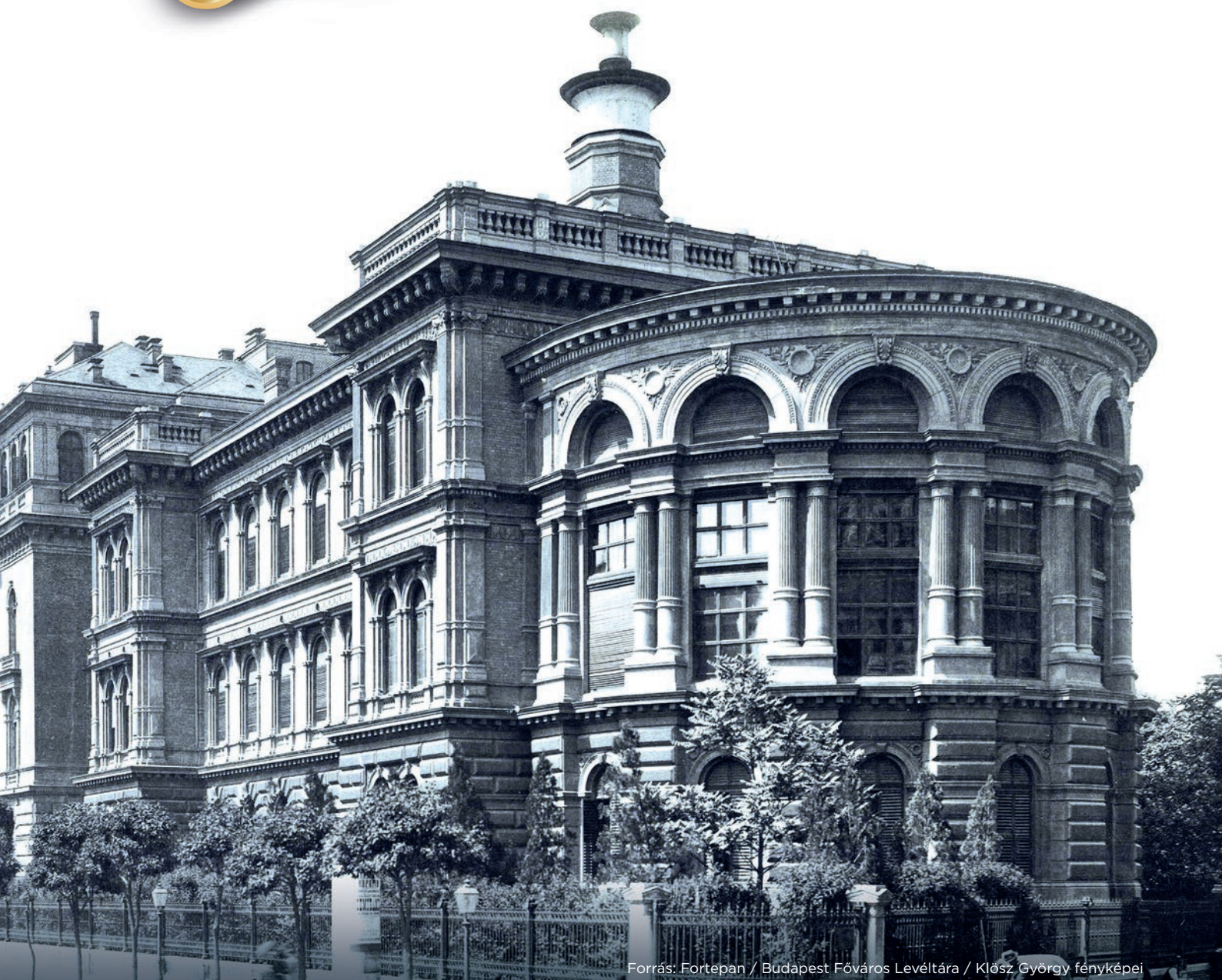


BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE



99. ÉVFOLYAM • 2023. 1. SZÁM

100
éves a
BVSZ



Forrás: Forteban / Budapest Főváros Levéltára / Klósz György fényképei

SEMMELWEIS EGYETEM BŐR-, NEMIKÓRTANI ÉS BŐRONKOLÓGIAI KLINIKA KÖZLEMÉNYEI

BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOROLOGY

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

Szerkesztőbizottság elnöke / President of editorial board

Kemény Lajos

Főszerkesztő / Editor – in – chief

Temesvári Erzsébet

Főszerkesztő helyettes / Deputy editor – in – chief

Marschalkó Márta

Szerkesztő / Editor

Pónyai Györgyi

A szerkesztőbizottság tagjai / Editorial board

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

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

Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

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

Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

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

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Szerkesztőségi tanácsadó: Bilicsi Erika

Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:

WellCom Grafikai Stúdió • www.wellcom.hu

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

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

TARTALOM

99. évf. 2023. 1. szám

Kemény Lajos dr., Temesvári Erzsébet dr.:

Bevezető a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle megjelenésének 100. évfordulója alkalmából 5

Geges József dr., Vasas Lívia dr.:

Quae Mutatio Rerum – A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle centenáriuma 6

Holló Péter dr.:

Ajánló 16

Galajda Noémi Ágnes dr., Piros Éva Anna dr., Szalai Klára dr., Lukács Andrea dr., Hon-Balla Bernadett dr., Szabó Ákos, Kolonics Mária Veronika, Rencz Fanni dr., Brodszky Valentin dr., Miheller Pál dr., Wikonkál Norbert dr., Holló Péter dr.:

IL-23/Th-17 útvonal: egy lehetséges közös nevező a pikkelysömör és kardiometabolikus társbetegségeinek kialakulásában 17

Jobbágy Antal dr., Varga Noémi Nóra, Hamilton-Meikle Phillida Kerstin, Lőrincz Kende dr., Meznerics Fanni dr., Blága Kincső dr., Poór Adrienn dr., Medvecz Márta dr., Sárdy Miklós dr., Holló Péter dr., Wikonkál Norbert dr., Kiss Norbert dr., Bánvölgyi András dr.:

Digitalizáció és modern képalkotó technológiák a bőrgyógyászatban 25

Pónyai Györgyi dr., Németh Dominik dr., Németh Ilona, Kovács Anikó dr., Gergely László Hunor dr., Mészáros Mirtill, Temesvári Erzsébet dr.:

100 éves az epicutan tesztelés Magyarországon –
A 7. napos értékelés jelentősége: metodikai ajánlás megerősítése 15 éves adataink tükrében 31

Farkas Klára dr., Kiss Norbert dr., Szabó Viktória dr., Lesch Balázs dr., Szabó Antal dr., Maneschg Otto dr., Apór Astrid dr., Nagy Anikó Ilona dr., Medvecz Márta dr.:

A pseudoxanthoma elasticum örökletes ektópiás mineralizációs zavar komplex multidiszciplináris ellátása 39

Cakir Ugur dr., Varga Vanda, Belsőné Ocsovai Ildikó, Falucskainé Juhász Katalin, Tamási Béla dr., Holló Péter dr.:

Neuroszifilisz esetek a Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2011–2022. között 46

Hidvégi Bernadett dr., Horváth Nóra, Kovács Anikó dr., Király Zsófia dr., Marschalkó Márta dr., Holló Péter dr.:

Myositis specifikus antitest diagnosztika dermatomyositisben – mi a haszna a klinikai gyakorlatban? 55

Malkovics Tamás dr., Görög Anna dr., Sárdy Miklós dr.:

A transzglutaminázok szerepe dermatitis herpetiformisban 60

Szakonyi József dr., Szepesi Ágota dr., Tremmel Anna dr., Holló Péter dr., Marschalkó Márta dr.:

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Sézary szindróma miatt kezelt betegeivel szerzett tapasztalatok összefoglalása 70

KAZUISZTIKA

Kárpáti Sarolta dr.:

Cutan leishmaniasis gyermekkorban 79

Blága Kincső dr., Tamási Béla dr.:

Világjárvány vagy egy új STI – Majomhímlős esetek a Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 83

CONTENTS
Vol. 99. No.1. 2023.

Lajos Kemény, Erzsébet Temesvári:

Introduction on the occasion of the 100th anniversary of the publication of the Hungarian Journal of Dermatology and Venereology 5

József Geges, Lívia Vasas:

Quae Mutatio Rerum – On the Centenary of Hungarian Journal of Dermatology and Venereology 6

Péter Holló:

Recommendation 16

Noémi Ágnes Galajda, Éva Anna Piros, Klára Szalai, Andrea Lukács, Bernadett Hon-Balla, Ákos Szabó, Mária Veronika Kolonics, Fanni Rencz, Valentin Brodszky, Pál Miheller, Norbert Wikonkál, Péter Holló:

IL-23/Th-17 pathway: a possible common link between psoriasis and cardiometabolic comorbidities 17

Antal Jobbágy, Noémi Nóra Varga, Phillida Kerstin Hamilton-Meikle, Kende Lőrincz, Fanni Meznerics, Kincső Blága, Adrienn Poór, Márta Medvecz, Miklós Sárdy, Péter Holló, Norbert Wikonkál, Norbert Kiss, András Bánvölgyi:

Digitalisation and modern imaging technologies in dermatology 25

Györgyi Pónyai, Dominik Németh, Ilona Németh, Anikó Kovács, László Hunor Gergely, Mirtill Mészáros, Erzsébet Temesvári:

The 100-year history of the pach test in Hungary – Importance of the 7th day assessment: confirmation of methodological recommendation in light of 15 years of data 31

Klára Farkas, Norbert Kiss, Viktória Szabó, Balázs Lesch, Antal Szabó, Otto Maneschg, Astrid Apor, Anikó Ilona Nagy, Márta Medvecz:

Complex multidisciplinary care of hereditary ectopic mineralization disorder pseudoxanthoma elasticum 39

Ugur Cakir, Vanda Varga, Ildikó Belsőné Ocsovai, Katalin Falucskainé Juhász, Béla Tamási, Péter Holló:

Neurosyphilis cases at Semmelweis University, Department of Dermatology, Venereology and Dermatoooncology between 2011 and 2022 46

Bernadett Hidvégi, Nóra Horváth, Anikó Kovács, Zsófia Király, Márta Marschalkó, Péter Holló:

Myositis specific autoantibodies – What is the clinical usefulness? 55

Tamás Malkovics, Anna Görög, Miklós Sárdy:

Role of transglutaminases in dermatitis herpetiformis 60

József Szakonyi, Ágota Szepesi, Anna Tremmel, Péter Holló, Márta Marschalkó:

Experiences with Sézary syndrome. Review of 23 cases treated at the Department of Dermatology, Venereology and Dermatoooncology of the Semmelweis University, Budapest 70

CASE REPORT

Sarolta Kárpáti:

Cutaneous leishmaniosis in childhood 79

Kincső Blága, Béla Tamási:

Pandemy or a new STI – Monkeypox cases at the Semmelweis University Department of Dermatology, Venereology and Dermatoooncology 83

100 éves a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle

A magyar bőrgyógyászat önálló szakmai folyóirata 1923 februárjában jelent meg első alkalommal *Bőrgyógyászati, Urológiai és Venerológiai Szemle* címen *Lehner Imre és Egyed Dávid* szerkesztésében. Tartalmának összeállítása is tükrözte az akkor felvállalt feladatot: a hazai bőrgyógyászat szakmai továbbképzését, valamint az „általános gyakorlatot folytató orvosok” továbbképzését. A szerkesztők célja volt továbbá „*az összes orvosi szakoknak a ..szakmával határos problémáit*” is tárgyalni. A közlemények a syphilis klinikai tüneteit, kezelését /*Lehner Imre, Radnai Ernő*/, az urticaria és kontakt szenzibilizáció kérdését /*Rajka Ödön, Lichter Ármin*/ tárgyalták, valamint – mivel nincs új a nap alatt – a lap-számban helyet kapott egy összefoglaló közlemény is Géber János egyetemi tanár tollából „A bőrgyógyászati oktatás hiányosságai” címmel. A kiadvány tartalmazta továbbá több nemzetközi kongresszus anyagának ismertetését és 20 (!) különböző, elsősorban külföldön megjelent könyv recenzióját.

A következő két évtizedben a lap folyamatosan jelent meg, eleget téve szak- és továbbképzési, valamint szakmai információs feladatainak. Az 1945-46 években a lap nem került kiadásra, 1947-ben pedig már új névvel, mint *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* jelent meg, 2 havonta, mint a Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos kiadványa. A Szerkesztőség beköszöntőjében továbbra is fő céljául tűzte ki szakmánk művelőinek továbbképzését és tájékoztatását. E feladatnak megfelelően, a következő évtizedekben tudományos közleményeket (és azok angol, illetve német és orosz nyelvű összefoglalóit), az aktuális tudományos ülések, betegbemutatók témáinak, hozzászólásainak szövegeit, vezetőségi ülések jegyzőkönyveit, klinikai-jubileumi ünnepek köszöntő beszédeit is közölték, ezáltal nyújtva széleskörű tájékoztatást az internet és a mobiltelefon nélküli világban az MDT tevékenységéről.

