 3-month randomised clinical trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* (2024) *62*(9), 807-812. doi:10.1016/j.bjoms.2024.07.002
31. *Pavicic T, Frank K, Erlbacher K és mtsai.:* Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers. *J Drugs Dermatol.* (2017) *16*(9), 866-872.
32. *Sivagnanam G.:* Mesotherapy – The french connection. *J Pharmacol Pharmacother.* (2010) *1*(1), 4-8. doi:10.4103/0976-500X.64529
33. *Lee KS, Lee S, Wang H és mtsai.:* Analysis of Skin Regeneration and Barrier-Improvement Efficacy of Polydeoxyribonucleotide Isolated from Panax Ginseng (C.A. Mey.) Adventitious Root. *Molecules.* (2023) *28*(21), 7240. doi:10.3390/molecules28217240
34. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/?uri=celex%3A32001L0083>
35. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-experience-mdr-implementation-cbouygues-pven-neugues-ema\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-experience-mdr-implementation-cbouygues-pven-neugues-ema_en.pdf)

Érkezett: 2024.12.23.

Közlésre elfogadva: 2025.01.10.



# A súlyos acne kezelése: terápiás eredmények a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika öt éves beteganyagában

## Therapy of severe acne: treatment results of five years at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged

TAJTI ZSANETT DR.<sup>1,2</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>1</sup>, GYULAI ROLLAND PÉTER DR.<sup>1</sup>,  
CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.<sup>1,3</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>1</sup>,  
Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ,  
Szeged<sup>2</sup>, Szegedi Tudományegyetem, Egészségtudományi és Szociális Képzési Kar, Szeged<sup>3</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az acne conglobata és az acne fulminans az acne súlyos, ritka megjelenési formái. A fenti gyulladásos bőrbetegségek főleg a serdülő, illetve a fiatal felnőtt korosztályt érintik. A megfelelő kezelés indítása igen fontos a súlyos maradványtünetek elkerülése érdekében. Retrospektív felmérésünkben a 2017 és 2021 között klinikánkon észlelt, súlyos acneban szenvedő fiatalok demográfiai és klinikai adatait vizsgáltuk: a betegek életkor- és nem szerinti megoszlását, az acnes tünetek kiterjedését, súlyosságát és fennállásának idejét, az alkalmazott szisztémás és lokális gyógyszerek típusát, a kezelés időtartamát, valamint az esetleges társbetegségek meglétét. A feldolgozott periódusban 67 beteg acne conglobata, 2 beteg acne fulminans miatt állt kezelés alatt. A páciensek a serdülő korosztályból kerültek ki, átlagos életkoruk 15,7 év volt, férfi túlsúllyal. Szisztémás kezelést a betegek 84%-ában alkalmaztunk (n=58), isotretinoin terápiában 55 fő (80%) részesült, kortikoszteroid bevezetésére 14 betegnél (20%) került sor. A szisztémás kezelés átlagos hossza 16 hónap volt, a szteroid terápiát átlagosan 10,6 hétig, az isotretinoin kezelést átlagosan 11,6 hónapig alkalmaztuk. Az acne conglobata és az acne fulminans kezelésében a szisztémás szteroid és isotretinoin terápia jelenti a bőrgyógyászati kezelés első vonalát. A súlyosabb megjelenési formáknál gyakrabban észleltük a gyulladásos tünetek recidíváját a retinoid kezelés leállítását követően, a retinoid kezelés hosszabb időtartamát, illetve a szisztémás kezelés újbóli indításának szükségességét. A komorbiditások közül a colitis ulcerosa, valamint az obesitas rendszerint súlyosabb klinikai megjelenési formákkal társult.

### Kulcsszavak:

acne – acne conglobata – acne fulminans –  
isotretinoin kezelés – szisztémás szteroid  
terápia – hegképződés megelőzése

### SUMMARY

Acne conglobata and acne fulminans are rare, but very severe types of acne disease. These serious inflammatory skin disorders usually affect the adolescent and the young adult population. The early introduction of the efficient therapy is pivotal in order to prevent the development of severe scar formation. A retrospective study was performed between 2017 and 2021 in the Paediatric Outpatient Clinic of the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged. Demographic (age and gender) and clinical data (severity and extension of acne, duration of the inflammatory lesions, types of local and systemic therapies, duration of medical therapies and comorbidities) of the patients with acne conglobata or acne fulminans were analysed. Acne conglobata was diagnosed in 67, and acne fulminans in 2 patients during the study period. The mean age of the patients was 15.7 years, with a male predominance. Systemic therapy was introduced in 84% of the adolescents (n=58); 55 patients (80%) received isotretinoin therapy, oral corticosteroid treatment was necessary in 14 subjects (20%). Patients have received systemic treatment for 16 months on average; duration of corticosteroid therapy was 10.6 weeks and the period of isotretinoin therapy was 11.6 months on average. Follow-up visits were performed in every 2-3 weeks at the beginning of the therapy, and in every month during maintenance treatment. In acne conglobata and acne fulminans recommended treatment is oral isotretinoin often combined initially with oral corticosteroids. In more severe cases exacerbation of inflammatory symptoms can be observed after completion of retinoid therapy, and in these patients duration of treatment takes usually longer. Colitis ulcerosa and obesity can be associated with more severe forms of acne conglobata.

### Key words:

acne – acne conglobata – acne fulminans –  
oral isotretinoin treatment – oral corticosteroid  
therapy – prevention of scar formation

## Rövidítések jegyzéke:

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| AC:    | acne conglobata                                                 |
| AF:    | acne fulminans                                                  |
| AV:    | acne vulgaris                                                   |
| BPO:   | benzoyl-peroxid                                                 |
| PAPA:  | pyogén arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata         |
| PASH:  | pyoderma gangrenosum, acne conglobata, hidradenitis suppurativa |
| SAPHO: | synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis             |

Az acne vulgaris (AV) a pilosebaceus rendszer krónikus, gyulladásos, gyakran recidiváló betegsége, amely gyakorlatilag minden korcsoportot érinthet újszülöttkortól egészen a felnőttkorig. Az adolescens acne a leggyakoribb gyermekkori gyulladásos bőrbetegség, prevalenciája az utóbbi években 70%-ról 87%-ra emelkedett (1). Az acne klinikai megjelenési formái a domináns morfológiai jegyek szerint csoportosíthatók, illetve súlyossága szerint 4 klinikai típust különböztetünk meg (1. táblázat).

Az acne súlyos manifesztációi közé tartozik az acne conglobata (AC), valamint az acne fulminans (AF). Az AC krónikus, progresszív gyulladásos kórkép, amely főként felnőtt férfiakban fordul elő (átlag életkor 20-25 év), de megjelenhet már serdülőkorban is. A betegek anamnézisében általában szerepel korábbi AV. A fő elváltozások a csomók, bár gyakran több járatú comedók, papulák, pustulák, ciszták, tályogok és szubkután disszekáló fistulák megjelenésével is társul. Maradványtünetként súlyos fokú hegesezés jellemző. Az arc, a hát és a mellkas érintettsége mellett a gluteális régióban, a hason, a karokon és a combokon is kialakulhatnak gyulladásos léziók. Szisztémás tünetek és anaemia is kísérhetik a gyulladásos folyamatot, endokrinológiai eltérések nem jellemzőek. A léziókból gyakran tenyésztethetők koaguláz-pozitív *Staphylococcusok* és a  $\beta$ -hemolizáló *Streptococcusok*, de a kórkép pathogenesisében nincs egyértelmű szerepük. Esetenként hidradenitis suppurativával és a fejbőr disszekáló cellulitiszével (follikuláris okklúziós triász) együttesen fordul elő (2), illetve

axiális és/vagy perifériás ízületi gyulladás társulhat a bőrtünetekhez (3). Az AC az autoszomális domináns öröklődésű autoinflammatorikus kórkép, a PAPA-szindróma (pyogén arthritis, pyoderma gangrenosum, AC) részjelensége is lehet. A hagyományos acne elleni terápia általában hatástalan ezen szindrómában (4). Az AC hajlamosító tényezői közé tartozik a pajzsmirigy-gyógyszerek használata, a halogénezett aromás szénhidrogénekkel való érintkezés, valamint az androgének túlszaporodása (például androgén-termelő daganatok) és az anabolikus szteroidok szedése. Néhány betegnél XYY kariotípus igazolódott (5).

Az AF (más néven acne maligna, akut lázas kifelé-esedő AC) elnevezés 1975-ből származik, *Plewig és Kligman* ekkor alkotta meg a kifejezést, utalva a betegség jellegzetes hirtelen fellépésére és súlyosságára (6). Az AF a gyulladásos acne ritka, rendkívül súlyos formája. Jellemzően korábban AV miatt kezelés alatt álló fiatalokat (13-22 év) érint férfi túlsúllyal, az összes acnés beteg kb. 1%-át teszi ki a kórkép. Háttérben több tényező állhat: genetikai eltérések (a HLA-B27 és a HLA-Cw6 allél szerepe), kóros immunológiai válasz (a *Cutibacterium acnes* elleni III. és/ vagy IV. típusú túlérzékenységi reakciók szerepe, valamint a  $\gamma$ -globulinok fokozott termelődése és a C3-komplement szint csökkenése), gyógyszerhasználat (magas dózisú isotretinoin kezelés által indukált forma), hormonális eltérések (magas tesztoszteron szint) és a vírusfertőzések (*paramyxovírus*, *morbillivírus*). Gyakran önálló megbetegedésként jelentkezik, de megfigyelték együttes előfordulását egyéb genetikai kórképekkel, például Marfan szindrómával, késői kezdetű congenitalis adrenális hyperplasiával, autoimmun, autoinflammatorikus, vagy egyéb gyulladásos betegségekkel: PAPA-, PASH- (pyoderma gangrenosum, AC, hidradenitis suppurativa) és SAPHO- (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) szindróma, erythema nodosum, Crohn-betegség, colitis ulcerosa vagy Wegener-granulomatosis.