A szaklapban a klinikák tudományos publikációin kívül az ország kórházi bőrgyógyászati osztályairól is számos közlemény jelent meg (kiemelkedő gyakorisággal Kecskemét, Miskolc, Nyíregyháza, Kaposvár, Debrecen valamint a budapesti Heim Pál kórház, Szent István Kórház, Honvéd Kórház) tudományos igényvel demonstrálva, és igazolva a szakma magas szintű hazai működését. Az utóbbi években kiadásra kerülő tematikus számok egy-egy diagnosztikus témakört foglalnak össze, ezzel is segítve és kiegészítve a szak-, és továbbképzés feladatát.

A lap évente publikálja az aktuális MDT Nagygyűlés előadásainak absztrakcjait, mely a témakörök megismerésén túl, azok idézhetőségét is elősegíti.

A jövőt tekintve, a BSZV nemzetközi elismertségének fokozása céljából, az akadálytalanra váló online elérhetőségen túl, új platformokon való megjelenéssel az idézettség növelését célozzuk, melyhez az újonnan választott vezetőség szakmailag minősített, nemzetközileg elismert tagjainak hathatós segítségével elengedhetetlennek tűnik.

A 2023-as kiadványok egy ünnepi – jubileumi évfolyam tartalmát adják, melyben az egyes számokat az ország bőrgyógyászati klinikái valamint a Heim Pál Kórház bőrgyógyászati osztálya állítja ki.

Budapest, 2023. január 4.

Prof. Dr. Kemény Lajos
a Szerkesztőbizottság elnöke

Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
főszerkesztő

Quae Mutatio Rerum – A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle centenáriumára

Quae Mutatio Rerum – On the Centenary of Hungarian Journal of Dermatology and Venereology

GEGES JÓZSEF DR., VASAS LÍVIA DR.
Semmelweis Egyetem Központi Könyvtár, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az 1923-ban megjelent Bőrgyógyászati, Urológiai és Venerológiai Szemle (BUVSZ) – mai nevében már Urológiai nélkül (BVSZ) – jelentős állomása a hazai orvostudományi folyóiratok kiadásának történelmében. A szerzők a lap 100. éves évfordulója kapcsán a BVSZ formai átalakulásának történetiségét vizsgálják és csak a legszükségesebb mértékben utalnak tartalmi változásokra. Ezzel eltérnek a hasonló írások megszokott elemzési módjaitól, de körültekintően bemutatják, hogy Szemle miként alkalmazkodott a tudományos közlés szüntelen kihívásaihoz. Bemutatják a szerkesztőségek áldozatos munkáját, melylyel átvezették a lapot a 21. századba, hogy a megújult színvonalas nyomtatott kiadás mellett, miként foglalta el helyét a digitális világban. A történeti áttekintése után a szerzők megvizsgálták a nemzetközileg elfogadott, hitelesnek tekinthető bibliográfiai adatbázisokból kinyerhető, BVSZ-szel kapcsolatos adatokat. A lap jelenlegi pozíciójának bemutatásakor a tényszerűségekre törekedtek és nem a jelenlegi eredményt kiváltó okok elemzésére. Kiemelten azokat a nyílt elérési adatforrásokat vizsgálták, amelyeket sokan figyelnek és kellően tudományos információs halmazzal, valamint megbízható kereső algoritmusokkal dolgoznak. A szerzők úgy vélik, hogy írásukkal a Szemle 100. éves évfordulójáról kívántak megemlékezni, de a BVSZ jövőbeli tartalmi fejlődése szempontjából fontos Open Journal System (OJS) előnyeinek bemutatásával megmutatják az utat a nemzetközi adatbázisokba történő bekerülés felé is.

Kulcsszavak:

**bőrgyógyászat/történet – történet/20. század
– történet/21.század – folyóirat/történet –
évfordulók – orvostörténet**

SUMMARY

Published in 1923, the Bőrgyógyászati, Urológiai és Venerológiai Szemle (BUVSZ) – now known without the word „Urológiai” (BVSZ) – is a significant milestone in the history of the Hungarian medical journals. In the context of the 100th anniversary of the journal, the authors examine the historicity of the formal transformation of the BVSZ and make only the most necessary reference to changes in its content. In doing so, they depart from the usual analytical approach of similar writings, but carefully show how the Review has adapted to the ceaseless challenges of scholarly communication. They show the sacrificial work of the editorial staff in bringing the journal into the 21st century, how the renewed quality of print publishing has taken its place in the digital world. After a historical overview, the authors have examined the data on the BVSZ that can be extracted from the internationally accepted bibliographic databases. In presenting the current position of the paper, the aim was to be factual and not to analyse the reasons for the current outcome. Emphasis has been placed on open access data sources that are widely monitored and have a sufficiently scientific information set and reliable search algorithms. The authors believe that their paper is intended to commemorate the 100th anniversary of the Journal, but also to point the way towards its inclusion in international databases by demonstrating the benefits of the Open Journal System (OJS), which is important for the future development of the content of the BVSZ.

Key words:

**Anniversaries and Special Events –
Dermatology/history – History, 20th Century
– History, 21st Century – Periodicals as Topic
/history* – Medical/history**

Bevezetés

A 19. század második felében Magyarországon is mélyre ható társadalmi, politikai és gazdasági változások történtek, melyek sodrában a tudományos kutatások szerepe is felértékelődött. Egyre nőtt az igény az új felfedezések, találmányok széles körben történő megismertetésére, amelyre a tudományos könyvkiadás formájában már voltak jól működő külföldi és hazai példák. A legfrissebb eredmények rövid átfutással történő közzétételére azonban csak a rendszeresen megjelenő folyóiratok tűntek alkalmasnak. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (BVSZ) száz évvel ezelőtti indulásának megünneplése azért rangos eseménye a hazai orvostudományi folyóiratok történetének, mert 1923-as indulásának évében egész Európában kevés bőrgyógyászattal és venerológiával foglalkozó szakfolyóirat volt (1). A 19. század második felében megélnékvült ugyan a hazai orvosi folyóiratok kiadása, de a századfordulót követő társadalompolitikai változások miatt elmaradt remélt fellendülésük. A BVSZ kiadásának évében 11 orvosi témájú hazai lap jelent meg rendszeresen, és közülük csupán négy; az Orvosi Hetilap (1857), a Szemészet (1864) a Magyar Állatorvosok Lapja (1883) és a Fogorvosi Szemle (1908) maradt meg napjainkig. A 100. éves jubileumra megérdemelten lehet büszke a szerkesztőség, mert egy nemzetközi nyilvántartás 864 bőrgyógyászati folyóiratot jegyez (2), de a magas impaktfaktoros (IF) lapok közül csak a svéd Acta Dermato-Venerologica (ActaDV) ünnepelhetett meg hasonló évfordulót. A BVSZ megjelenésének 50. évfordulójára írott köszöntőjében Pastinszky István megemlíti, hogy a Szemle indulása megelőzte a Magyar Dermatológiai Társulat (DMT) megalakulását (3). Úgy véljük, hogy a MDT szerepe ma is meghatározó és mással nem pótolható háttérrel biztosít a lap működtetéséhez, a szerkesztőség céljainak megvalósításához. Az elmúlt 100 év alatt a bőrgyógyászat és venerológia tudományága sokat változott. Újabb szakterületekre bomlott, miközben a kutatások eredményeinek megismerése iránti igény növekedett, a tudományos közlés pedig teljesen új dimenziókat hódított meg. Egy 100 éves lap múltját és jelenét vizsgáljuk, hogy méltassuk az évfordulót és segítsük a Szemle további modernizációját.

Módszer

A munka során autopsziával átnéztük a nyomtatott folyóirat-füzetek jelentős részét, illetve online eléréssel elemeztük a BVSZ 2003. 2. számától elérhető füzeit.

Közel 20 évvel ezelőtt elvégeztük a Szemle bibliográfiai és tudományometriai elemzését, de akkor nem vizsgáltuk a lap formai változásának történetiségét (4). Írásunk, ilyen szempontból hiánypótló, másrészt figyelembe vettük, hogy mindeközben új lehetőségekkel bővült a számítógépes adatfeldolgozás eszköztára, és ezáltal sokkal részletesebb képet tárhatunk az olvasó elé a BVSZ mai nemzetközi jelenlétéről. A magyar adatbázisokat tekintve felhasználtuk; az OSZK Elektronikus Periodika Adatbázisának (EPA) adatait, a magyar folyóiratok tartalomjegyzékeit kereshetővé tevő MATARKA adatbázist, valamint a Magyar Tu-

dományos Művek Tárát (MTMT). A nemzetközi bibliográfia források tekintetében irányadó volt a Web of Science (WoS), a Scopus, a PubMed valamint a Google Scholar, a Dimensions és a The Lens. Ezekben futtattuk le kereséseinket és minden szempontból megvizsgáltuk a BVSZ-ről fellelhető adatokat. Az adatszolgáltató háttér azonban sokhelyütt nem teljes, melynek okait csak részben ismerjük. A füzetek átnézésekor táblázatba foglaltuk a változások jellemzőit, és ezt használva állítottuk össze a formai átalakulást bemutató fejezetet. A nemzetközi tudományos világban való jelenlét elemzéséhez a kereső-felületekről lementett adatokkal, képekkel, táblázatokkal és diagrammokkal dolgoztunk. Ezek hi-telességét az adatbázis tulajdonosok etikai és tudományos presztizse garantálja, de csakis olyan mértékben amennyire a rendelkezésükre álló adatok birtokában erre képesek. Például; a WoS Core Collection-ben nincs indexelve a BVSZ, azonban meg lehet keresni azokat a közleményeket, amelyekre a WoS által indexelt folyóiratokban hivatkoznak. A Szemle nemzetközi pozíciójának ilyen módon történő vizsgálatát azért tartjuk fontosnak, mert a tudományos szakmai közösség ezeket a forrásokat figyeli, ezekből tájékozódik, és annak alapján ítél, amit ezekben talál.

A változások áttekintése

A BVSZ önálló lapként történő megjelenéséig csak ritkán lelhetők fel témába vágó szakcikkek az Orvosi Tár, és az Orvosi Hetilap kötetiben. Az első ilyen hír például az Orvosi Tár utolsó számában (1848) Kaczander Áron „gyakorló orvostudor” közölt eseteleírása (5), valamint Korányi Frigyes tollából a „Egy tanulmány a bujasenyvtan köréből” (6). A „Kivontok idegen lapok- s munkákból” valamint a „Vegyes közlések kivonatokban” témafejezeteknél is találkozhatunk bőr- és nemibetegséggel kapcsolatos írásokkal (7,8).

A BVSZ 1923. februárjában indult és ezzel az Orvosi Hetilap mellett, de attól függetlenül teremtett új lehetőséget a dermatológiai, urológia és venerológiai témában jeleskedő szerzők írásainak publikálására. Egyed Dávid urológus és Lehner Imre bőrgyógyász áldozatos szerkesztői munkája révén 1923. februárjában jutott el az olvasóhoz az első füzet. Elismerésre méltó módon mindjárt két szakterület tudományos érdekeit kívánta szolgálni. Egyed és Lehner a Beköszöntőben így érveltek szándékaik megvalósulása mellett; „... az a tapasztalat bírt rá bennünket, hogy ez a két szakma hazai folyóiratinkban nem részesült eddig olyan méltánylásban, mint amilyent fontosságánál fogva megérdemel, ... a két szakma együttes művelése annál megokoltabb, mert nem tehető fel, hogy hazánkban egyhamar oly szaklap létesüljön, mely ezen tudományágak egyikét vagy másikat önállóan műveli.” Nem mellékesen megjegyzi azt is, hogy elhivatottságukat a lap nevében is kifejezésre juttatják, így került a „Bőrgyógyászati, Urológiai és Venerológiai Szemle” a kiadvány fejlécére.

Az első füzetet kézbe véve azonnal láthatjuk, hogy a kiadvány tartalomjegyzéke követte a kor tudományos közlésének mintáit és mindenben megfelelt az akkori elvárásoknak. Öt tételből állt, úgymint; eredeti közlemények, esetismertetések, szakirodalmi áttekintés, könyvismertetés és hírek. Ez utóbbinak akkortájt különös jelentősége volt,

mert a Schwimmer Ernő Lajos féle Dermatológia Társaság Schwimmer halálával (1898) megszűnt. Az orvosok számára azonban fontos volt a tudományos és szakmai közösséget érintő aktuális hírekről való tájékoztatás. Ilyen módon a bőrgyógyászok és urológusok tudományos összejövetelein történekről is ez a lap számolt be egészen 1928. február 24-ig, a Magyar Dermatológia Társaság megalakulásáig.

Az első közleményt „Az ekcéma viszonya a művi bőrlöbhoz és az impetigohoz” írást a szerző ekként jegyezte; „Közlemény a budapesti gróf Apponyi Albert Poliklinika bőrbetegosztályáról, Főorvos: dr. Török Lajos egyet. c. rk. tanár”. Az első füzet mértékadó szakmai színvonala minden bizonnyal az iskola teremtő Török Lajosnak köszönhető, mert két másik nivós közleménye szerzője is Török osztályán dolgozott. A könyvismertetés egy frissen kiadott németnyelvű bőrgyógyászati könyvről szólt, külön kiemelve, hogy a mű 14 szövegközi ábrát és 10 táblázatot tartalmaz.

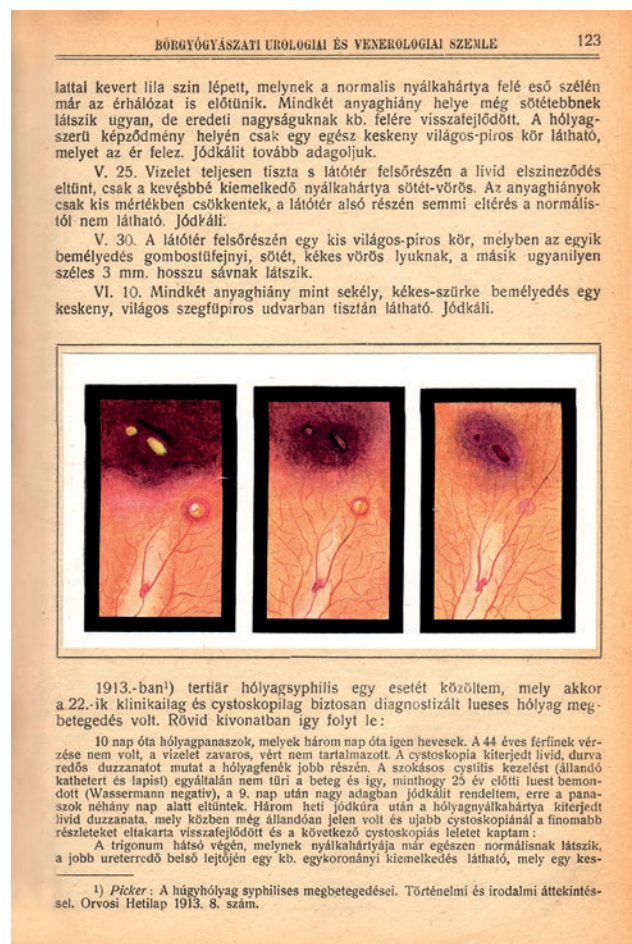
Az Irodalmi Áttekintés külön főcím alatt jelzi a bőrgyógyászati és az urológiai tárgyú írásokat. Kiemelendő, hogy a válogatás szempontjain mennyire nyomon hagyott a bőrgyógyászat akkori három iskolájának (9) befolyása. Természetesen az osztrák iskola németnyelvű kiadványai döntő súllyal bírtak és sok tekintetben megelőzték a francia, valamint az angol nyelvű irodalom kivonatolt bemutatását. Ezt a szemléletet erősíti, hogy a korai számokban magyar szerző tollából jelent meg német, illetve francia nyelvű közlemény. Az is figyelemre méltó, hogy pl. az első évfolyam füzeteinek irodalmi áttekintései csupán néhány hónapos késéssel követték az eredeti írások külföldi megjelenést, tehát a BUVSZ abszolút friss tartalmakat tárt olvasói elé.

Az 1. füzet tartalomjegyzékében szereplő Szerkesztői Üzenetekben a szerkesztésért felelős Egyedi és Lehner neve mellett megjelennek mások is, akiknek nyilvánvalóan szerepük lehetett a lap szerkesztésben, terjesztésben, esetleg a kiadás anyagi támogatásában. Itt olvashatjuk Nagy Andor főorvos Röntgen Intézetének, Forbát Sándor orvosi laboratóriumának és mások neveit. Fizetett hirdetés csupán egy van; KELETI orvosi műszergyár „Diatherma, Pantostát, Quarzlámpa, Mikroszkóp” ajánlata, de megjelenik a felhívás a folyóiratban történő hirdetések elhelyezésének lehetőségéről.

A 2. szám több szempontból is újdonsággal szolgálta az olvasókat; először jelentetett meg táblázatot, a Referátumok között először hívta fel a figyelmet magyar folyóiratokban megjelent releváns írásokra, és először tett ígéretet egy cikk teljes terjedelemben történő másodközlésére. A tartalomjegyzékben ugyan nem szerepelt, de a Rendelések új rovata sokak érdeklődését felkeltette, mivel „Ebben a rovatban kipróbált rendeléseket fogunk közölni”.

A 3. számban már szakkönyvek hirdetése is megjelenik, rövid tartalmi leírással és árákkal, a kiadó pontos megjelölésével. Ekkor jelenik meg az első, szövegben jelzett s lábjegyzetbe foglalt, pontos bibliográfiai hivatkozás a lap nyitó számában megjelent saját munkára és itt található az első szövegbe ágyazott, szerzőkre történő utalások is.

A folyóirat 4-5. száma abból a szempontból jelent újdonságot, hogy megjelenik benne egy teljes oldalon fekete fehér kép a közlemény végén, pontos ábramagyarázattal. A Telesia Egyesület 1. tudományos ülésének részletes anyaga is ebben a számban jelenik meg, amely formai előfűtára a később megalakuló Magyar Dermatológiai Társasággal (MDT) kapcsolatos események közlési stílusának és módjának. A következő hónapban lát napvilágot az a közlemény, amelynek végén először van feltüntetve egy hat tételből álló irodalom jegyzék, ráadásul nagyon friss forrásokkal. A 7. számban megjelentetett első színes ábra (1. ábra) (10) mérföldkövet jelentett a lap történetében, hiszen a bőrgyógyászat elképzelhetetlen a csakis képi megjelenítés eredményeként átadható információk nélkül. Ezért a nyomtatásnál a kép méretének megfelelő nagyságú helyet bekereteztek és üresen hagytak, majd utólag ide ragasztották be a színes képet.



1913-ban¹⁾ tertiár hólyagsyphilis egy esetét közöltem, mely akkor a 22. ik klinikailag és cystoskopilag biztosan diagnosztizált lueses hólyag megbetegedés volt. Rövid kivonatban így folyt le:

10 nap óta hólyagpanaszok, melyek három nap óta igen hevesek. A 44 éves férfinak vére nem volt, a vizelet zavaros, vért nem tartalmazott. A cystoskopia kiterjedt livid, durva redős duzzanatot mutat a hólyagfenék jobb részén. A szokásos cystitis kezelést (állandó katheret és lapist) egyáltalán nem tűri a beteg, és így, minthogy 23 év előtti lues bennmaradt (Wassermann negatív), a 9. nap után nagy adagban jódkáliát rendeltem, erre a panaszok néhány nap alatt eltűntek. Három heti jódkúra után a hólyagnyálkahártya kiterjedt livid duzzanata, mely közben még állandóan jelen volt és újabb cystoskopiánál a finomabb részleteket eltakarta visszafeljődött és a következő cystoskopiás leletet kaptam:

A trigonum hátsó végén, melynek nyálkahártyája már egészen normálisnak látszik, a jobb ureterredő belső lejtőjén egy kb. egykoronányi kiemelkedés látható, mely egy kes-

1) Pékter: A húgyhólyag syphilises megbetegedései. Történelmi és irodalmi áttekintés. Orvosi Hetilap 1913. 8. szám.

1. ábra

Bőrgyógyászati Urológiai és Venerológia Szemle első színesben közreadott hivatkozási ábrája és annak plasztikus szöveges leírása

Az eddigiekből is látszik, hogy a BUVSZ szerkesztői nagy ügybuzgalommal fáradoztak a lap tartalmi és formai színvonalának emelésén. A szerkesztők jól ismerték a külföldi folyóiratokat és jól tudták, hogy a hazai olvasók igé-

nyeinek kielégítése mellett kell megfelelniük a nemzetközi szakmai publikációk standardjainak is. Tisztában voltak vele, hogy céljaik eléréséhez csak úgy juthatnak közelebb, ha kitartásukat megfelelő anyagi háttérrel tudják biztosítani.

„A fokozódó drágaság miatt előfizetési árainkat kénytelenek vagyunk felemelni” – írták, és viszonylag rövid idő alatt (8-11. számig) a 4800 koronás féléves előfizetési ár majd' háromszorosára nőtt. Az áremelkedéssel együtt azonban újabb formai elemek is megjelentek.

A 8. számban Rajka Ödön szerzőségével megjelent egy cikk, amelynek végén az Utóirat jelez egy közleményt, amely a vizsgálatok lezárása után, de a témával kapcsolatban jelent meg. Ezen időszak alatt jelenik meg az első „Prof. Török ünnepi szám”, melyben méltatják a professzort és évenként bontásban hozzák 1889-1923. közötti publikációinak bibliográfiáját. Ekkor jelenik meg egy 6 és fél oldalas táblázat is, amely „Statisztikai adatok a chronikus erithematodesnek a gőmőkorrall való összefüggéséről” szól és a közlemény végén először van Összefoglalás, mint közlemény szerkezeti elem. Az első szerkesztői önértékelést a 12. szám hozza, ahol közlik az imponáló adatokat az eredeti közlemények (50) és referátumok (400) számáról, valamint az olvasói tábor növekedéséről. A BUVSZ kibírta a sokkolónak tűnő áremelkedést, mert a hazai és a környező országok magyarlakta területein élő szakorvosok körében keresetté vált a lap. Az előfizetői példányszám növekedésében látták visszaigazolva a minőséget és az olvasói hűséget. A tartalomjegyzékben megjelenik a Szerkesztői Posta és a Bismogonol egy oldalas reklámjában is találunk érdekességet, mert a készítménnyel kapcsolatos irodalomból, pontos bibliográfiai adatokkal adnak ízelítőt. Tíz tételt sorolnak fel, melyek egy (The Urologic and Cutan Review) kivételével rangos német és osztrák lapok releváns publikációi, valamint egy egyetemi klinikai vizsgálat eredményeire való figyelemfelhívás is megjelenik. Jól tükrözi a szerkesztők szakmai hitelességre való törekvését, hogy a reklámok mellé is tudományos forrásokat jelölnek meg.

A Magyar Dermatológiai Társaság (MDT) 1928-ban történt megalakulására a BUVSZ tartalmában és formájában is európai szintű kiadvánnyá nőtt. Alkalmas volt az MDT hivatalos lapja címre, hiszen már a társaság megalakulás előtt is rendszeresen közölt beszámolókat tudományos ülésekről, hírt adott a társasági élet eseményeiről, az ülések és konferenciák történéseiről. Feladata azzal bővült, hogy attól kezdve mindenki számára elérhetővé tette a MDT üléseinek szósz szerinti jegyzőkönyveit is. Ennek azért volt különös jelentősége, mert 1929-től a *Dermatologische Wochenschrift* is rendszeresen közölte a MDT ülés jegyzőkönyveinek szemlézett anyagát. Lehner Imre szakfordításai révén „állandó hivatkozás történt a hazai kazuisztikai megfigyeléseinkre, valamint tudományos vizsgálatainkra és közléseinkre” (3). A BUVSZ cikkanyagát a *Zbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten* valamint *Annales de Dermatologie* is rendszeresen ismertette, ami arra utal, hogy lap korántsem volt olyan tudományos elszigeteltségben, mint azt magyar nyelvű közleményei miatt

gondolnánk. A „Tizenöt év” vezércímmel megjelent évfordulós kiadvány írja ugyan, hogy „Eddig 202 eredeti tudományos munka jelent meg legnagyobb részt hazai szerzők tollából.”, de a Szemle cikkeire történő hivatkozások számáról nincs semmilyen adatunk. A BUVSZ és a MDT szoros együttműködése a IX. Nemzetközi Bőrgyógyászati Kongresszus (1935) sikeres hazai megrendezésében nyert bizonyosságot. Ez a lap kongresszusi különszámában öltött testet, melynek érdekessége, hogy Nékám Lajos franciául elmondott megnyitóját, valamint a hozzászólásokat is az eredeti, olasz, francia vagy német nyelven közlik.

1933-ban történt az első címváltozás, amikor a szemle kiegészült a Kozmetikával és egészen 1945-ig Bőrgyógyászati, Urológiai Venerológiai Szemle és Kozmetika volt. Az 1939-es laprevízió után „A Magyar Dermatológiai Társulat, mint a Magyar Orvosok Szabad Szakszervezetének bőrgyógyász és kozmetikus szak csoportja és az Országos Antiveneriás Bizottság hivatalos közlönye” szerepet is felvállalta, de nem volt megnevezett szerkesztője, tartalomjegyzékében nincsenek szekciók, csak szerző, cím és bibliográfiai adatok. Az utolsó háborús szám a XXII/11, 1944. füzet volt, melyet két év kényszerszünet követett.