Az AF klinikailag fájdalmas pustulák, haemorrhagiás nodusok és fekélyek hirtelen megjelenésével jár; a súlyos bőrgyógyászati eltéréshez szisztémás tünetek társulhat-

| Klinikai megjelenési formák                                                                                                                                                 | Súlyosság szerinti felosztás                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Acne comedonica:</b> nyitott vagy zárt comedók (fekete vagy fehér comedók), nincs jelen gyulladás, 5 mm-nél kisebb papulák                                               | <b>I. fokozatú (enyhe):</b> comedogén acne                                                     |
| <b>Acne papulopustulosa, acne nodulocystica, acne conglobata:</b> (gyulladásos jelenségekkel járó acne) erythemás papulák, pustulák, nodusok vagy cisztikus csomók          | <b>II. fokozatú (közepes):</b> enyhe-közepesen súlyos papulopustulosus acne                    |
| <b>Kevert forma:</b> mindkét típus jellegzetességei megfigyelhetők                                                                                                          | <b>III. fokozatú (közepesen súlyos):</b> súlyos papulopustulosus acne/mérsékelt noduláris acne |
| <b>Acne fulminans:</b> a gyulladásos acne ritka, rendkívül súlyos formája. Klinikailag fájdalmas pustulák, haemorrhagiás nodusok, fekélyek és szisztémás tünetek jellemzik. | <b>IV. fokozatú (súlyos):</b> noduláris acne/acne conglobata                                   |

1. táblázat

Az acne klinikai megjelenési formái, valamint súlyosság szerinti felosztása

nak: láz, rossz közérzet, fogyás, hepato-splenomegalia, ízületi-és izomfájdalom, polyarthrit, lyticus csontléziók és laboratóriumi eltérések (anaemia, emelkedett C-reaktív protein szint, gyorsult sülyledés, leukocytosis, emelkedett transzamináz értékek, mikroszkópos haematuria, hypergammaglobulinaemia és keringő immun komplexek jelenléte) (8, 9). A tünetek leggyakrabban az arcon, a mellkas felső részén, a háton és a vállakon jelentkeznek, ritkán a léziók a combokat is érinthetik. A csont- és ízületi panaszok a sternum, a clavicula, a proximális humerus, valamint a csípő- és bokaízületek területén jellemzőek (7, 10, 11, 12).

### A súlyos acne kezelése

A súlyos kórfarmák esetén a hegképződés veszélye miatt az adekvát terápia korai bevezetése kulcsfontosságú. Több testtájék érintettsége esetén mérsékelt tünetek mellett is a súlyos kórfarmák kezelése szerint kell eljárni. Az elsővonalsbeli kezelést a fenti kórképekben a szisztémás retinoid-monoterápia és az orális antibiotikumok lokális terápiával való kombinációja jelenti, konglobált acne esetében pedig elsővonalsban per os retinoid kezelés javasolt, kifejezett gyulladásos tünetek esetén szisztémás antibiotikummal kiegészítve.

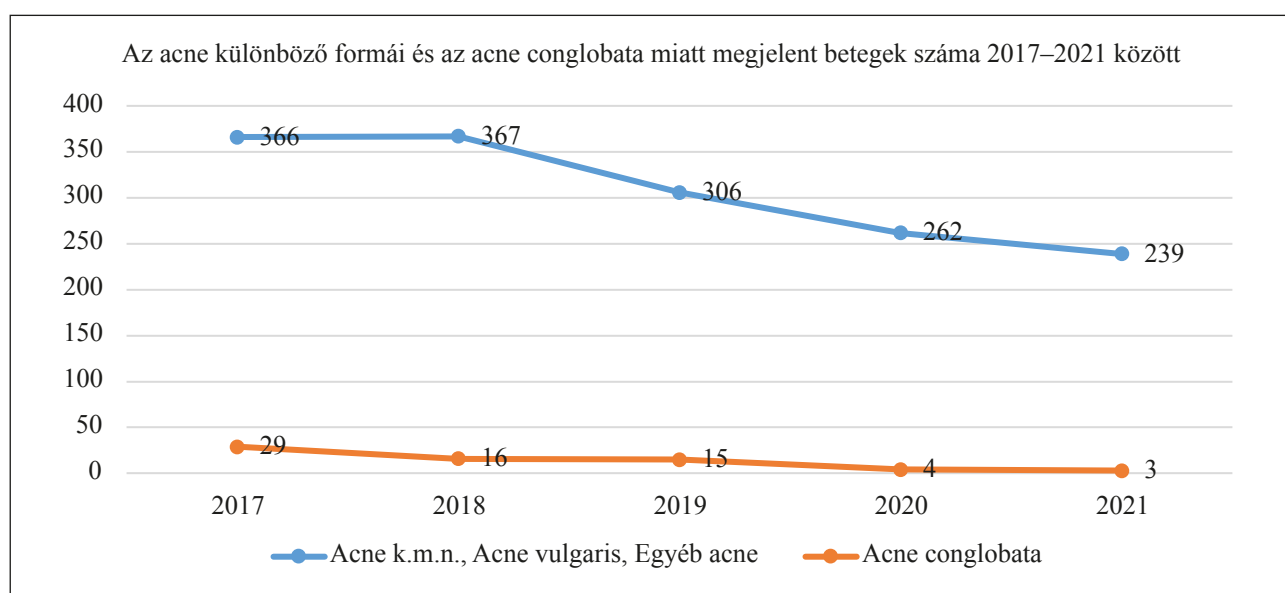
Az AF kezelési algoritmusában a szisztémás érintettség felmérése az elsődleges, majd annak mérlegelése, hogy a fulmináns tüneteket az isotretinoin kezelés provokálta-e? Jelenleg az orális kortikoszteroidok (prednisolon-felnőtt: 0,5-1 mg/kg/nap, gyermek: 0,25-0,9 mg/kg/nap) jelentik a kezelés első lépését legalább 2-4 héten keresztül. 2-4 hetes szteroid monoterápia után általában javasolt a kezelés alacsony dózisú isotretinoinnal való kiegészítése 0,1 mg/kg/nap dózisban. Amennyiben nincsen fellángolás, az isotretinoin adagja fokozatosan emelhető 3-5 hónap alatt, a

kortikoszteroid mennyiségének lassú csökkentése mellett. A szteroid és az isotretinoin terápia kontraindikációja esetén, illetve ha az AF erythema nodosummal vagy colitis ulcerosával társul, dapsone (50-75 mg/nap, ritkán 100-200 mg/nap max. 12 hónapig) kezelés jöhet szóba. A dapson terápia mellékhatásai között megemlítendő a methaemoglobinaemia, a haemolysis vagy a fatális agranulocytosis (7). Akut myalgia és ízületi gyulladás társulása során nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (szalicilát, diclofenac, ibuprofen) jó hatásokkal alkalmazhatók (7). Az antibiotikumok nem ajánlottak első vonalsbeli kezelésként AF-ben, és pozitív hatásáról szisztémás kortikoszteroid és isotretinoin kezelés mellett alkalmazva sem egyértelműen számolnak be az irodalmi adatok. Abban az esetben, ha a beteg nem tolerálja a szteroid vagy az isotretinoin kezelést, doxycyclin, minocyclin, vagy tetracyclin kezelés bevezetése mérlegelendő. Az isotretinoin és tetracyclinek együttes alkalmazása fokozza a pseudotumor cerebri szindróma kialakulását (8).

A konvencionális kezelésekre nem reagáló AF-os esetekben az utóbbi években esetriportok adatai alapján előnyösnek bizonyultak a TNF-alfa-gátlók (adalimumab, infliximab) monoterápiában vagy kombinációs kezelésben. A biológiai terápiás kezelés csökkentheti a szisztémás szteroid mennyiségét, ami különösen előnyös gyermekkorú betegeknél. Néhány irodalmi adat megemlíti az interleukin (IL)-1 receptor antagonistá anakinra, az IL-12/23 gátló ustekinumab, valamint a foszfodiészteráz-4 szelektív inhibitor apremilast sikeres alkalmazását is AF esetén (13).

### Saját beteganyag vizsgálata

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Gyermekbőrgyógyászati szakrendelésén a vizsgált 5 évben (2017–2021



1. ábra

A MedSol rendszerből kinyert, évekre lebontott ambuláns vizsgálati betegszám 0–19 éves korosztályban L7000/L7090/L7080 – Acne k.m.n., Acne vulgaris, egyéb acne és L7010-Acne conglobata BNO diagnózisokkal

között) a 0-19 éves korosztályban az egyik leggyakoribb diagnózis az acne volt. Az 5 éves periódus alatt összesen 1607 beteget láttunk el és 4866 betegvizit történt az acne valamilyen formája miatt. Az első megjelenéssel járó összes betegszámot, és az AC miatti első megjelenések számát tünteti fel az 1. ábra.

A 2017–2021-es periódusban 69 gyermek kezelése történt súlyos acne miatt: 67 AC és 2 AF került diagnosztizálásra. Jól látható a 2020-2021-es évek 20-30%-kal lecsökkent acnés betegszáma, amit a COVID pandémiának tulajdonítottunk, azonban ez idő alatt is folyamatosan végeztük az új és gondozás alatt álló betegek kezelését a telemedicinális ellátás, valamint személyes vizitek alkalmával. AC és AF esetén az ellenőrző vizsgálatok kezdetben 2-3 hetente, majd havonta történtek.

A betegek átlagos életkora az első észleléskor 15,7 év volt (12,7-18,3 év), a fiú:lány arány 2,3:1 (48 fiú és 21 lány). 58 betegnél tudunk bevezetni szisztémás kezelést, 55-nél isotretinoin, 14 betegnél szteroid, valamint 10 betegnél antibiotikum kezelés is indult. A fennmaradó 11 betegnél a terápiás együttműködés hiánya miatt nem tudtuk a szisztémás kezelést megkezdeni. A kezelési adatokat részletesen a 2. táblázat prezentálja.

Isotretinoin kezelést a betegek 80%-nál alkalmaztuk (n=55), a kezelés átlagos időtartama 11,6 hónap volt. Egy esetben földmogyoró allergia miatt az isotretinoin kezelés ellenjavallt volt. 12 esetben a tünetek fellángolása miatt, átlagosan 4,5 hónappal a retinoid leállítás után, újra indult a terápia. A kezelés során rendszeresen végeztünk laborvizsgálatokat; a terápia indításakor, egy hónappal később, majd 2-3 havonta. 4 alkalommal történt a kezelés átmeneti vagy teljes felfüggesztése laboratóriumi eltérések következtében; 3 betegnél emelkedett transzamináz (GOT, GPT) és  $\gamma$ -GT értékek, illetve 1 betegnél emelkedett triglicerid érték miatt. Az isotretinoin leállítás után a laboreltérések rendeződtek; három betegnél a gyógyszeres ismételt beállítás után, egy betegnél a lokális kezelés már elegendő volt a bőrtünetek további kezelésére.