Az újbóli megjelenéskor használták először a Szemle mai nevét, miután elhagyta a címből az Urológiát, így Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (BVSZ) lett. Ezzel egyidőben Lehner Imre ismét átvette a felelős szerkesztő tisztséget. Az új névvel új számozást indítanak, de zárójelben a régi évfolyamszám is megjelenik. Új formai elemként jelenik meg cikkek végén kötelező összesítő és az irodalom. Folytatódik a Magyar Dermatológiai Társaság nagygyűlési jegyzőkönyveinek közlése, és ezután minden évben, előadások és hozzászólások, betegbemutatók szerepelnek. A Szemle és a MDT törekedett arra, hogy mihamarabb visszaállítsa nemzetközi kapcsolatait is. Ennek érdekében ötven neves bőrgyógyással leveleztek, kérve őket, hogy a BVSZ számára írjanak cikket. A lap tudományos értékének és színvonalának növelése érdekében a közleményeket lefordították ugyan, de az összefoglalás megmarad a szerzők által írott nyelveken. Az ilyen módon „begyűjtött” eredeti közlemények között van fordítás és másodközlés is. Az újrakezdést követően, 1947-ben megjelent az évfolyamköteteket lezáró név- és tárgymutató, melyet Gerlei Ferenc egyetemi tanár különös gondossággal szerkesztett. Ez volt az első, a bőrgyógyászati bibliográfiai adatok gyors keresését lehetővé tevő munka. Ezzel egyidőben jelenik meg az első Szerzői Instrukció, amely szerint; „A papír egyik oldalán, margóval ellátott, géppel írandók, egységes helyesírással, írógép hibák átjavításaival. Különösen fontos a korrektúrák gondos átjavítása. Minden cikk végén legyen összefoglalás és bibliográfia, a citált szerző nevének és a lap nemzetközileg rövidített címének, kötetoldal- és évszámának megadásával”. A közlemények szerkesztetének egységesítése irányába tett első lépést Venkei Tibor főszerkesztő tette meg, mikor a közlemények részekre bontását kérte a szerzőktől. Ez a mai elvárásoknak is többé kevésbé megfelelne, azaz; irodalmi áttekintés, vizsgálati eljárás, vizsgálati eredmények, az eredmények megvitatása és az összefoglalás, majd a bibliográfia.

A lap szerkezetében is változás történt, mert a tartalomjegyzék három nyelvű lett (magyar, orosz, francia) és külön lapra került.

Mindeközben a BVSZ kiadói és nyomdái is sokszor változtak. A háború utáni első kiadó a Szikra Lapkiadó volt, majd az Egészségügyi Könyv-és Lapkiadó Vállalat, melyet az Ifjúsági Lapkiadó követett. A kiadásban közreműködő jelentősebb nyomdák: a Franklin Nyomda, a Tudományos Folyóiratkiadó N.V. Stephanum nyomdája, később pedig a Medicina, a Révai, majd az Atheneum és a Veszprémi nyomda, a Folpress Nyomdaipari Kft. Jelenlegi arculat, a tördelés, a nyomdai előkészítés és nyomtatás a WellCom Grafikai Stúdió munkáját dicséri.

A periodicitás szintén Venkei idejében változott meg, amikor havilapból az évi hatszori megjelenésre tértek át, ami máig megmaradt. Közben a példányszám 550 és 770 között változott. A legmagasabb példányszám 1980-as években volt, majd fokozatosan csökkent, míg Temesvári Erzsébet át nem vette a főszerkesztői feladatokat. Attól kezdve a BVSZ 6-700 között állandósult példányszámban jelenik meg, ráadásul gyökeresen más formában. A hirdetéseknek mindig is jelentős szerepe jutott a Szemlemben, hiszen minden szaklap kiadásához stabil gazdasági alapokra van szükség, melyet részben a rendszeresen megjelenő hirdetések biztosíthatnak. Érdekes látni, hogy a nagyfelbontású dermatológiai felvételek megjelenése előtt már sok hirdetés színesben és fényes papíron jelent meg, miközben a cikkek ábráit fekete-fehéren nyomták. Egy szaklap hirdetéseit egyben korlenyomatok is, ezért érdekes az egyik 1954-es hirdetés, amely 13 hazai orvosi folyóirat címét és árat sorolja, azzal a szándékkal, hogy „Külföldre is küldhet magyar orvosi szaklapokat!”

Nékám Lajos 1965-ben, két évre vette át a főszerkesztőséget és működése alatt jelentek meg az első orosz és francia nyelven írott kivonatok a cikkek után. A képi közlés terén is előrelépés történt, mert olyan arcról készült felvételeket közöltek, ahol kitakarták a szemeket, de a vitatott terület már színesben látszik.

A BVSZ kifejezésmódjában jelentős változást hozott a MTA Orvostudományok Osztálya által életre hívott Orvosi Szaknyelv Helyesírási Bizottság, amely arra volt hivatott, hogy ápolja a magyar nyelvet és élére álljon az orvosi szaknyelvfejlődésnek. A Szerzőink Figyelmébe pedig két idézési minta is került; egy a cikkekről, a másik pedig könyvekről. Megjelenik a közlemények végén a „Közlésre érkezett” és „Közlésre elfogadott dátumok” jelzése. Daróczy Judit rovatvezetésével 1983-ban a Kazuisztikán belül indult egy képekkel bőven illusztrált klinikopatológiai kvíz „Mi az Ön diagnózisa?” címmel, s mintegy 10 évi rendszeres megjelenésével kiváló továbbképzési lehetőséget biztosított.

A 80-as években kiszélesedő társadalmi, politikai és gazdasági globalizáció a tudományos életre és közlésre, a Szemle formai átalakulására is hatással volt. Az 1982-es füzetek végén – a hazai és külföldi hírek után – megjelenik az angol nyelvű tartalomjegyzék. Ez a változás nagy jelentőséggel bír, mert ezidőtájt kezdődik a tudományos szakirodalom digitális feldolgozása elektronikus úton történő

közreadás. Az évtized végére megszűnik a három nyelvű (orosz, francia, angol) összefoglalás és a nemzetközileg elfogadott formához igazítják a szerzők neveinek jelölését – családnév, keresztnév első betűje.

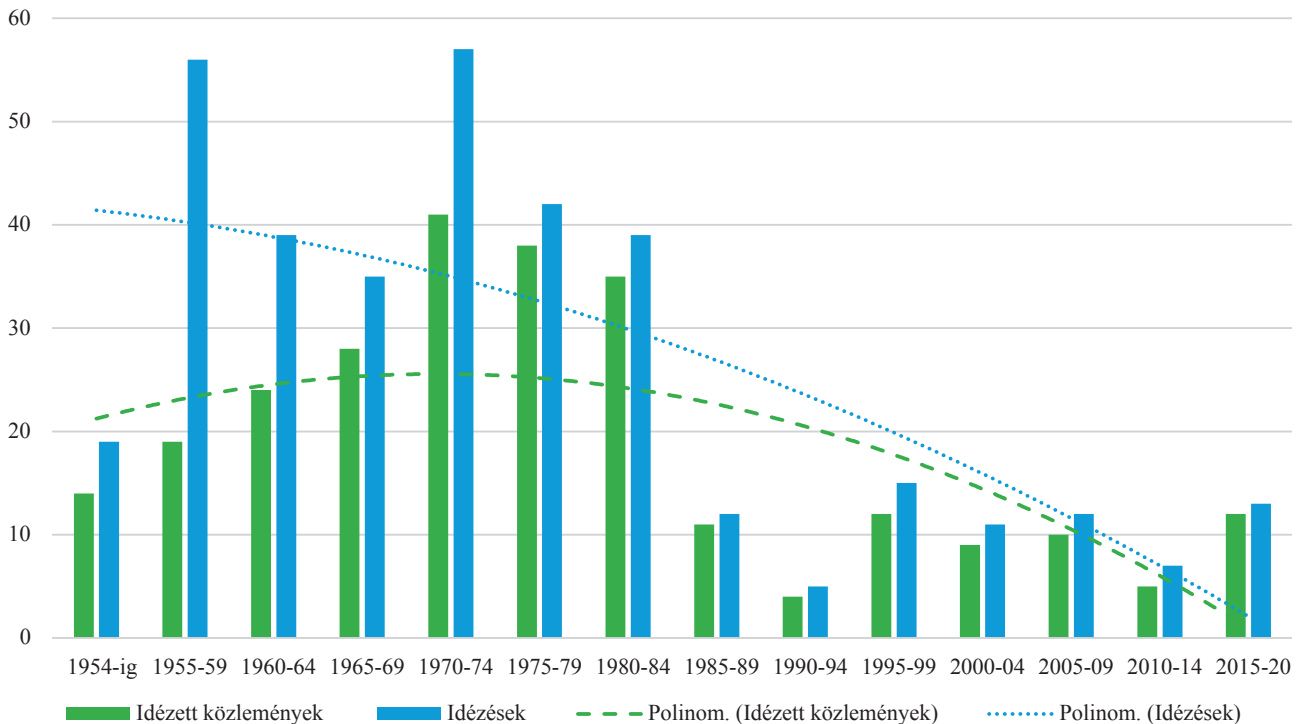
Szinte forradalmi átalakulást hoz az 1992-es esztendő, amikor a főszerkesztő Temesvári Erzsébet lesz. A lap nyitóoldala is színesre vált és a szakmai érdeklődést felkeltő képekkel jelenik meg, a közlemények képei még fekete-fehérek. A Felhívás a Szerzőknek alatt az ETT Tudományos tanácsának állásfoglalását közlik és kéri a kutatókat, hogy tüntessék fel mikor, melyik tudományos és etikai bizottság engedélyezte kísérleteiket. A közleményeknél a cím és a szerzők nevei után következett egy 6-7 soros Összefoglalás, majd a Kulcsszavak. Ez a formai változás egy év múlva az angol nyelvű megfelelőjével bővül. Az akkori legfontosabb változást az eredeti közleményeknél megjelenő nagyfelbontású – diagnosztikai és terápiás szempontból is figyelemre méltó – színes képek hozzák, melyet 1997-ben a lapformátum nagy alakúvá válása követett.

A Szemle 75. éves jubileumára nyerte el mai tartalmi és formai jellemzőit, de ezzel egyidőben jelentős lépés történt a digitális közlés irányába is. 1999-ben Kemény Lajos, az MDT főtárgya bejelentette és a MDT ülésén bemutatta a Társaság internetes honlapját és a Szemle próbaszámát. Olyan előrehaladást hozó döntés volt ez a lap történetében, melyet a legjobbkor hoztak meg és ezzel formailag felkészítették a kiadványt, hogy elfoglalhassa méltó helyet a külföldi szaklapok sorában. Ennek megfelelően alakul a szerzőknek szóló Útmutató is; pl. a betegek személyiségi jogai védelmében előírják, hogy a róluk készült fotók közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirat benyújtásakor mellékelni kell, a szemek takarása kötelező és kerülendő a monogramok használata. „A közlemények írásakor kéri a Helsinkii deklaráció figyelembe vételét.”

A bibliográfiai adatbázisokban való jelenlét eredményei

A digitális kultúra térhódításával jelentősen megváltozott a tudományos világ számára nélkülözhetetlen szakmai kommunikáció eszköztára, amelynek hatása a hagyományos közlési formák átalakulásán is látható. A jól bevált, sokak által ismert és használt bibliográfiai adatbázisok mellé belépett a formailag szinte kötetlen tudományos közösségi média is. A cél azonban továbbra is a hiteles és még pontosabb adatszolgáltatás a változó világról, esztünkben tudományos közlés eredményességéről, még közelebről a BVSZ lehetőségeiről és a nemzetközi tudományos közlésben való ismertségéről.

A hazai adatbázisok közül az OSZK EPA (11) csupán katalógus adatokkal szolgált, de egy érdekességre is felhívta a figyelmet. Az adatbázisban megtaláltuk a BVSZ „rivalisait”. Olyan szakmai kiadványokat, melyek akár több éven keresztül is párhuzamosan jelentek meg, de kiadásuk számunkra ismeretlen okok miatt félbeszakadt. Ilyen volt például; a Dermatológia (1928-1931), Dermato- venerolo-



2. ábra

A WoS-ban található BVSZ közlemények és az azokra történő hivatkozások számának alakulása öt éves ciklusokban, valamint az adatváltozások trendjét mutató görbék

gia haladása (1954-1992), Magyar Venerológiai Archivum (1997-2004) vagy a Bőrgyógyászati figyelő (2000-2008). A BVSZ szerkesztősége azonban soha nem fejezte ki rosszallását ezekkel szemben. Sőt, az 1967-től megjelenő Bőrgyógyászati és Venerológiai Folyóiratreferátumok-ra úgy tekintett, hogy „... köszönet érte, mert lapunk papírhány miatt nem tud a referátumoknak megfelelő oldalszámot biztosítani”. Úgy tekintettek a lapokra, mint kiegészítő, hiánypótló kiadványokra.

A MATARKA (12) túlnyomórészt Magyarországon megjelenő tudományos és szakmai folyóiratok tartalomjegyzékeinek kereshetőségét és böngészését teszi lehetővé. Adatbázisában, a 160 orvostudományhoz köthető tétel között, hiánytalanul megtaláljuk a BVSZ 2003-tól kezdődően megjelent füzeteinek tartalomjegyzékeit. A különböző hivatkozások, DOI számok ugrópontjai működnek, így a közlemények teljesszövege is elérhető.

Az MTMT (13) felbecsülhetetlen értékű szolgáltatás a hazai tudományos tájékoztatásban, mert az egyetlen adatbázis, amely a magyar tudóstársadalom széleskörű publikációs tevékenységének naprakész bemutatására törekszik. Ha a BVSZ teljes nevét használjuk tárgyszóként, kiegészítve a tudományos jelleg-re és a folyóirat cikk-re történő szűkítésekkel, akkor az MTMT-ben regisztrált szerzők közleményeinek számra 1786 találatot kapunk. A folyóiratról szóló tájékoztató rész utalást tesz az impaktfaktoros négy évre, de nem ad több információt az időszakról. Az idézettség tekintetében a Szemlében megjelent publikációkat idéző 87 MTMT tételt mutatja, ami min-

den bizonytalannal eltér a valós hivatkozások számától, hiszen olyan szerzők is idézhetik a lapot, akik nem szerepelnek az adatbázisban.

Web of Science (WoS) (14)

A BVSZ életében különös jelentőségű volt az a pár év, amikor a Science Citation Index (SCI) is indexelte a lap közleményeit. Ebbe a rangos adatbázisba nehéz bekerülni, de nagyon könnyű kiesni onnan. Az SCI nyomán, a közleményekre történő hivatkozásokat elmező Journal Citation Reports (JCR) és elkezdte figyelni a lapot és két esztendő után 1986-ban 0.013 impact factorral (IF) tartotta számon. Az adatbázis további 4 évig jegyezte a BVSZ-t, de a publikációk és a rájuk való hivatkozások számának csökkenése miatt elvesztette az ISI (Institute for Scientific Information) érdeklődését. Sajnos ilyen okok miatt több magyar tudományos lap is kikerült a JCR által indexelt folyóiratok közül.

A 2006-os vizsgálataink idején a WoS 208 indexelt cikket jegyzett, melyekre 254 hivatkozás történt, ami 1.22-es átlagos idézettségi mutatót jelentet. Most is a WoS Cited Reference Search-t használva és ugyanazzal a módszerrel válogattuk le a BVSZ-hez tartozó közleményeket, mert még jelenleg is 50 féle címmegjelölése van a lapnak. Az idézettel bíró közlemények száma 262, melyekhez 362 hivatkozás tartozik, így az átlagos idézettségi mutató értéke 1.31-ig emelkedett.

¹A 2. ábra hisztogramja mutatja a két adatsor változását és ráépülő polinomiális trendvonalat.

1 A polinomiális trendvonal egy görbe vonal, amely az adatok ingadozásakor használatos

A cikkenkénti hivatkozások számának szélsőértékei max.13 és egy, hiszen a hivatkozás nélküli közlemények nem találhatóak a WoS Cited Reference Search-ben. Kimutatásunk szerint a közlemények 79,00%-nak egy, 15,26%-nak van két hivatkozása. Az ettől magasabb citációs számokat csupán 16 közlemény birtokol. Továbbra is Jakso és Sipos cikke a „Mustárnitrogén helyi alkalmazása néhány bőrbetegségben” című írása a legidézettebb (16). Érdekességként említjük, hogy kettő urológiai témájú hivatkozást is találtunk, amely a BVSZ 1933. és 1942. évfolyamában jelent meg és 50 év múltán hivatkoztak rájuk.

Scopus (15)

A Scopus olyan hivatkozáskereső adatbázis, amely 45 millió rekordot tartalmaz a műszaki tudományok, orvostudomány, társadalomtudományok, valamint művészetek és a humán tudományok területéről. Ezért, a Scopus nélkül nem lehet teljes a BVSZ tudományos jelenlétének vizsgálata sem. Sajnálatos, hogy az adatbázis csak 1949-1963. között megjelent 491 közleményt említi. A legidézettebb közlemény itt is Selényi 14 hivatkozással, majd 1950-ből és 1956-ból Jaksó 7 és 3 hivatkozással, valamint Gróf szintén 3-mal. Összesen 9 közleménynek van 2-2 hivatkozása, 12 tételnek pedig 1-1, a többinek sajnos nincs egy sem.

Ezen nyilvántartás szerint akkortájt a legismertebb és legnagyobb hazai szaktekintélyek publikáltak a BVSZ-ben.

PubMed (16)

A National Library of Medicine által gondozott legnépszerűbb, nyílt hozzáféréssű orvosi bibliográfiai adatbázis, amely a BVSZ tekintetében 1950. és 1965. között megjelent közlemények legfontosabb bibliográfiai adatait mutatja – sajnos absztrakt nélkül. Minden dokumentum alatt szerepel a PMID azonosító, de az átlagos felhasználói szokások mellett ennek nincs jelentősége. A megjelent cikkek száma 512, de a közlemények címén, szerzőjén és a publikálás idején kívül nem kapunk semmilyen érdemi információt. A PubMed használati gyakorlatot követve rákattintottunk a tételekre és egyetlen cikk esetében találtunk absztraktot a rekordon belül. A My NCBI filtereket használva sem jutottunk több információhoz, hiszen a tételek nincsenek feldolgozva. Többnyire egy szerzős közleményeket találtunk, bár előfordul három, sőt igen ritkán négy szerzős közlemény is. A tételekből pontos szerzői statisztika sem készíthető elektronikusan, mert a szerzők nevének megjelölése következetlen és nem szabályos.

Google Scholar (17)

Google Scholar (GS) jelenlegi multidiszciplináris adatbázisa 160 millió tudományos folyóirat cikket, könyveket, jogeseteket és szabadalmakat indexel. Az óriási adatmennyiség használata azonban megfelelő szakmai körültekintést és óvatosságot igényel, mivel több duplikátumot, hibás rekordokat tartalmaz és számtalan predátor lap is „rejtőzködik” benne. Mivel ingyenes, a PubMed mellett sok kutató és gyakorló orvos használja, feltétlenül érdemes tanulmányozni, hogy miként jeleníti meg a BVSZ közleményeit.

A Google Scholar-ban összetett keresést indítottunk és a „Megjelenés Helye” alatt a BVSZ ékezetes, teljes nevére kerestünk, kizárva a BVSZ nevének más kontextusban történő előfordulását. Az eredmény, az „Idézetek Megjelenítése nélküli” opciót használva 162 lett. Ezt követően – éppen a fentebb említett okok

miatt – tételesen is átnéztük a rekordokat, hogy lássuk a cikkek idézettségét is. Meglepetésünkre csupán az első 120 találat ugrópontjai mutatnak közvetlenül BVSZ közleményekre és ezek közül 7 cikk alatt volt egy-egy hivatkozás. A másik 42 rekord előadásokat, értékezéseket vagy feltöltött kéziratokat jelölt. A bizonytalanság miatt megvizsgáltuk a BVSZ teljes nevére történő, minden szűkítés nélküli keresésének eredményeit is, hogy lássuk hány találat után jelentkezik az előzőekben tapasztalt relevancia elvesztése. Ez esetben 262 rekordot kaptunk melyek közül 181 volt a „tisztá” találat. A lista élén megjelent a nyolc idézettel rendelkező Kemény L. Nagy N.: Új lehetőségek a gyulladásgátló kezelések terén című írása, valamint 2-2 idézettel bíró két másik cikk is.

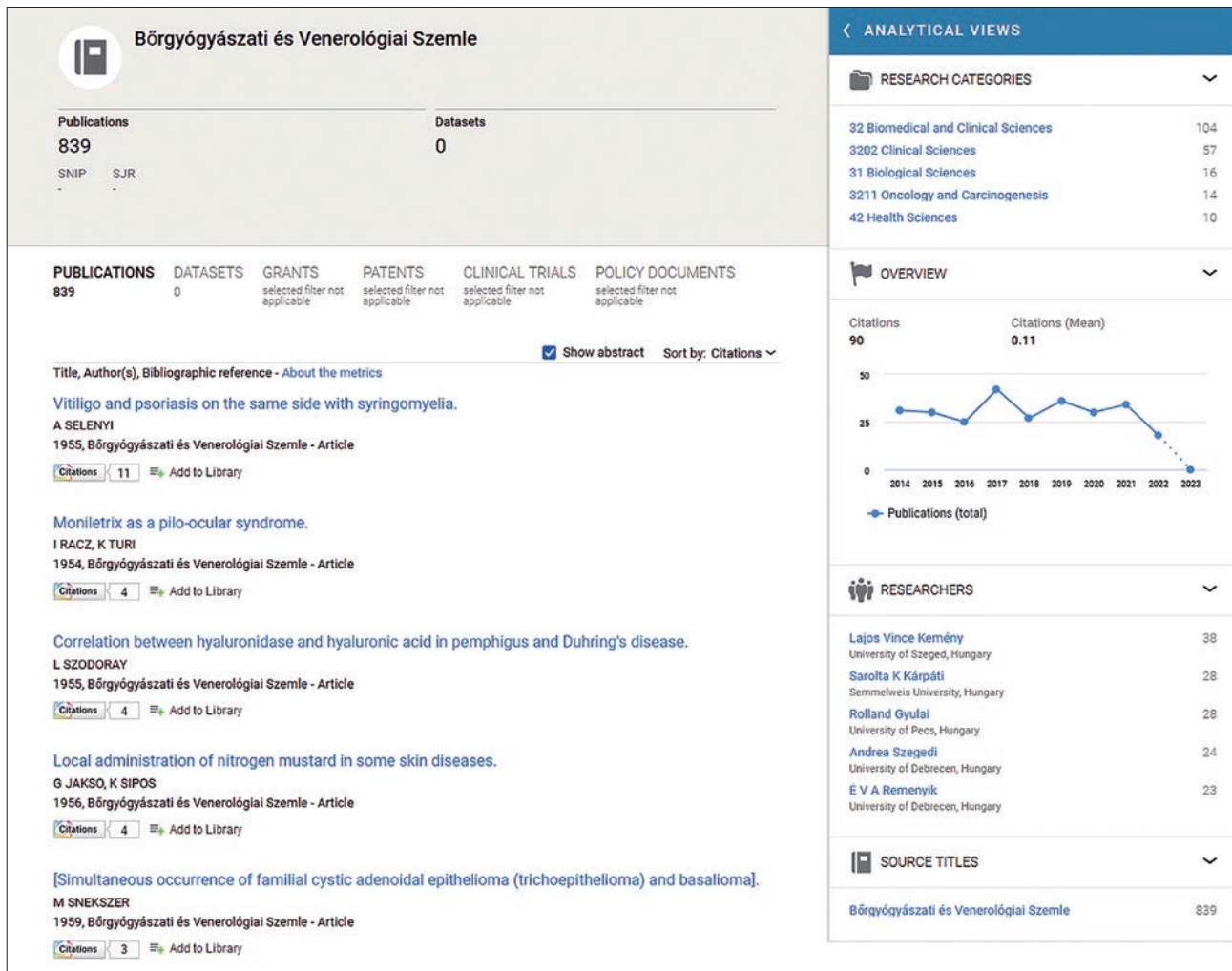
Dimensions (18)

Az utóbbi évek egyik legjelentősebb ingyenesen elérhető adatbázisa, amelynek nagy erénye, hogy adattállományát, lekérdező rendszerét több kutatással és tudományos tájékoztatással, valamint tudományometriával foglalkozó cég építette 2019-ben. Sokkal összetettebb szolgáltatást nyújt, mint a Google Scholar és lényegesen megbízhatóbb annál. Pontosabb adatokkal és szerteágazó kapcsolati hálózatépítő algoritmussal rendelkezik. Jelenleg 132 millió tételt figyel és közel 750 ezer klinikai teszt eredményeit követi. Közvetlen összeköttetés építhető fel vele a nyílt elérésű (OA) cikkekhez, azok szerzőihez, a kiadókhöz vagy a teljesszöveget biztosító szolgáltatókhoz. Az akadémiai szféra számára ingyenes szolgáltatások közül magasan a legfejlettebb, de ma még kevesebben használják, mint a GS-t. Feltétlenül érdemes megtekinteni, hogy egy képernyőoldalon milyen részletes információkkal szolgál (3. ábra).