A kiterjedtebb, több régiót érintő, kifejezetten súlyos tüneteket mutató betegcsoportban, 14 betegnél (fiú:lány=2,5:1) történt per os szteroid terápia indítása, 12 beteg prednisolone, 2 beteg methyprednisolone hatóanyagú készítményt kapott, átlagosan 10,6 héten át. A szteroid kezelés alacsony dózissal retinoid terápiával párhuzamosan indult, vagy 2-3 hét szteroid előkezelést követően indítottuk a retinoidot. Az isotretinoin alkalmazási ideje ebben a betegcsoportban átlagosan 16 hónap volt. Egy betegnél sem tapasztaltuk az irodalomban gyakran említésre kerülő, az isotretinoin terápia bevezetésekor jelentkező acnés tünetek fellángolását. (10) 3 betegnél a visszatérő, vagy leépítés alatt fellángoló gyulladásos tünetek miatt ismételt visszatértünk a szteroid terápiára.

A kifejezett gyulladásos jelenségek miatt 10 beteg kapott szisztémás antibiotikumot (amoxicillin/klavulánsav, clindamycin, doxycyclin, lymecyclin, moxifloxacin, rifampicin) ellátása során. A kezelés változó ideig, egy héttől három hónapig tartott.

Lokális kezelésben 50 beteg (72%) részesült a szisztémás kezelést megelőzően vagy azt kiegészítve, amelyben a topikális retinoid, a benzoyl-peroxid, a lokális antibiotikumok, ezek kombinációi, és az azelainsav egyaránt helyet kaptak. 32 beteg a kezelési idő alatt több lokális készítményt is alkalmazott.

Nem megfelelő terápiás együttműködést 15 betegnél észleltünk, 11 esetben már a szisztémás kezelés indítása sem volt

| Kezelési adatok, n = 69             |          |
|-------------------------------------|----------|
| Kezelés átlagos időtartama (hónap)  | 16       |
| Non-compliance, n                   | 15       |
| <b>Szisztémás kezelés, n</b>        | 58 (84%) |
| <b>Isotretinoin kezelés, n</b>      | 55 (80%) |
| Átlagos időtartam (hónap)           | 11,6     |
| Recidiva, n                         | 12       |
| <b>Szteroid kezelés, n</b>          | 14 (20%) |
| Hatóanyag                           |          |
| prednisolone                        | 12       |
| methyprednisolone                   | 2        |
| Átlagos kezelési időtartama (hét)   | 10,6     |
| Többszöri szteroid indítás, n       | 3        |
| <b>Szisztémás antibiotikum, n •</b> | 10 (15%) |
| doxycycline                         | 4        |
| lymecycline                         | 2        |
| clindamycin                         | 2        |
| amoxicillin/klav.                   | 2        |
| moxifloxacin                        | 1        |
| rifampicin                          | 1        |
| ismeretlen ••                       | 1        |
| <b>Lokális kezelés, n</b>           | 50 (7 %) |
| Egy készítményt                     | 18       |
| Több készítményt                    | 32       |
| <b>Egy hatóanyag</b>                |          |
| adapalene                           | 20       |
| azelainsav                          | 11       |
| benzoyl peroxid                     | 10       |
| clindamycin                         | 16       |
| erythromycin                        | 1        |
| <b>Kombinációban</b>                |          |
| BPO + clindamycin                   | 23       |
| erythromycin + zinc acetate         | 19       |
| BPO + adapalene                     | 1        |
| <b>Kiegészítő hegkezelés</b>        |          |
| lézerkezelés                        | 5        |
| triamcinolone infiltráció           | 2        |
| szilikon gél                        | 1        |

• két beteg két készítményt is kapott  
 •• átvételét megelőzően kapta, kórelőzményében nem került megnevezésre  
 BPO: benzoyl-peroxyd

## 2. táblázat

A súlyos acne miatt gondozott 69 beteg kezelésének összefoglaló táblázata

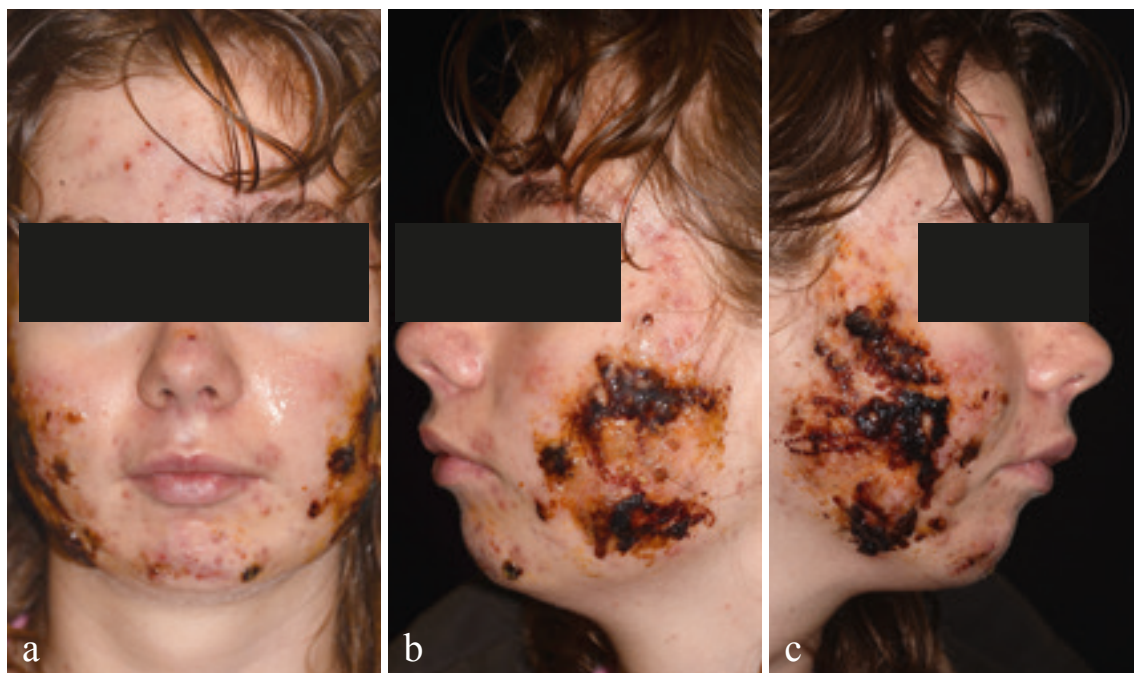


lehetséges. Társuló betegségként obesitással (n=2), policisztás-ovárium szindrómával (n=2), hidradenitis suppurativával (n=2) valamint colitis ulcerosával (n=2) találkoztunk, mindkét colitis ulcerosás beteg súlyos klinikai képet mutatott, egyiküknél AF manifestálódott.

A visszamaradt hegek kezelése az alábbi módszerekkel történt: 1 esetben szilikon gél, 2 betegnél triamcinolon infiltráció, 5

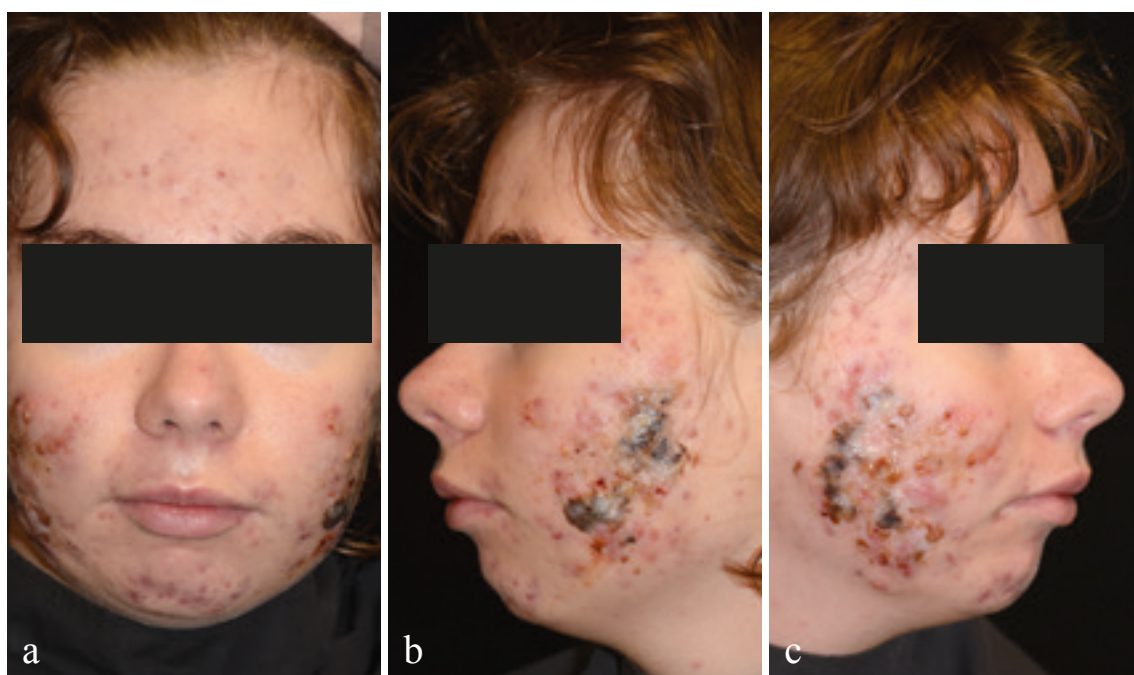
páciensnél lézerkezelés (frakcionált CO<sub>2</sub> lézerkezelés és festék-lézer kezelés) alkalmazására került sor.