Azonnal láthatjuk a figyelt időszakban megjelent publikációk számát 839, jobboldalon a kutatási kategóriák szerinti osztályozást, alatta pedig a közlemények számának évenkénti megoszlását. Ha a kapott tételeket a hivatkozások szerint rendezzük, akkor meg tudjuk számolni, hogy summa 90 hivatkozás 53 közleményre vonatkozik. Sajnos, ezek egyikének sincs Altmetric indexe, amely megmutatná, hogy az adott közlemény miként van jelen a tudományosnak vagy féltudományosnak tekinthető közösségi médiában. (News, Twitter, Facebook, Mendeley stb.) Láthatjuk viszont a legaktívabb szerzők névsorát, az indexelt időszak alatti teljesítményükkel együtt. A Dimensions is Selenyi 1955-ös cikkét jelöli a legidézettebbnek, de már 11-et jelöl a WoS kilenc találatával szemben. Az Analitical Views szegmens tovább bontható és aktív ugróponttal kiválaszthatjuk a kívánt szerzőt, hogy az ő oldalát is hasonló módon elemezhesük. Így eljárva láthatjuk, hogy a BVSZ-ben közzétett Kemény Lajos szerzősége alatt megjelent 38 cikkre 3, míg Kárpáti Sarolta 28 közleményére 2 hivatkozás történt. A Dimensions alkalmas további bibliometriai információk kimutatására is, de erre most terjedelmi okok miatt nem térhetünk ki.

The Lens (19)

A harmadik legnagyobb nyílt elérésű adatbázisban is kerestük a BVSZ nyomát, mert ez a szolgáltatás a Dimensions-al együtt előbb vagy utóbb komoly konkurenciája lesz a GS-nak. Ez azért valószínű, mert a The Lens Scholarly Works 252 millió rekordot indexel köztük olyan bibliográfiai adathalmazokat, mint a Microsoft Academic, a CrossRef, a PubMed, a Core vagy az OpenAlex – mindezeket pedig egy metakeresővel tárja fel.



3. ábra

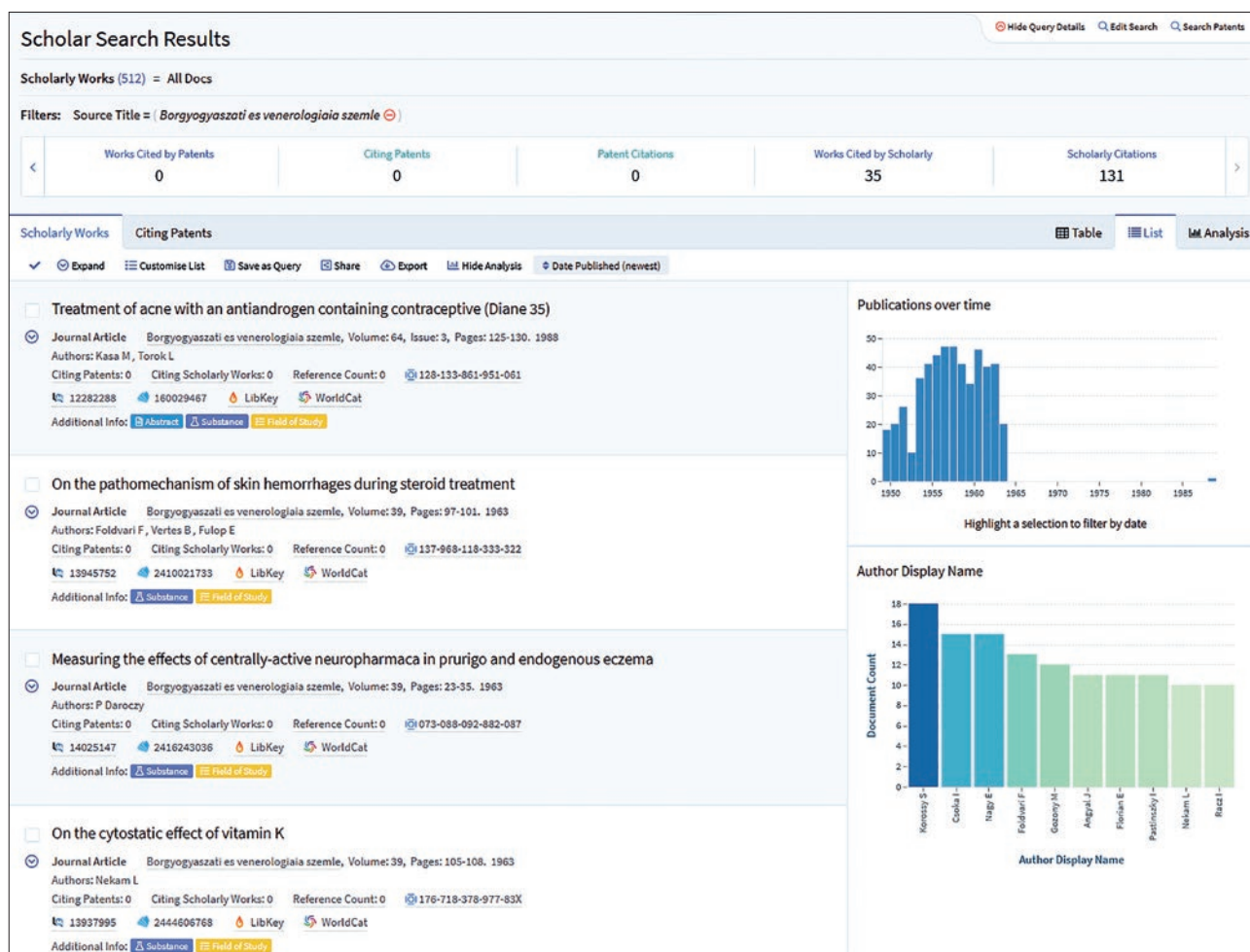
A BVSZ közleményeinek és rövid analitikai áttekintésének megjelenése a Dimensions adatbázisból

A módszer itt is ugyanaz volt. Kiválasztottuk a folyóiratot és átvizsgáltuk a BVSZ-re történő keresés rekordjait. Az első megdöbbenést az adta, hogy a The Lens két féle módon hozta a Szemlét; ékezetes és ékezet nélküli verzióban. A második érdekesség, hogy a két írásmód mögött két különböző adathalmaz van, melyek nagysága, és időintervalluma is különböző. Az ékezet nélküli állomány indexelése 1949-1964-ig tartott, és 512 rekordot számlált, amelyekből 479 cikket és 33 riportot találtunk. Az adatok 35 idézett közleményre történő 131 hivatkozást mutatnak. Az ékezetes nyilvántartás a legutóbbi 10 évre visszatekintő időperiódusban 59 füzetet és 327 közleményt tart számon, melyek közül 6-ra esik egy-egy hivatkozás. Mindkét keresőfelületen különböző analitikai grafikonok is megtalálhatók, köztük pl. a kiemelt szerzők nevével és közleményeik számával, melyeket összefoglaló diagramban ábrázolnak (4. ábra).

Megbeszélés

A Szemle a kezdetektől fogva törekedett felfedezni és méltatni az újat és haladót. Az elmúlt évek főszerkesztői, szerkesztőségi munkatársa értékállóvá és értékmegőrzővé formálták a lapot. Működésük első időszakában meg-

álmodták, felépítették és az akkori európai tudományos lapkiadás színvonalára emelték a Szemlét. Ahogy változott körülöttük a tudományos világ, munkájuk révén úgy változott annak visszatükröződése is a BVSZ tartalmi és formai átalakulása során. A lapot megalakulásától kezdve a szakma hazai kiválóságai karolták fel. Évtizedeken át az ő közleményeik és tudományos vezetésük révén nyert egyre nagyobb szakmai elismertséget és nemzetközi rangot. Alig maradt le a német, majd a francia iskola égisze alatt kiadott laptársaitól. Figyelte, követte azokat és ennek révén magára vonta azok figyelmét is. Jelen volt a tudományos közéletben is, hiszen maga mögött tudhatta a MDT mindenkori bizalmát. A szerkesztőség és a Társaság fáradhatatlan igyekezettel dolgozott a Szemle színvonalának megőrzésén. Biztosan voltak vitára okot adó történések, anyagi gondok az elmúlt 100 év során, de ezek – utólag megítélve – nem hagytak maradandó nyomot a lap fejlődésében, a kitűzött célok megvalósításában. A lap jól vészelt át a 20. század történelmi viharait, aminek ma is biztos támasza a két szervezet szilárd együttműködése. A 100 éves folyóirat tartalmából, formai szempontból is kiemelendők a tudományos ülések, a szakma összejövete-



4. ábra

A BVSZ 1949–1963-ig megjelent közleményeiből készült lista és grafikus áttekintő a The Lens alapján

leinek előadás-összefoglalói, a MDT tételes jegyzőkönyvei, a hozzászólások teljes szövege, a részletes, képekkel dokumentált betegbemutatók. Az eredeti és az áttekintő közlemények formai megjelenése és a képek minősége egyetlen világszínvonalú lapétól sem marad el. Egy folyóirat sorsát több objektív és szubjektív tényező is befolyásolja. A BVSZ egyben a Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos lapja is, együtt ünnepelhetik meg az elmúlt 100 év sikereit, de csak ezen alkotó együttműködés keretein belül tervezhetik meg a lap jövőjét. A ma tapasztalható bizalomra épülő közös munka, a szakma iránt érzett közös felelősség és az eddig bizonyított maximalizmus a további maradandó sikerek záloga.

Amikor a BVSZ 100 éves múltját idézzük, gondoljunk a főszerkesztőkre, akik áldozatos munkával gondozták a lapot; Lehner Imre (1923-1948), Rajka Ödön (1948-1950), Venkei Tibor (1951-1965), Nékám Lajos (1966-1967), Fülöp Éva (1967-1979), Török Ibolya (1980-1989), Várkonyi Viktória (1989-1993) és a jelenlegi főszerkesztő Temesvári Erzsébet.

Egy évszázadon belül két főszerkesztő töltötte be a posztot több évtizeden keresztül, és mindkettőjüknek elvitatlan érdeme van a Szemle tartalmi és formai arculatának alakításában. Lehner neve több, mint két évtizedig

egyét jelentett a magas szakmai és tartalmi minőséggel. Főszerkesztősége idején vált nagykorúvá a BVSZ, nemzetközi tekintélyt szerzett a lapnak, nemcsak szerkesztette a tartalmat, hanem aktív résztvevője volt a „tartalomgyártásnak”. Kimagasló munkabírással és hasonlóan magas szintű szakmai tudással írta közleményeit, fordításait. A lap háború utáni újjászületésében is jelentős szerepet vállalt.

A jelenlegi főszerkesztő, Temesvári Erzsébet nemcsak azzal emelkedik ki a szerkesztők közül, hogy 30 éve tölti be posztját, hanem azzal, hogy ő teremtette meg és formálta a 21. század kihívásainak megfelelővé a lapot. Egy ilyen átalakulás nem egyszerre történik és nem örök. A szakma fejlődése és specializálódása olyan gyors, hogy „uptodate”-nek lenni szinte lehetetlen, miközben az előfizetők elvárják a minőségi tájékoztatást. Évenként hat szám tartalommal való megtöltése nem nagy ügy – mondhatnánk, de ez nem így van, hiszen a magas szakmai elvárásokon nem lehet lazítani, mert azt rosszállón nézné az olvasó. Másrészt, a főszerkesztői munka mellett olyan szüntelen kihívásoknak kell megfelelni, amit külső tényezők generálnak. Az egyik ilyen; a BVSZ digitális világban történő bevezetése és stabil jelenlétének biztosítása. Temesvári Erzsébet főszerkesztő alig fejezte be a lap gyökeresen új, korszerű és látványos arculattal történő megjelenésének

munkálatait, mikor a kiadványt a cybertérnek megfelelő követelményekhez kellett igazítani.

Bár 2003-tól kezdve nyílt hozzáféréssel érhető el a BVSZ teljes tartalma, és 10 évre visszamenőleg minden közleménynek van DOI száma, az OJS használatával minőségi változás történhet a lap életében. Fontossági sorrend nélkül megemlítjük a szerzők, az olvasók és a szerkesztőség számára fontos előnyeit, például szerzői jogok a szerzőknél maradnak, az olvasók pontos információt kapnak a közlemények, képek, ábrák helyes felhasználását szabályozó licencekről. A hivatkozott bibliográfiai tételek azonnal elérhetővé válnak, és az ORCID-al egyértelműen azonosíthatók lesznek a szerzők. Nem vesznek el hivatkozások a sajátos magyar névhasználat miatt, valamint a szerzők további munkái is megtekinthetők lesznek egyetlen kattintással. A „Hogyan kell idézni” és az „Idézési formátumok” lehetővé teszik a közlemények bármelyik irodalomkezelő rendszerbe történő gyors és pontos letöltését, megjelenhetnek az egyes közlemények mellett a hivatkozások. Az olvasók továbbra is könnyedén megtalálják a legfrissebb számokat és használhatják az archívumot. A szerkesztőség nyomon követheti az online tartalom használati statisztikáját. Biztosított lesz a különböző nemzetközi nyilvántartásba történő kötelező formai bejelentkezés.

A jövőben felszínre kerülő problémák megoldásához egyre több külső forrást, szaktudást kell majd bevonni, melynek menedzselése önmagában sem könnyű feladat. A BVSZ szerkesztői és a MDT elnöksége együttesen bebizonyították már, hogy képesek fenntartani és megújítani a lapot. Elszántságukat növelheti az olvasók bizalma, erőt meríthetnek a 100 éves múlt sikereiből, de az úton tovább kell menni! Ezt várja el a tudóstársadalom. A legfontosabb feladatnak azt tartjuk, hogy Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle azon az úton újuljon meg, amit egyszer már végig járt! Példáson követte a tudományos folyóiratok mindenkorai formai előírásait. Az első számtól kezdve mintaszerűen és plasztikusan demonstrálta a kórképeket. Fiatal szakorvosok évtizedeken át tanulmányozhatták és sajátíthatták el a klasszikus bőrgyógyászat leíró szókincsét, a tudományos közlés szép magyar nyelvezetét. Már az indulásakor széles horizonton igyekezett tájékoztatni a szakma legfrissebb kutatási eredményeiről, szakszerűen tájékoztatott, akadémikus vitákra ösztönzött, segítette a kutatók és gyakorló orvosok munkáját. Pótolhatatlan szerepe volt a hazai bőrgyógyászati kutatások eredményeinek dokumentálásában, a klinikai munka értékeinek megőrzésében, az ismeretek oktató célú terjesztésében, a hagyományok ápolásában. A magyar bőrgyógyászok és kutatók több száz cikkel és magas idézettséggel vannak jelen a

nemzetközileg elismert szakfolyóiratokban. Mindez biztosítéka lehet, hogy a BVSZ, mint folyóirat is bekerüljön a nemzetközi tudományos információáramlásba, ahogy – szintén a kiemelkedő szerzők munkái révén – részese volt a 30-as években. Amennyiben ez az integrálódás sikerrel jár, a BVSZ újból a jelentős bibliográfia adatbázisok homlokerébe kerülhet. Ez alapfeltétele a BVSZ modernizálásának, és ez adhat további lendületet a jubileumát ünneplő Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle következő évtizedeire.

IRODALOM

1. NLM Catalog 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. Ulrichsweb 2022 Available from: <http://ulrichsweb.serialssolutions.com/search/-67242387>
3. *Pastinszky I.* A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 50 éves évfordulója. *Borgyogy Venerol Sz.* (1974) *50(1)*, 1-11.
4. *Csajbok E., Rozsa Gy., Vasas L.* Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, a közel 100 éves szaklap története és helyzete a tudományos kommunikációban. *Borgyogy Venerol Sz.* (2006) *82(5)*, 218-23.
5. *Kaczander Á.* A kéniblag (sulfur jodatum)idült bőrkütegek ellen. *Orv Tár.* (1848) *4(2)*, 284-86.
6. *Korányi F.:* Egy tanulmány a bujasenyvtan köréből *Orv Hetil* (1859) *3(51)*, 818-20.
7. *T. A* bujasenyv sósavas horgéleggeli kezelése *Kivonat. Orv Tár.* (1847) *11(6)*, 92-94.
8. *F. I.* Földolaj (pix linguida) idült bőrkütegek ellen. *Orv Tár.* (1839) *Új folyamata 3.félév (11)*, 173-74.
9. *Iago G. F., Magda B. W., Renan R. B.* History of dermatology: the study of skin diseases over the centuries, *An Bras Dermatol*, (2021) *96(3)*, 332-45.
10. *Picker R.* Hólyag-lues egy esete. *Bőrgyógy Urol és Venerol Szeml.* (1923) *1(7)*, 121-27
11. Országos Széchényi Könyvtár Elektronikus Periodika Adatbázis és Archívum (OSZK-EPA): 2022 Available from: <https://epa.oszk.hu/02400/02435>
12. MATARKA: 2022 Available from: <https://matarka.hu/folyoiratok.php>
13. Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT): 2022 Available from: <https://www.mtmt.hu/>
14. Web of Science (WoS): 2022 Available from: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/cited-reference-search>
15. Scopus: 2022 Available from: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>
16. PubMed: 2022 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
17. Google Scholar (GS): 2022 Available from: <https://scholar.google.hu/>
18. Dimensions: 2022 Available from: <https://www.dimensions.ai/>
19. The Lens: 2022 Available from: <https://www.lens.org/lens/search/scholar/list?preview=true>

Érkezett: 2023.01.04.

Közlésre elfogadva: 2023.01.16.

Tisztelt Kollégák!

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 100 éves fennállására ünnepi cikksorozattal készül a négy hazai egyetemi klinika. A sort a Semmelweis Egyetem Bőr Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika nyitja. A klinika fő profiljaiba vágó témákból, a jelenkor és a jövő szakmánkat érintő kihívásaiból, a bőrgyógyászat fejlődésének új irányjaiból kívánunk az olvasóknak egy szeletet átnyújtani.

Még az oly jól ismertnek hitt betegség, mint a szifilisz, manapság is rendszeres fejtörést jelent a szakembereknek: A neuroszifilisz felismerése és kezelése 2022-ben is kiemelt jelentőséggel bír és továbbra is szakmai dilemma elé állíthatja a gyakorló venerológust. Cikkünkben az elmúlt 10 év során diagnosztizált és kezelt neuroszifilisz esetek bemutatásával kívánjuk segíteni a nemi gyógyászok munkáját.

A COVID járvány csenedesedésével a bőrgyógyászok 2022 évben egy újabb kórokozó felbukkanásával közvetlenül is szembesültek: a májusban kitört majomhimlő-járvány a magyarországi nemi gyógyászati ellátást is kihívás elé állította. Cikkünkben az Országos STD Centrumban diagnosztizált betegek klinikai jellemzőit mutatjuk be.

Gyermekbőrgyógyászati szakrendelésünkön diagnosztizált korai cutan leishmaniasis klinikai tüneteinek és dermatoszkópos jellemzőinek bemutatása mellett áttekintésre kerül a parazitózis cutan formájának terápiája is.

Klinikánk a genodermatózisok vonatkozásában szakértői központként tagja a ritka betegségek európai referencia centrum hálózatának. A dermatológia multidiszciplináris kapcsolódási pontjainak hangsúlyozása mellett ismertetjük a pseudoxanthoma elasticum monogénes kötőszöveti betegség komplex ellátását.

Az epicutan teszt a bőrgyógyászati-allergológiai diagnosztika standard eljárása, melyet Magyarországon 100 éve alkalmazunk. Metodikája és a tesztelt allergén sorok ez idő alatt, nemzetközi ajánlások tükrében folyamatos fejlődés eredményeként alakultak ki. A 7. napos értékelése 2008 óta javasolt, klinikánk Allergológiai Munkacsoportja 2007 óta alkalmazza. A témáról írt összefoglaló az elmúlt 15 év tapasztalatait foglalja össze.

A klinikán működő Kután Lymphoma Centrumban nagy tapasztalat gyűlt össze a bőrt érintő malignus lymphoretikuláris betegségek kivizsgálásában és kezelésében. Összefoglaló közleményünkben az elmúlt hat év Sezary szindómával diagnosztizált betegeinek adatait elemezzük retrospektíven.

Az Autoimmun Bullosus Betegségek Centrumunk munkatársai a dermatitis herpetiformis patogenezisét, patomechanizmusát mutatják be a transzglutamináz enzimcsaláddal kapcsolatos legfrissebb ismereteken keresztül. A cikk kitér a dermatitis herpetiformis klinikumára, diagnosztikájára és terápiájára is. Az Autoimmun Kötőszöveti betegségek munkacsoport közleménye a dermatomyositises betegeink diagnosztikája és kezelése során összegyűlt tapasztalatokat foglalja össze.

A Psoriasis Centrum egyik fő kutatási területe a középsúlyos-súlyos pikkelysömör komorbiditásainak és a modern célzott terápiáknak ezen betegségekre kifejtett hatásának a vizsgálata. Közleményünkben az IL-23/Th-17 tengelynek a kardiometabolikus kórállapotokkal összefüggő folyamatait mutatják be. Az IL-17 gátló terápiák metabolikus, valamint szív- és érrendszerre gyakorolt hatásának nemzetközi irodalmi adatait is áttekintik saját eredményeik bemutatása mellett.

Jelen korunk és a közeli jövő bőrgyógyászatának egyik legnagyobb kihívása a digitalizáció és modern képalkotó technológiák térhódítása. A teledermatológia és a mesterséges intelligencia egyre szélesebb körű alkalmazása a bőrgyógyászati digitalizáció legfontosabb hozományai az elmúlt években. Előbbi a COVID-19 pandémia idején hozzájárult az orvosi ellátás folyamatosságának biztosításához. Mesterséges intelligenciát integrálva már döntéstámogató rendszereként kerülnek bevezetésre. A képalkotó eljárások közül az elmúlt években megjelent új technikák a magas frekvenciájú ultrahang, az optikai koherencia tomográfia és a multispektrális képalkotás. Ezen technikák széleskörű alkalmazása lehet a záloga, hogy a jövőben is a legkorszerűbb ellátást biztosítsuk a páciensek részére.

Remélem, hogy mindennapi munkájukhoz is hasznos áttekintést nyújtunk az egyes témákról és élvezettel fogják forgatni az összeállított közleményeket!

Dr. Holló Péter

IL-23/Th-17 útvonal: egy lehetséges közös nevező a pikkelysömör és kardiometabolikus társbetegségeinek kialakulásában

IL-23/Th-17 pathway: a possible common link between psoriasis and cardiometabolic comorbidities

GALAJDA NOÉMI ÁGNES DR.^{1,2}, PIROS ÉVA ANNA DR.¹, SZALAI KLÁRA DR.¹, LUKÁCS ANDREA DR.¹, HON-BALLA BERNADETT DR.¹, KOLONICS MÁRIA VERONIKA¹, SZABÓ ÁKOS⁴, RENCZ FANNI DR.⁴, BRODSZKY VALENTIN DR.⁴, MIHELLER PÁL DR.³, WIKONKÁL NORBERT DR.^{1,5}, HOLLÓ PÉTER DR.¹

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

Semmelweis Egyetem, Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest²

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest³

Corvinus Egyetem, Egészségpolitika Tanszék, Budapest⁴

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

Mára széleskörben elfogadott a pikkelysömörben kialakuló gyulladási folyamatok szisztémás jellege. A patomechanizmus fő útvonalának gondolt IL-23/Th-17 tengely szerepe a bőr- és ízületi tünetek kialakulásának hátterében ismert, mely immunfolyamatok számos ponton átfednek a kardiometabolikus társbetegségek patogenezisével is. A közép- és súlyos pikkelysömör terápiáinak élvonalába tartozó IL-17 gátló biológiai terápiák a társbetegségekre kifejtett lehetséges hatásuk miatt a kutatások középpontjába kerültek az elmúlt években. Jelen közleményben célunk az IL-23/Th-17 tengely kardiometabolikus kórállapotokkal összefüggő folyamatainak, továbbá az IL-17 gátló terápiák e társbetegségekre gyakorolt hatásának bemutatása nemzetközi, valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján végzett vizsgálatokon keresztül.

Kulcsszavak:

pikkelysömör – Th-17 sejt – interleukin-17 – monoklonális antitestek – metabolikus szindróma – kardiovaszkuláris betegségek

SUMMARY

The systemic nature of the inflammatory processes in psoriasis is now widely accepted. It is known that the IL-23/Th-17 axis plays a pivotal role in the development of skin and joint symptoms, which immune processes overlap with the pathways involved in the pathogenesis of cardiometabolic comorbidities at several points. IL-17 inhibitor biological therapies are frontline treatments for moderate-to-severe psoriasis and have also been the focus of interest in recent years because of their potential effects on comorbidities. In this review we aim to describe the processes of the IL-23/Th-17 axis associated with cardiometabolic pathologies and the effect of IL-17 inhibitors on these comorbidities through international data and studies conducted at the Department of Dermatology, Venereology and Dermatocology, Semmelweis University.

Key words:

psoriasis – Th-17 cell – interleukin-17 – monoclonal antibodies – metabolic syndrome – cardiovascular diseases

A pikkelysömör egy krónikus, kiújulásra hajlamos, immun-mediálta gyulladási megbetegedés, prevalenciája becslések szerint világszerte 2-3%-ra tehető (1).

Az elmúlt években a pikkelysömör patogenezisének és társbetegségeinek kutatásában jelentős eredmények jelentek meg, mely ismeretek hozzájárulnak a hatékony

biológiai terápiák fejlődéséhez is. Bár a pontos patomechanizmus még nem teljesen tisztázott, mára több mint 80 borspecifikus vagy immunfolyamatokkal összefüggő, a betegség kialakulására hajlamosító gén (pl.: PSORS1-9) ismert. (2) A genetikai hajlammal rendelkező egyénnél provokáló környezeti tényezők (pl.: infekció, trauma) ha-

tására krónikus gyulladási folyamatok aktiválódnak, melyeket alapvetően az IL-23/Th-17 (interleukin-23/ $t_{\text{helper}}-17$ sejt) tengely által indukált és fenntartott immunológiai útvonalaknak tartunk (3).