AF diagnózis miatt a vizsgált időszakban egy 13 éves leány és egy 17 éves fiú beteget észleltünk. A 13 éves leány anamnézisében acne comedonica szerepelt, a tünetek lokális kezelésre megfelelően javultak. Ismételt észlelésekor az arcon számos, kifejezetten gyulladt, fájdalmas, haemorrhagiás pörkkel fedett



2. a, b, c ábra

Az AF miatt gondozott 13 éves nőbeteg klinikai képei felvételekor: az arcon számos, kifejezetten gyulladt, fájdalmas, haemorrhagiás pörkkel fedett nodus, cysta és erosion látható



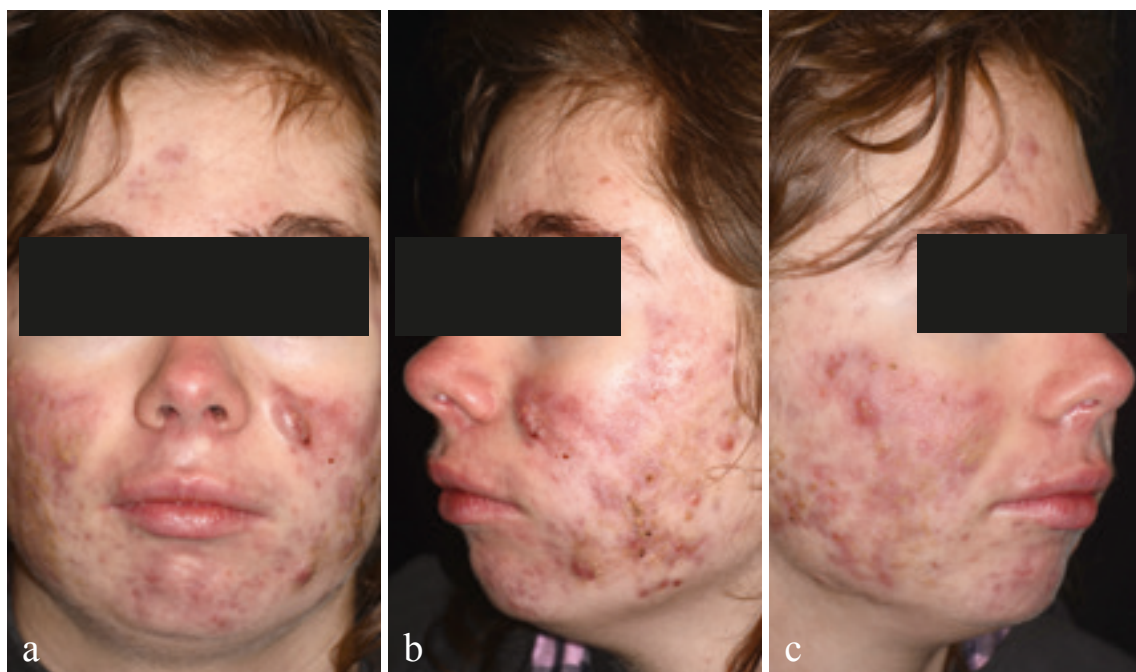
3. a, b, c ábra

Egy hónappal a szisztémás kezelés indítását követően látható a gyulladásos tünetek mérséklődése, a haemorrhagiás pörkök feltisztulása

nodus, cysta és erosio került leírásra. Hőemelkedése, valamint hányása jelentkezett, ízületi panasza nem volt. Gyulladásos paraméterei kissé megemelkedtek (C-reaktív protein: 10,3 mg/l, fvs: 8,16 G/l, Ne: 70,7%). A súlyos klinikai kép miatt szisztémás kortikoszteroid (prednisolone) kezelés indult 0,8 mg/kg/nap dózisban két hétig, majd 6 hét alatt a gyógyszer dózisát fokozatosan csökkentettük. Terápiáját a 3. héten alacsony, 0,4 mg/kg/hét dózissal (heti 2x10 mg) isotretinoinnal egészítettük ki; a gyógyszer dózisát egy hónap alatt napi 10 mg-ra, majd a következő hónapban

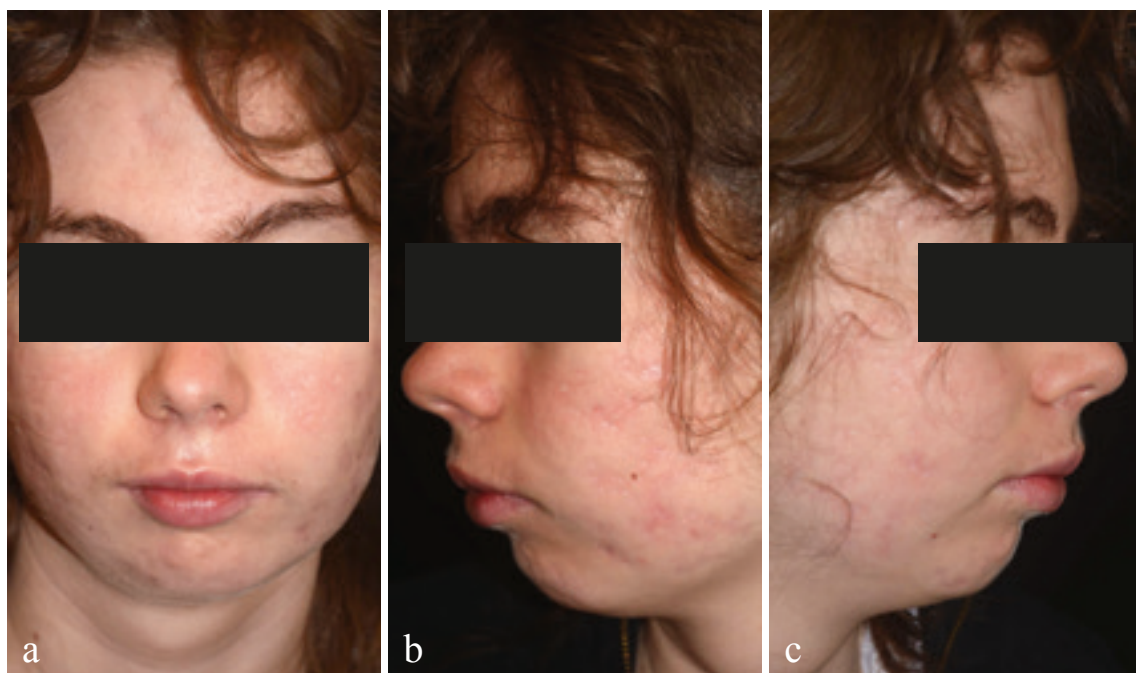
napi 20 mg-ra emeltük. 6 hónap elteltével a gyulladásos tünetek exacerbációja miatt ismételt alacsony dózissal (0,2 mg/kg/nap) szteroid kezelést vezettünk be 5 hétig, illetve több alkalommal került sor a fluctuáló, gyulladt nodusok megnyitására és antibiotikum kezelésre. Jelenleg lényegében panaszmentes alacsony dózissal (0,4 mg/kg/hét) fenntartó retinoid kezelés mellett (2. a, b, c; 3. a, b, c; 4 a, b, c és 5. a, b, c ábrák).

A fiú beteg colitis ulcerosa miatt biológiai terápiában (infliximab) részesült, amikor az acne fulminans klinikai tünetei jelent-



4. a, b, c ábra

6 hónap elteltével a gyulladásos tünetek exacerbációja jelentkezett az isotretinoin kezelés mellett, az arcon több fluctuáló, gyulladt nodus látható



5. a, b, c ábra

16 hónappal a kezelés indítását követően fenntartó isotretinoin mellett a beteg arca kissé erythemás, az orcákon enyhe fokú hegképződés látható, gyulladásos tünetek nélkül

keztek. Az arcon, a vállakon, a háton és a mellkason konfluáló, erythemás, haemorrhagiás pörkkel fedett, hevesen gyulladt nodusok alakultak ki. Gyulladásos laborértékei immunszuppresszív kezelése mellett mérsékelten emelkedettek voltak, ízületi panasza nem volt. A súlyos bőrgyógyászati tünetek miatt 0,6 mg/kg/nap prednisolone indult antibiotikummal (clindamycin) kiegészítve. 3 hét múlva alacsony dózisban isotretinoin terápia is bevezetésre került (0,5 mg/kg/hét), a gyógyszer dózisát fokozatosan emeltük a szteroid terápia leépítésével párhuzamosan. Kezelése összesen 14 hónapig tartott, a beteg jelenleg is tünetmentes.

## Összefoglalás

Az acne vulgaris mellett az acne betegség több, de szerencsére ritka altípusa létezik, amelyek diagnózisa és kezelése nagy kihívást jelent a bőrgyógyászati praxisban. Az AC, az AF, a különféle komplex szindrómákhoz társuló formák, a recidiváló vagy súlyos ún. terápiareszisztens acne felismerése, a gyulladásos bőrtünetek és a társuló egyéb eltérések adekvát kezelése, a betegek gondozása megfelelő szakmai jártasságot, odafigyelést és időt igényel. Az 5 éves vizsgálati periódusunkban 67 esetben került diagnosztizálásra AC, kettő esetben pedig AF. Az elsővonalbeli terápiát a szisztémás kezelések jelentik, azonban látható, hogy a betegek, illetve a szülők jelentős része nem támogatta az isotretinoin és a szteroid kezelés bevezetését. A betegek részletes kivizsgálása, gyakori kontrollja, pszichés támogatása, a tünetek javulásának és a terápia hatékonyságának ellenőrzése igen lényeges. A nem megfelelő terápiás együttműködés hátterében álló okok felderítése (elhúzódozó terápia, a gyulladásos tünetek lassú, nem az elvárt mértékben történő javulása, a kezelés során fellépő mellékhatások) és kezelése jelentős mértékben hozzájárulhat a terápia sikeréhez és a súlyos, kozmetikailag is zavaró, maradványtünetek megelőzéséhez.

## IRODALOM:

1. *Lawrence FE, Andrew CK.*: Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *Pediatrics* (2013) 131, S163–S186.
2. *Chicarilli Z N.*: Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp. *Ann Plast Surg* (1987) 18(3), 230–7.
3. *Robert M. Kliegman MD.*: Nelson Textbook of Pediatrics, 2020
4. *Amy SP, Anthony JM.*: Disorders of the Sebaceous and Sweat Glands. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology* (Fifth Edition), 2016
5. *Dessinioti C, Katsambas A.*: Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol.* (2017 Mar-Apr) 35(2), 138–146.
6. *Plewig G, Kligman AM.*: Acne. Springer, Berlin, 1975, p 196.
7. *Dall’oglio F, Puglisi DF, Nasca MR, Micali G.*: Acne fulminans, *G Ital Dermatol Venereol* (2020 Dec) 155(6), 711–718.
8. *Tanya G., Andrea LZ.*: Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2017) 109–117.
9. *Karvinen SL., MD Oulu and Tampere.*: Acne fulminans: Report of clinical findings and treatment of twenty-four patients, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1193, 28, 572–9.
10. *Ali F, Jean G.*: Acne fulminans induced by a low dose isotretinoin: case report and review of the literature, *Dermatology Online Journal*, 26(12), 2020; 26(12):12
11. *Alexander KC., Benjamin B.*: Dermatology: How to manage acne vulgaris, *Lam JM, et al. Drugs Context.* (2021) 10, 2021–8–6.
12. *Reynolds RV, Yeung H.*: Guidelines of care for the management of acne vulgaris, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 90, Issue 5, 2024,
13. *Woźna J, Korecka K, Stępką J és mtsai.*: Acne fulminans treatment: case report and literature review. *Front Med (Lausanne).* (2024 Jul) 30, 11:1450666.

Érkezett: 2025.01.12.

Közlésre elfogadva: 2025.01.20.



## Parenterális vasinfúziót követő kután sziderózis sikeres kezelése 1064nm-es Q-kapcsolt Nd:YAG lézerrel

### Successful treatment of parenteral iron induced cutaneous siderosis with 1064nm Q-switched Nd:YAG laser

CAKIR UGUR DR., VARJU GÁBOR DR.

Dr Derm Bőrgyógyászati Anti-Aging Központ, Esztétikai Lézer és Plasztikai Sebészet, Budapest

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A kután sziderózis a vas felhalmozódása a dermiszben és szubkutisban, amely intramuszkuláris vagy intravaszkuláris vasinjekció extravazációja következtében alakul ki és a bőr tartós, barnásszürke elszíneződéséhez vezet. Esetismertetésünkben a vasinfúzió extravazációja által okozott hiperpigmentáció sikeres kezelését mutatjuk be 1064nm-es hullámhosszúságú Q-kapcsolt Nd:Yag lézerrel. A Q-kapcsolt lézer optimális terápiás megoldásnak tűnik a kután sziderózis kezelésére, minimális mellékhatással, jó beteg elégedettséggel és kiváló kozmetikai eredménnyel.

#### Kulcsszavak:

vashiány – vaspótlás – extravazáció –  
hiperpigmentáció – hemosziderin – kután  
sziderózis – Q-kapcsolt lézer – 1064nm

#### SUMMARY

Cutaneous siderosis is an accumulation of iron in the dermis and the subcutaneous tissue secondary to extravasation of an intramuscular or intravascular iron injection which leads to a permanent brownish-gray discoloration of the skin. In our case report, we present the successful treatment of hyperpigmentation caused by extravasation of iron infusion with Q-switched 1064nm Nd:Yag laser. Q-switched lasers seem to be the optimal therapeutic solution for cutaneous siderosis with minimal side effects, good patient satisfaction and excellent cosmetic results.

#### Key words:

iron deficiency – iron supplement –  
extravasation – hyperpigmentation  
– hemosiderin – cutaneous siderosis –  
Q-switched laser – 1064nm

A vashiány a világon nagyon gyakran előfordul és nagymértékben hozzájárul az anémia kialakulásához (1). A vashiányos anémia gyakorisága általában a fiatalabb nők körében kiemelkedő (2). Magyarországon a Központi Statisztikai Hivatal 2021-es adatai alapján a háziorvosi praxisokban összesen 173973 nő és 44750 férfi vashiányos anémiában szenvedő felnőtt beteget kezeltek (3). A vashiány kezelési lehetőségei közé tartozik a *per os* és a parenterális vaspótlás (4). Az utóbbi időben az intravénás vaspótlás egyre inkább népszerű, mely az orálisan alkalmazható készítményekkel szemben kedvezőbb mellékhatásprofilnak és rövidebb terápiás időnek köszönhető (5). A parenterális vaspótlás egyik mellékhatása a bőrelszíneződés, mely az alkalmazáskor esetlegesen kialakuló extravazációból eredhet (6). Az extravazáció minimalizálható gondos infúziós technikákkal, a szivárgás időben történő felismerésével és korai kezeléssel (6). A bőr vas okozta elszíneződését kután sziderózisnak hívjuk, és korábban intramuszkuláris vasinjekciók esetében gyakran leírták (7). Az intravénás vas

extravazációja az infúzió beadási helyén a kezelt betegek 1,6-1,8%-ánál körülírt szürkés-barna hiperpigmentációt eredményez (8). A kután sziderózis spontán javulása elenyésző és jelentős pszichológiai stresszt okoz a betegek számára.

Az irodalomban jelenleg nem állnak rendelkezésre publikált klinikai vizsgálatok és elfogadott irányelvek a kután sziderózis kezelésével kapcsolatban (9), csak néhány retrospektív kutatás és esettanulmány írt le ígéretes eredményeket a hiperpigmentáció különböző hullámhosszúságú (532 és 1064nm Nd:YAG, 694nm rubin, 755nm alexandrit) lézerekkel történő kezeléséről (7, 10–16). A Q-kapcsolt lézerek hatékonyan távolítják el az exogén és endogén pigmenteket, például a tetoválásokat, valamint az epidermális és dermális melaninelváltozásokat (17). Ezek voltak az első lézerek, amelyek bizonyították hatékonyságukat a pigmentek eltávolításában, jó esztétikai eredménnyel (18). A nano- és pikoszekundum hosszúságú lézerimpulzusokat a pigmentrészekék elnyelik, s kismértékű



fototermikus, valamint túlnyomóan fotoakusztikus hatás révén e részecskék széteséséhez vezet (17). A kisebb részecskék ezután a makrofágok fagocitózisának esnek áldozatul, ezt követően a nyirokrendszeren keresztül, vagy transzepidermálisan eltűnnek (19).

Az esettanulmányunkban intravénás vasinfúzió extravazációját követő kután sziderózis bőrgyógyászati magánklinikán Q-kapcsolt 1064nm Nd:YAG lézerrel történt sikeres kezelését mutatjuk be. Tudomásunk szerint ez az első, ebben a témában publikált magyarországi eset.

### Esetismertetés

Az 51 éves nő beteg anamnézisében COVID-19 fertőzést követően észlelt magas szívfrekvencia és magas vérnyomás szerepel. Ezen tünetek kivizsgálásakor hematológus szakorvos vaspótlást javasolt. A beteg magánegészségügyi intézményben vas (III)-karboximaltozt tartalmazó vas diszperziós infúzió beadása céljából jelentkezett. Az infúzió indítását követően a beteg a szakszemélyzet felé a bal alkar és kéz zsibbadását, illetve a könyökhajlat duzzanatát jelezte, majd rövid idejű eszméletvesztés következett be. Extravazáció diagnózisát követően a vas (III)-karboximaltoz infúzió leállításra került és a beteg szupportív kezelésben részesült. Emittálásakor a beteg a bal könyökhajlat környékén színváltozást észlelt.

A Fitzpatrick II. bőrtípusú beteg az esemény után fél évvel, spontán javulás hiányában, az infúziót beadó intézet javaslatára

jelentkezett rendelőnkben. Ekkor a bal könyökhajlatban, a felkar alsó felére és az alkar felső harmadára terjedő, kb. két férfitenyérféle, kp. éles határú, egyenletes tónusú barnásszürke macula volt észlelhető (1. és 2. ábra). A dermatoszkópos vizsgálata során dermalisan elhelyezkedő egyenletes, diffúz pigmentációt láttunk. A beteg az infúzió beadása utáni időszakban megjelenő gyulladástól nem tett említést, a folt teljesen homogén és egyenletes megjelenésű volt, ezért differenciáldiagnosztikai szempontból a posztinflammatorikus hiperpigmentáció nem merült fel. Olyan mértékű homogenitás, amit a kezelés előtti fotók is dokumentáltak, posztinflammatorikus hiperpigmentációra nem jellemző (20), emellett spontán halványulást, szín- és tónusbeli dinamizmust sem mutatott. Tekintettel az anamnézisre, a klinikai és dermatoszkópos képre, illetve a lokalizációra, kután sziderózis diagnózisa volt felállítható.

A kután sziderózis kezelésére az irodalomban található eseteleírások alapján (14) lézeres beavatkozás mellett döntöttünk, a terápia lefolytatásához egy nagyteljesítményű, csuklós optikai karral rendelkező Q-kapcsolt 1064nm Nd:YAG lézert (Synchro QS4, DEKA Laser, Italy) választottunk. A kezelés összesen 9 alkalommal történt, az első 5 alkalom havi rendszerességgel, majd 4 alkalommal 2 havonta, a nyári hónapokban 3 hónapig tartó szünettel. A bevitt energiasűrűség 4-8 Joule/cm<sup>2</sup> volt PTP (Photoacoustic Twin Pulse) módban minden alkalommal, illetve 3,5-5 Joule/cm<sup>2</sup> volt 4 alkalommal, PTP mód nélkül, második passzban kezelve. Kezelésként 3000-4200 lézerimpulzus leadása történt a kezelni kívánt területen.



1. ábra

Kután sziderózis vas (III)-karboximaltozt tartalmazó vas diszperziós infúzió után, lézeres kezelés előtt



2. ábra

Kután sziderózis vas (III)-karboximaltozt tartalmazó vas diszperziós infúzió után, lézeres kezelés előtt

A beteg a kezelést jól tolerálta, a párhuzamosan alkalmazott hideglevegős bőrhűtés mellett fájdalommentes volt. A beavatkozások után pár napig tartó pontszerű bevérzések voltak észlelhetők, melyek 1-2 héten belül felszívódtak. Egyéb mellékhatást (például hólyagképződés) a beteg nem jelzett, a kezelésnek maradandó nyoma a bőrfelszínen nem jelentkezett. A tünet a lézeres kezelések eredményeként fokozatosan elhalványult, majd eltűnt (3. ábra).

### Megbeszélés

Az intravénásan beadott vasinfúzió extravazációja a beadás helyén körülírt, szürkés-barna, tartósan fennálló és spontán meg nem szűnő hiperpigmentációt eredményez, jelentős pszichológiai stresszt okozva a betegeknek. Az exogén pigment ilyenkor a makrofágokon belül megtalálható valamennyi bőrrétegben, valamint a bőr alatti zsírszövetben is. Ezért a dermisz alsó rétegeit és a szubkutiszt el nem érő kezelések, mint a halványító krémek, a kémiai vagy mechanikai hámlasztás (mikrodermabrázió), nem hatékonyak (13).

Az extravazáció lehetőségének minimalizálása érdekében elengedhetetlen a jó tű- vagy braunülbehelyezési technika, az alapos betegmegfigyelés az infúzió során, valamint az esetleges nemkívánatos események gyors észlelése és kezelése. Továbbá, az intravénás vaspótlás indikációjának meglétére is figyelni kell. Jelenleg a vaspótlás



3. ábra

Tünetmentes állapot 9 alkalommal végzett Q-kapcsolt 1064nm-es Nd:YAG lézer (DEKA Synchro QS4) kezelés után

első vonalbeli kezelését a *per os* vaspótló készítmények jelentik, amennyiben nincs akut vashiány, jelentős vérvesztesség, vagy az orális terápia egyéb ellenjavallata és mellékhatása (21).

A vas-hidroxid ( $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ) a fényspektrum abszorpciós görbéjén 300 és 400 nm között elnyelődési csúcsot mutat. Ha a vasmolekulához szénhidrátok, például karboximaltóz vagy szacharóz társul, az abszorpciós spektrum jobb oldala felé történő eltolódás figyelhető meg, amelynek maximuma az 500-600 nm-es tartományban van (22). A rövidebb hullámhossz használata azonban nem hatékony, mivel a lézerefény e spektrumának gyengébb penetrációs képessége miatt nem jut elég mélyre a szövetekben, ugyanakkor a melaninban való magasabb abszorpció okán a sötétebb bőr fenotípusok esetén sem alkalmazható biztonságosan (13).

A szakirodalomban a vasinfúzió extravazációját követő kután sziderózis kezeléséről több esetismertetés létezik, amelyekben különböző hullámhosszúságú (532nm, 694nm, 755nm, 1064nm) Q-kapcsolt lézereket alkalmaztak, betegenként 3-16 alkalommal (10, 13–15). A legtöbb esetben azonban 1064 nm-es Nd:YAG lézert használtak, ezen hullámhossz mélyebb behatolási képessége miatt (14). Bár a pikoszekundumos lézerek a tetoválás eltávolításában különösen fontos előretörést mutattak, e lézerek használata a kután sziderózis esetében még nem bizonyult jobbnak. A piko- és nanoszekundumos lézereket összehasonlító esettanulmányok nem mutattak jobb eredményeket az újabb pikoszekundumos lézerekkel (13, 14), vélhetően azért, mert a  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  partikulumok mérete nagy, átlagosan 60 $\mu\text{m}$  (23), mely tízszerese, vagy akár százszorosa a tetoválás során bevitt festékből összeálló, 0,5-8  $\mu\text{m}$ -es festékgglomerátumok méretének (24). A pikoszekundumos lézerek azonban hasznosak lehetnek, amikor a kezelés előrehaladtával a vas pigment részecskék már kisebbek lettek (13). Ezt a feltevést azonban még több vizsgálattal meg kell erősíteni.

Az esetismertetésünk során, amelyet Magyarországon elsőként publikálunk ebben a témában, szintén Q-kapcsolt 1064 nm-es Nd:YAG lézert alkalmaztunk a vas (III)-karboximaltóz infúzió extravazációja által okozott kután sziderózis kezelésére. A hiperpigmentáció 9 kezelést követően jó betegelégedettséggel elhalványult és hegmentesen eltűnt. Az irodalomban leírt adatokkal összhangban a Q-kapcsolt 1064nm Nd:YAG lézert végzett kezelésnek csak rövidtávú mellékhatása volt, amely az esetünkben pontszerű bevérzések formájában mutatkozott és 1-2 hét alatt felszívódott. A pontszerű bevérzés a kezelés ártalmatlan, spontán gyógyuló korai szövödménye (24).

A Q-kapcsolt lézer valószínűleg az egyetlen optimális lehetőség a kután sziderózis kezelésére, kiváló eredményekkel és minimális mellékhatásokkal. Kután sziderózis esetén is biztonságosan alkalmazhatóak, mint például a krónikus vénás elégtelenség talaján kialakuló alsó végtagi hiperpigmentáció (25), a poszt-szkleroterápiás hiperpigmentáció (26) és a peri- és posztoperatív kután bevérzések talaján kialakuló hiperpigmentáció (27).

Az esettanulmányunkban a vasinfúziót követően kialakuló kután sziderózis kezelésére Q-kapcsolt 1064nm Nd:YAG lézer első sikeres alkalmazását mutattuk be Magyarországon.

#### IRODALOM

1. Kassebaum NJ., Jasrasaria R., Naghavi M., és mtsai.: A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. (2014) 123(5), 615–624. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325.
2. Munro MG., Mast AE., Powers JM., és mtsai.: The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol*. (2023) 229(1), 1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.01.017.
3. KSH Statinfo v40 [Internet]. [cited 2023 Nov 26]. Available from: <https://statinfo.ksh.hu/Statinfo/haViewer.jsp>
4. Baird-Gunning J., Bromley J.: Correcting iron deficiency. *Aust Prescr*. (2016) 39(6), 193–199. DOI: 10.18773/austprescr.2016.069.
5. Cançado RD., Muñoz M.: Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter*. (2011) 33(6), 461–469. DOI: 10.5581/1516-8484.20110123.
6. Kim JT., Park JY., Lee HJ., és mtsai.: Guidelines for the management of extravasation. *J Educ Eval Health Prof*. (2020) 17, 21. DOI: 10.3352/jeehp.2020.17.21.
7. Ozlu E., Karadag AS., Bilgili SG., és mtsai.: Cutaneous siderosis after intramuscular iron injections: a case report. *Cutan Ocul Toxicol*. (2014) 33(4), 348–350. DOI: 10.3109/15569527.2013.875558.
8. Friedrich JR., Cançado RD.: Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. (2015) 37(6), 400–405. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.08.012.
9. Canning M., Grannell L.: A stain on iron therapy. *Aust Prescr*. (2020) 43(5), 160–163. DOI: 10.18773/austprescr.2020.051.
10. Hammami Ghorbel H., Lacour JP., Passeron T.: Successful treatment with 532-nm Q-switched Nd:YAG laser of cutaneous siderosis following intravenous iron extravasation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2015) 29(4), 818–819. DOI: 10.1111/jdv.12417.
11. Raulin C., Werner S., Greve B.: Circumscribed pigmentations after iron injections-treatment with Q-switched laser systems. *Lasers Surg Med*. (2001) 28(5), 456–460. DOI: 10.1002/lsm.1074.
12. Lloyd AA., Graves MS., Ross EV.: Cutaneous siderosis secondary to intramuscular iron dextran treated with 755 nm Q-switched alexandrite laser: A case report. *Lasers Surg Med*. (2015) 47(5), 386–387. DOI: 10.1002/lsm.22353.
13. Eggenschwiler CDC., Dummer R., Imhof L.: Use of Lasers for Iron-Induced Accidental Tattoos: Experience at a Tertiary Referral Center. *Dermatol Surg*. (2020) 46(9), 1176–1182. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002262.
14. Heidemeyer K., Feldmeyer L., Raebler I., és mtsai.: Successful Treatment of Iatrogenic Cutaneous Siderosis with Pigment Lasers: A Retrospective Study in 15 Consecutive Patients. *Acta Derm Venereol*. (2020) 100(10), adv00148. DOI: 10.2340/00015555-3503.
15. Gan SD., Orringer JS.: Hemosiderin Hyperpigmentation: Successful Treatment With Q-Switched 755-nm Laser Therapy. *Dermatol Surg*. (2015) 41(12), 1443–1444. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000513.
16. Eggenschwiler CD., Dummer R., Imhof L.: Iatrogenic tattoos after acupuncture: successful outcome after treatment with QS Ruby Laser: A case report and review of literature. *Laser Ther*. (2019) 28(1), 139–144. DOI: 10.5978/islsm.19-CR-01.
17. Varju G.: Lézerek az esztétikai bőrgyógyászatban: a rejuvenáció módszerei. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. (2020) 96, 163–181. DOI: 10.7188/bvsz.2020.96.4.1
18. Anderson RR., Margolis RJ., Watanabe S., és mtsai.: Selective photothermolysis of cutaneous pigmentation by Q-switched Nd:YAG laser pulses at 1064, 532, and 355 nm. *J Invest Dermatol*. (1989) 93(1), 28–32. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12277339.
19. Torbeck RL., Schilling L., Khorasani H., és mtsai.: Evolution of the Picosecond Laser: A Review of Literature. *Dermatol Surg*. (2019) 45(2), 183–94. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001697.
20. Kárpáti S., Gyulaid R., Kemény L., Remenyik É., Sárdy M.: Bőrgyógyászat és Venerológia. In: Baltás E., Kemény L.: A pigmentáció zavarai (639-650). *Medicina Könyvkiadó*. (2020)
21. Cook JD.: Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. (2005) 18(2), 319–332. DOI: 10.1016/j.beha.2004.08.022.
22. Hussain F., Arayne MS., Sultana N.: Spectrophotometric method for quantitative determination of iron (III) from iron polymaltose complex in pharmaceutical formulations. *Pak J Pharm Sci*. (2006) 19(4), 299–303.
23. Zhou Q., Albert O., Deng H., és mtsai.: Effect of functional groups on the crystallization of ferric oxides/oxyhydroxides in suspension environment. *Front Mater Sci*. (2012) 6(4), 297–303. DOI: 10.1007/s11706-012-0178-0.
24. Varju G.: A tetoválás eltávolítás szövödményei. *BVSZ* (2023) 99(6), 452–460. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.6.
25. Wu DC., Goldman MP.: Successful Treatment of Chronic Venous Stasis Hyperpigmentation of the Lower Limbs With the Picosecond Alexandrite Laser. *Dermatologic Surgery*. (2018) 44(6), 881. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001333.
26. Tafazzoli A., Rostan EF., Goldman MP.: Q-switched ruby laser treatment for postsclerotherapy hyperpigmentation. *Dermatol Surg*. (2000) 26(7), 653–656. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.99268.x.
27. Lee SJ., Ahn GR., Kwon HJ., és mtsai.: Case series of post-purpuric darkness on the periorbital area after aesthetic surgery. *Dermatol Ther*. (2019) 32(4), e12922. DOI: 10.1111/dth.12922.

Érkezett: 2025.01.07.

Közlésre elfogadva: 2025.01.16.



# A bőrápolás jelentősége az egészséges és beteg bőr szempontjából gyermekkorban\*

## The importance of skin care for healthy and sick skin in childhood\*

SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőrápolás jelentősége különösen a beteg bőrű csecsemők, gyermekek esetében fontos, de az egészségesek számára sem elhanyagolható. Az élet előrehaladtával az idős korúak számára is fontos jelentőséggel bír. Egyre több ismeretanyag gyűlik össze a bőrflóra mikrobiális összetevőiről, ezzel egyidőben az orvostudomány számára a legnagyobb kihívást a rezisztens flóra előretörése fogja jelenteni. Emiatt újból és újból érdemes áttekinteni, hogy milyen lehetőségek adóttak a cél érdekében. A tisztító hatás mellett fontos a hidratáló funkció, valamint a védőhatás. Számítalan kiváló bőrápoló érhető el, ezek között említhető meg egy korábban már más országokban évek óta jó eredménnyel alkalmazott készítmény, amely zabliszt tartalmú.

A zab (*Avena sativa*) kémiai polimorfizmusának köszönhetően számos előnyös hatása ismert az atópiás dermatitis kezelésében. Tisztító, hidratáló, nyugtató, viszketés csillapító hatásai mellett kimutatták, hogy pufferrendszerként is működik, segít helyreállítani a bőr normál pH értékét és mikrobiomját. Antioxidáns, UV-abszorbens és gyulladáscsökkentő hatása is ismert.

### Kulcsszavak:

**bőrápolás – atópiás dermatitis – kolloid zabliszt**

### SUMMARY

Skin care is especially important for babies and children with diseased skin, but it is also significant for healthy people. As life progresses, it also becomes important for the elderly. Large knowledge accumulates about the microbial components of the skin flora while the greatest challenge for medicine is the increase of bacterial resistant flora. It is worth reviewing again and again the available options for the body moisturisers. In addition to the cleansing effect, the moisturizing function and the protective effect are important.

Countless excellent skin care products are available, including a product which contains oatmeal and has been used in other countries for years with good results.

Due to its chemical polymorphism, oats (*Avena sativa*) are known to have several beneficial effects in the treatment of atopic dermatitis. In addition to its cleansing, moisturising, soothing and anti-itching properties, it has also been shown to act as a buffering system, helping to restore the skin's normal pH and microbiome. It has antioxidant, UV absorption and anti-inflammatory effects, too.

### Key words:

**atopic dermatitis – skin care – microbiom – colloidal oatmeal**

### Rövidítések jegyzéke:

|        |                                              |
|--------|----------------------------------------------|
| ADSI:  | Atopic Dermatitis Severity Index             |
| EASI:  | Eczema Area and Severity Index               |
| FDA:   | U.S. Food and Drug Administration            |
| NF-κB: | Nuclear Factor κB                            |
| PPAR:  | Peroxisome proliferator – activated receptor |
| TEWL:  | transzepidermalis vízvesztés                 |
| VAS:   | Visual Analogue Scale                        |

A bőr hidratált volta a megfelelő mikrobiális flóra fenntartásának egyik kulcseleme. A legkülönbözőbb hatóanyagok közül hazánkban még kevésbé ismert összetevő a zabliszt, melynek bőrgyógyászati célú alkalmazásának első

dokumentációja Kr.e. 2000-ből származik. 1989-ben az FDA a kolloid zablisztet I. kategóriás összetevőnek (biztonságos és hatékony) javasolta, majd 2003-ban jóváhagyta, mint bőr védőanyagként használható összetevőt. Napjainkban a kolloid zabliszt számos bőrápolási termékben van forgalomban.

A legrégebbi zabszemeket Kr.e. 2000-ből, Egyiptomban találták, ezek valószínűleg gyomnövények voltak. Ugyancsak Kr.e. 2000-ből származik a zabliszt bőrgyógyászati célú alkalmazásának első dokumentációja Árábiából és Egyiptomból, mely szerint száraz, viszkető, gyulladt bőrre használták. Termesztett zab a bronzkorból volt fellelhető, a mai Svájc területén. A római korból már



számos irodalmi adat utal a zabliszt gyógyászati, többek között lokális felhasználására (1, 2).

Az 1930-as években a finomra őrölt zablisztet antioxidánsként kezdték el forgalmazni élelmiszerekben, illetve arcmaszkokban, valamint fürdőolajokban alkalmazták tisztító, bőrvédő funkciója, viszketés csillapító hatása miatt. Számos tanulmányban számoltak be a kolloid zabliszt-fürdő előnyeiről, mint nyugtató, nem irritáló, tisztító kezeléssel, különböző xerossissal járó állapotokban. Az 1970-es években számos zabot tartalmazó készítmény került forgalomba. 1989-ben az FDA a kolloid zablisztet I. kategóriás összetevőnek (biztonságos és hatékony) javasolta, majd 2003-ban jóváhagyta, mint a bőr védőanyagként használható összetevőjét. Napjainkban a kolloid zabliszt különböző formulákban kapható, többek között fürdőszerekben, samponokban, különböző krémekben, borotválkozó gélekben (1, 3).

A kolloid zabliszt a teljes zabszem őrléséből és feldolgozásából származó por, melynek zsírtartalma nem kevesebb, mint 0,2%. Addig őrlik, amíg az összes részecske legfeljebb 3%-a haladja meg a 150 mikrométert, 20%-a a 75 mikrométert. A kis részecskeméretnek és a vízben való diszperzióknak köszönhetően a finom részecskék lerakódnak a bőrön és egy oclusiv barriert hoznak létre. Ez megtartja a nedvességet a szarurétegben, valamint fontos a külső irritáló anyagoktól való védelem és a tartós terápiás hatékonyság szempontjából.

A zab (*Avena sativa*) többek között szénhidrátokat, fehérjéket, lipideket, flavonoidokat, Avenanthramidokat, tokolokat, alkaloidokat, szaponionokat, szterolokat tartalmaz. Ezen kémiai polimorfizmusának köszönhetően számos előnyös hatása ismert az atópiás dermatitis kezelésében. Tisztító, hidratáló, nyugtató, viszketés csillapító hatásai mellett pufferrendszerként is működik, segít helyreállítani a bőr normál pH értékét. Antioxidáns, UV-abszorbens és gyulladáscsökkentő hatása is ismert. A zabban lévő magas keményítő és béta-glükán koncentráció védő és víztartó funkciót biztosít, a szaponinok a tisztító hatásért, míg az antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatásért elsősorban az Avenanthramidok, az E-vitamin és a ferulsav felelősek. A kolloid zabliszt a pro-inflammatorikus mediátorok kifejeződését képes csökkenteni a keratinocitákban, és csökkenti az NF- $\kappa$ B út vonal aktiválódását, illetve a PPAR-út vonal aktiválásán keresztül ceramidszintézist indukálhat a keratinocitákban (1-6).

Több kémiai és strukturális különbséget mutat más gabonafélékkel szemben: magasabb az összfehérje és lipid tartalma, illetve számos ásványi anyagot és vitamint (különösen E-vitamin) is tartalmaz. Az Avenanthramidok a zab fő antioxidánsai, 20 szerkezetileg rokon, alacsony molekulatömegű, oldható fenolos vegyületből álló család. Más gabonafélékben nem találhatók meg (1, 7).

Hosszú múltra visszatekintő biztonságos használata miatt a kolloid zabliszt széles körben alkalmazható a bőrgyógyászati gyakorlatban kiegészítő kezelésként, többek között atopias dermatitisben (1), mivel ezt a krónikus gyulladásos betegséget a bőr barrier rendellenességei jellemzik, különösen fontos jelentőséggel bír a barrierkárosodás megelőzése.

A filaggrin mutációi révén, immunológiai zavarok alakulnak ki, a Th2 gyulladásos út vonal felé való eltolódással, serum IgE szint emelkedéssel. A lokális kezelés az atópiás dermatitis kezelésének egyik fő alappillére, a betegség súlyosságától függetlenül. Az atópiás bőrt xerosis, csökkent ceramid tartalom és barrier funkció veszteség jellemzi, utóbbi miatt könnyebben penetrálnak a bőrön keresztül a környezeti allergének, irritánsok (2).

Számos vizsgálatot végeztek a kolloid zabliszt hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban, melyek szerint a kolloid zablisztet tartalmazó hidratáló és / vagy tisztítószerek jelentősen javították a klinikai eredményeket atopias dermatitis kezelésében (3).

A bőr hidratáltsága az egyik legfontosabb tényező a szaruréteg integritásának megőrzésében. A stratum corneum víztartalmának csökkenése megakadályozza a desmosomák degradációját, száraz bőr, mikrorepedések alakulnak ki, ezek pedig gyulladásokhoz, viszketéshez vezetnek (1).

Az egészséges bőr felszíni pH-ja <5,0, ami támogatja a protektív baktériumflórát és segít fenntartani a bőr barrier funkcióját. Az atópiás dermatitisben szenvedő betegeknél a bőr károsodott barrier funkciója miatt emelkedik a bőr pH, fokozott transepidermalis vízvesztés (TEWL) van jelen, ami csökkent bőrhidrációt eredményez, különösen a tünetek lokalizációjában. A magasabb bőrfelszíni pH elősegíti pathogen baktériumok, többek között a *Staphylococcus aureus* elszaporodását (8).

A humán mikrobiom összetétele folyamatosan változik. A bőrfloorát számos, testrészenként eltérő összetételű kommenzális mikroorganizmus, közel 1000 baktériumfaj alkotja. A bőr mikrobiomja a patogének (pl. *Staphylococcus aureus*) kolonizációját gátolja.

Az atópiás dermatitis gyakori, gyulladásos bőrbetegség, prevalenciája gyermekkorban 15-20%. Multifaktoriális betegség, a tünetek fellángolását sokszor a bőr felülfertőződése okozza, különböző baktériumokkal, vírusokkal, gombákkal. Atópiás dermatitisben szenvedő pácienseknél a betegség súlyossága összefügg a mikrobiom diverzitásának csökkenésével.

Az atópiás dermatitis betegek bőrén a *Staphylococcus aureus* 30-100%-ban, míg egészségesek bőrén csupán 20%-ban van jelen. Ez a különbség valószínűleg az antimikrobiális peptidek csökkent mennyiségének köszönhető, továbbá, hogy az atópiás dermatitis betegek bőrének magasabb pH-ja is kedvez a *Staphylococcus* elszaporodásához. Egyéb pathogén fajok is szerepet játszhatnak az atópiás dermatitis fellángolásában, progressziójában, ezek további megismerése segíthet új, specifikus, a mikrobiom változását célzó terápiák kifejlesztéséhez. A koaguláz negatív *Staphylococcus*ok, például a *Staphylococcus epidermidis* az egészséges bőr flórájára jellemzőek, segítenek megvédeni a bőrt a potenciális kórokozók kolonizációjával szemben. A gyulladás mérséklése és a javuló barrier funkció elegendő lehet a *Staphylococcus aureus* redukálásához és a bakteriális összetétel normalizálásához (8, 9).

Fang Liu-Walsh és mtsai. által végzett kutatásban in vitro a kolloid zab növelte a *Staphylococcus epidermidis* növekedési sebességét a *Staphylococcus aureus*-sal szem-

ben, valamint a *Staphylococcus epidermidis* metabolizmusát. Emellett szignifikánsan növelte a tejsavkoncentrációt és csökkentette a pH-t. Előbbi segít fenntartani a bőrfelület hidratáltságát és enyhén savas pH-értékét. További elemzések arra utalnak, hogy a kolloid zab megváltoztatja a *Staphylococcus epidermidis* génexpressziós profilját is.

A kolloid zab tehát közvetlenül befolyásolja a bőrben élő kommenzális baktériumok növekedését, anyagcseréjét, tejsavtermelését és génexpresszióját (10).

*Kimberly Capone és mtsai.* egy kontrollált klinikai vizsgálatban 1%-os kolloid zabliszt, ceramidokat és panthenolt tartalmazó krémet és egy standard illatanyagmentes hidratáló krémet hasonlítottak össze. A bőr mikrobiomját, barrier funkcióját, hidratáltságát, pH-ját vizsgálták enyhe – közepesen súlyos ekzemas páciensek körében, 2 hetes kezelési periódust követően. A vizsgálatban 65 páciens szerepelt, 31 az 1%-os kolloid zabliszt tartalmú externát, 34 pedig a standard hidratáló krémet alkalmazta. A klinikai javulást EASI és ADSI értékekkel jellemezték. Az 1%-os kolloid zabliszt tartalmú hidratáló krémet alkalmazó páciensek átlagos kiindulási EASI pontszáma 3,57 (2,8–11,4) ADSI pontszáma 7,94 (5,5–11,0) volt. Már az első napon mind az EASI, mind az ADSI értékekben szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a kiindulási értékhez képest, majd a pontszámok a kezelés alatt fokozatosan csökkentek, a 14 napos kezelési időszak végén az átlagos EASI és ADSI értékek 51%-kal, illetve 54%-kal csökkentek. A kezelést követő 7 napos regressziós időszakban a betegség súlyossága ismét nőtt, mivel csak hatóanyag nélküli hidratálást alkalmaztak, azonban az EASI és az ADSI értékek továbbra is jelentősen a kiindulási érték alatt voltak.

Az 1% kolloid zabliszt tartalmú hidratálót használóknál – a standard hidratálót alkalmazókkal ellentétben – a laesio helyén és a szomszédos bőrterületeken is szignifikánsan csökkent a pH érték a 14. napra, a kezelést követő héten tért csak vissza a kiindulási érték közelébe a bőr pH értéke.

Az 1%-os kolloid zabliszt tartalmú hidratáló krémmel történő kezelés a kiindulási értékhez képest jelentős TEWL-csökkenéssel járt az elváltozás helyén, azonban a kezelés abbahagyása után a TEWL jelentős emelkedése volt megfigyelhető. A TEWL kevésbé kifejezett csökkenését eredményezte az elváltozás helyén a szokásos hidratáló krém használata.

A bőr hidratáltsága mindkét vizsgált termék használatával nőtt, azonban a kezelés hatása sokkal kifejezettebb volt az 1%-os kolloid zabliszt tartalmú krém esetében, mint a standard hidratálónál (266% és 36% az elváltozás helyén). A 7 napos regressziós időszak végén mindkét kezelési csoportban a bőr hidratáltságának jelentős csökkenése volt megfigyelhető.

Mindkét vizsgált termék a viszketés súlyosságának szignifikáns csökkenését eredményezte. A VAS (vizuális analóg skála) értékek 61%-kal, (kolloid zabliszt), illetve 55%-kal (standard hidratáló) csökkentek.

Az 1%-os kolloid zabliszt tartalmú externával való kezelés a laesio helyén a *Staphylococcus* fajok alacsonyabb prevalenciájával és magasabb mikrobiom diverzitásával

járt együtt, amely megközelítette perilaesionalis bőrön megfigyelt mikrobiom diverzitás szintjét. Hasonló nem volt megfigyelhető a standard hidratálónál. A bőr mikrobiom diverzitásának javulása az 1%-os kolloid zabliszt tartalmú krém használatával csökkent a regressziós időszak alatt, magasabb maradt a kiindulási értékeknél (8).

*Nebus és munkatársai* egy zabliszt alapú okkluzív krémet alkalmaztak enyhe és közepesúlyos atopias dermatitisben szenvedő alanyokon egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban. Napi kétszer egy zabliszt alapú (vitaminokat és ceramidokat is tartalmazó) krémet és zablisztes-glicerines tisztálkodószert használt 50, 12 és 60 év közötti beteg 8 héten keresztül. A páciensek alkalmazhatták a szokásos lokális kezelésüket is. A vizsgálat során több időpontban, független bőrgyógyász értékelésére is sor került. A vizsgált pácienseknél már két hét után jelentős javulás volt észlelhető az EASI értékekben és a vizsgáló orvos értékelésében. A betegek pozitív visszajelzéseket adtak, többek között a bőr textúrájának javulásáról, csökkent diszkomfort érzésről számoltak be (3).

*Olha Ilnytska és mtsai.* egy 5 hetes klinikai vizsgálatban 50 vizsgált 18–65 év közötti nő részvételével, akiknek a lábszárukon közepesen súlyos / súlyos száraz bőr volt észlelhető – 3 héten keresztül naponta kétszer alkalmazott kolloid zabliszt alapú bőrvédő krémet lábszáraira, majd a következő 2 hét során nem alkalmaztak semmilyen kezelést. A vizsgálat során szakértői értékeléseket, TEWL-t (transzepidermális vízvesztés) és a bőr nedvességtartalmát mérték.

A klinikai értékelések a kezelés alatt és a kezelés utáni időszakban is jelentős javulást mutattak a kiindulási értékekhez képest. A bőr szignifikánsan hidratáltabb volt a kezelés és a regressziós időszak alatt mért valamennyi időpontban. A 3 hetes kezelés után a bőr nedvességtartalmának szignifikáns növekedése volt észlelhető a kiindulási átlagértékekhez képest, majd a kezelés utáni 2 hetes regressziós fázis végén a hidratáltsági átlagértékek még mindig szignifikánsan magasabbak voltak a kiindulási értéknél, ami a barrier homeosztázis fenntartására utalt. A bőr barrier funkciójának integritását és hidratáltságát transzepidermális vízvesztés (TEWL) mérésekkel is értékelték. A csökkent TEWL-értékek a bőr barrierjének szignifikáns javulását jelezték a kezelési időszak minden időpontjában és a kezelés nélküli szakasz 9. napjáig (4).

## IRODALOM

1. Kurtz, ES., Wallo, W.: Colloidal oatmeal: history, chemistry and clinical properties. *J Drugs Dermatol.* (2007) 6(2), 167-70. PMID: 17373175
2. Allais, B., Friedman, A.: Colloidal Oatmeal Part I: History, Basic Science, Mechanism of Action, and Clinical Efficacy in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol.* (2020) 19(10), s4-s7. PMID: 33026768
3. Fowler, JF.: Colloidal oatmeal formulations and the treatment of atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* (2014) 13(10), 1180-3. PMID: 25607551
4. Ilnytska, O., Kaur, S., Chon, S. és mtsai.: Colloidal Oatmeal (*Avena Sativa*) Improves Skin Barrier Through Multi-Therapy Activity. *J Drugs Dermatol.* (2016) 15(6), 684-90. PMID: 27272074

5. Sur, R., Nigam, A., Grote, D. és mtsai.: Avenanthramides, polyphenols from oats, exhibit anti-inflammatory and anti-itch activity. Arch Dermatol Res. (2008) 300(10), 569-74. DOI: 10.1007/s00403-008-0858-x
6. Guo, W., Wise, ML., Collins, FW. és mtsai.: Avenanthramides, polyphenols from oats, inhibit IL-1beta-induced NF-kappaB activation in endothelial cells. Free Radic Biol Med. (2008) 44(3), 415-29. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.036
7. Meydani, M.: Potential health benefits of avenanthramides of oats. Nutr Rev. (2009) 67(12), 731-5. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00256.x
8. Capone, K., Kirchner, F., Klein, SL. és mtsai.: Effects of Colloidal Oatmeal Topical Atopic Dermatitis Cream on Skin Microbiome and Skin Barrier Properties. J Drugs Dermatol. (2020) 19(5), 524-31. PMID: 32484623
9. Szalai, Zs., Bánki D., Pajtók Cs.: A mikrobiális flóra jelentősége atopiás dermatitisben – áttekintés. Gyermekgyógyászat. (2023) 74 (1), 8-12.
10. Liu-Walsh, F., Tierney, NK., Hauschild, J. és mtsai.: Prebiotic Colloidal Oat Supports the Growth of Cutaneous Commensal Bacteria Including *S. epidermidis* and Enhances the Production of Lactic Acid. Clin Cosmet Investig Dermatol. (2021) 14, 73-82. DOI: 10.2147/CCID.S253386

A publikáció az AVEENO támogatásával jelent meg. A cikk teljes tartalma, a közölt információk a szerző személyes nézeteit tükrözik.

Érkezett: 2025.01.03.

Közlésre elfogadva: 2025.01.07.