Mára széles körben elfogadott a pikkelysömörben zajló gyulladási folyamatok szisztémás jellege, mely a bőrtünetek mellett számos társbetegség kialakulásához vezethet. A betegek mintegy harmadánál élete során arthritis psoriatica jelentkezik, de az ízületi érintettségén túl ismeretes komorbiditások a gasztrointesztinális megbetegedések, a krónikus vesebetegség, a metabolikus és szív- és érrendszeri társbetegségek, valamint a hangulati zavarok is (4).

A kardiometabolikus megbetegedések kiemelendők a komorbiditások sorából, hiszen nagyszabású epidemiológiai vizsgálatok a psoriasis ezen állapotok rizikófaktoraként azonosították (5). A szív- és érrendszeri rizikót jelentő kóros metabolikus állapotok prevalenciája magasabb pikkelysömörös betegeknél, előfordulásuk a psoriasis súlyosságával is összefüggést mutat (4). A kardiovaszkuláris megbetegedések a psoriasisos betegek vezető halálkai között szerepelnek, a súlyos pikkelysömör jelenléte 6,2%-os abszolút többletkockázatot jelent a 10 éven belül előforduló kardiovaszkuláris események előfordulására (6, 7). Mindezeknek köszönhetően a súlyos psoriasisban érintett betegek várható élettartama akár 5 évvel is rövidebb lehet a betegségben nem érintett populációhoz képest (7). A pikkelysömör és a szív- és érrendszeri, valamint a metabolikus betegségek összefüggéseinek és közös patomechanizmusuknak a megértését az IL-23/Th-17 tengellyel kapcsolatos egyre növekvő ismeretanyag teszi lehetővé (5).

Jelen közleményünkkel célunk a pikkelysömörös betegek kardiometabolikus társbetegségeivel kapcsolatos ismeretek rövid összefoglalása, középpontban az IL-23/Th-17 útvonal ezen kórállapotok kialakulásában betöltött szerepének bemutatásával. Célunk továbbá a tengelyen ható, IL-17 gátló terápiák kardiometabolikus társbetegségekre kifejtett hatásával kapcsolatos, közelmúltban végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek bemutatása.

Az IL-23/Th-17 tengely

A Th-17 sejtek a CD4+ sejt vonalba tartozó effektor T-sejtek, melyek a harmadikként felfedezett alcsoportot alkotják a korábban megismert Th-1 és Th-2 sejtek mellett (8). A pikkelysömör patomechanizmusát korábban az 1-es típusú helper és citotoxikus T-sejtek által mediált folyamatok összességének tartották (9, 10). Ezen elképzelést formálta az IL-23 közel két évtizeddel ezelőtti felfedezése és a p40-alegységnek mint az IL-12 és IL-23 citokinek közös szerkezeti elemének azonosítása (11). Mindezek után az IL-23/Th-17 tengelyről szerzett további ismeretek megváltoztatták a pikkelysömör patogenetikai modelljéről alkotott képet (9).

A genetikai hajlammal rendelkező egyén bőrén környezeti kiváltó tényezők hatására a veleszületett és szerzett immunrendszer is aktiválódik. Az immunsejtek közötti kölcsönhatások kezdeti lépése a keratinocyták általi

antimikrobiális peptidok, citokinek és kemokinek termelése, melyek a neutrofil granulocyták toborzásáért és a bőr rezidens hízósejtjeinek aktiválásáért felelősek. A keratinocyták továbbá saját DNS-fragmentumokat bocsátanak ki, melyek az antimikrobiális peptidokkal (pl.: LL-37) komplexet képezve aktiválják a nyirokcsomókba vándorló dendritikus sejteket (12, 13).

A nyirokcsomókban uralkodó specifikus citokinkörnyezet a naiv T-sejtek már említett alcsoportok szerinti differenciációját, így az adaptív immunválaszok kialakulását teszi lehetővé (14, 15).

Az IL-12 citokinek expressziója a Th1 irányú átalakulást segíti, mely útvonal által indukált gyulladást elősegítő folyamatok központi szerepe egyre inkább háttérbe szorul. Ezt főként állatkísérletes, hisztológiai és genetikai, az IL-12 és IL-23 citokinek közös (p40), illetve egyedi alegységeire irányuló vizsgálatai támasztják alá. Az eredmények azt sugallják, hogy az IL-12-nek tulajdonított gyulladási szerep jelentős része valójában az IL-23 citokin hatásaiból ered (5).

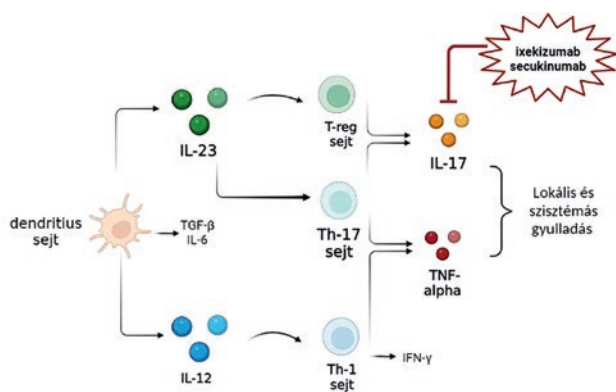
A jelenleg a patomechanizmus középpontjában álló Th-17 sejtek differenciációját kezdetben a TGF- β (transforming growth factor, transzformáló növekedési faktor - β), IL-6, IL-1b citokinek stimulálják, ugyanezen molekulák járulnak hozzá a sejt típusban az IL-23 receptor (IL-23R) expressziójához és kihelyeződéséhez is (16, 17). A dendritikus és antigén prezentáló sejtek által termelt IL-23 kötődve a Th-17-en található receptorához a sejt aktiválásához vezet, valamint támogatja ezen alcsoport terjedését, fennmaradását (18, 19).

Az aktivált Th-17 sejtek elhagyva a nyirokcsomót számos proinflammatorikus molekula kibocsátására képesek, melyek között kiemelt szereppel bír az IL-17 citokincsalád. Ezen molekulacsoport tagjai (IL-17A-F) részt vesznek a bőrben a neutrofil granulocyták toborzásában, az érújdonképződésben és szöveti átalakulásban, a keratinocyták közvetlen aktiválásában és a gyulladási folyamatok fenntartásában is (18, 19). Th-17 által termelt citokinek továbbá az IL-22 és TNF- α (tumor nekrosis faktor- α) is. Előbbinek az IL-17-hez hasonlóan szerepe van a szövet szerkezeti átépülésében, a keratinocyták proliferációjának serkentésében, mennyisége összefüggést mutat a pikkelysömör súlyosságának mértékével is (20, 21). A TNF- α fokozva az IL-23 szintézisét hozzájárul a memória T-sejtek IL-17 és IFN- γ (interferon- γ) termeléséhez, aktiválja a dendritikus sejteket, a gyulladási folyamatok állandósulásához, öngerjesztő körök kialakulásához vezet (17, 18).

A pikkelysömör patomechanizmusának egyszerűsített összefoglalása az 1. ábrán látható.

Az IL-23/Th-17 tengely lehetséges szerepei a kardiometabolikus betegségek kialakulásában

Az ismertetett útvonalon számos gyulladási sejtről és molekuláról tudjuk, hogy részt vesznek mind a pikkelysömör patomechanizmusában, mind az érlemezés kezdeti lépésében és progressziójában. Az IL-23/Th-17 útvonal-



1. ábra

Az IL-23/Th-17 útvonal sematikus összefoglaló ábrája az IL-17 citokint gátló biológiai terápiák feltüntetésével.

Rövidítések:

IL: interleukin; IFN- γ : interferon- γ ; TGF- β : transforming growth factor, transzformáló növekedési faktor - β ;
Th-sejt: helper t-sejt; Treg-sejt: regulátoros t-sejt;
TNF- α : tumor nekrozis factor- α

nak szerepe van az emelkedett oxidatív stressz állapotának és az endothel diszfunkciónak kialakulásában, adhéziós molekulák expressziójának elősegítésében, a fokozott angiogenezisben és hiperkoagulabilitás állapotának kialakulásában is (22, 23).

A részben Th1 sejtek által termelt TNF- α és IFN- γ az atherosclerotikus plakkok növekedéséért, míg a Th17 sejtek által expresszált IL-17 ezek sérülékenységeért, a plakkokon belüli angiogeneziséért és bevérézéséért felelős. A Th-1 és Th-17 sejtek gátolják a szabályozó T-sejtek funkcióját, ezáltal csökken a kardioprotektív profillal rendelkező IL-10 és TGF- β (transzformáló növekedési faktor- β) proteinek szérumban mért szintje (23). Ma már különböző, a pikkelysömörrel és kardiometabolikus betegségekkel is összefüggő genetikai polimorfizmusok ismertek, melyek jelenléte növeli a fő, nemkívánatos kardiovaszkuláris események bekövetkezését kockázatát a pikkelysömörös pácienseknél (24, 25).

A psoriasisban zajló szisztémás gyulladás az oxidatív környezet kialakulásának és fennmaradásának kedvez, így a lipoproteinek oxidált formáinak létrejöttéhez vezet. A kardioprotektív magas denzitású lipoprotein (high-density lipoprotein-HDL) oxidált formája (oxHDL) aterogén tulajdonságú, ahogyan az alacsony denzitású lipoprotein (low-density lipoprotein-LDL) oxidált formája (oxLDL) is. Míg az oxLDL jelentős szerepet játszik az atherosclerotikus plakk képződésben, addig az oxHDL képződése csökkent koleszterin-efflux kapacitásán keresztül az érlemezés progressziójához vezet (26).

Ezen, és további biokémiai és molekuláris folyamatoknak köszönhetően a súlyos psoriasisos betegeknél magasabb kardiometabolikus morbiditási és mortalitási arányok a pikkelysömörben nem érintett páciensekhez képest. Gyakoribb e pácienseknél a metabolikus szindróma, illetve ezen definícióba tartozó kórállapotok, az obezitás,

a magasvérnyomás-betegség, a szérum-lipideltérések és az inzulinrezisztencia állapota is. Mindemellett e társbetegségek nehezen kezelhetősége, a kombinációs gyógyszerhasználat szükségessége is összefügg a pikkelysömör fennállásával, annak súlyosságával (27, 28).

A pikkelysömörös menetelés egy lehetséges koncepció a psoriasisban uralkodó szisztémás gyulladás és az atherosclerosis okozta súlyos, nemkívánatos kardiovaszkuláris események kialakulása között. A krónikus, egész szervezetben fennálló gyulladás inzulin rezisztencia kialakulásához, majd endothelialis diszfunkcióhoz vezet, melyek végső soron atherosclerotikus plakkok fejlődéséhez és következményesen akut szív- és érrendszeri eseményekhez vezethetnek (29).

Az IL-23/Th-17 tengelyt gátló terápiák hatása a kardiometabolikus társbetegségekre

Az IL-17 gátló terápiák a pikkelysömör kezelésében használatos legújabb biológikumok közé tartoznak, melyek alkalmazásával a bőrtünetek igen gyorsan és hatékonyan csökkenthetők. Magyarországon jelenleg alkalmazható hatóanyagok az ixekizumab és secukinumab, melyek az IL-17A citokint gátolják.

A pikkelysömörben, valamint az érlemezésesedés folyamatában is kiemelt jelentőségű IL-17 citokin mediálta hatások gátlásán keresztül e biológiai terápiás csoportnak jótevény hatása lehet a kardiometabolikus társbetegségekre. Ezt támasztják alá az IL-17 gyulladásgátló biológikumokkal kapcsolatban közelmúltban megjelent tanulmányok is.

A nemzetközi irodalmat áttekintve, az IL-17 gátló biológikumok kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatását különböző képalkotó eszközökkel, főként ultrahanggal, valamint a szív koszorúereinek CT-angiográfiás felvételével vizsgálták.

Jelentős eredmények születtek a secukinumabot placeboval összehasonlító CARIMA-tanulmányból. 52 héten keresztül vizsgálták ultrahanggal az arteria brachialisok áramlás-mediált dilatációját (flow-mediated dilatation, FMD), mely érték az endothel diszfunkciót és a tüneteket még nem okozó atherosclerost jól jelző paraméter. Becslések szerint az FMD-ben bekövetkezett 1%-os javulás 13%-kal csökkenti a szív- és érrendszeri események rizikóját. Az 52. hétre az emelt dózisu (300 mg) secukinumabmal kezelt páciensek FMD-értéke jelentősen, mintegy 2%-kal nőtt, azaz javult (30).

Az IL-17 gátló terápiák koszorúerek állapotára kifejtett hatását vizsgálta és hasonlította össze TNF- α és IL-12/23 gátló biológiai, valamint lokális és fényterápiákkal kezelt pácienseknél *Elnabawi, Y.A. és mtsai.* két tanulmányban (31, 32). A vizsgálatok során koronária CT-angiográfiát végeztek középsúlyos-súlyos pikkelysömörös pácienseknél a terápiák kezdete előtt, valamint egy évvel később. Az egyik vizsgálatban az érfal gyulladásának egyik jelzőértékét, az érkörüli zsírcsökkenési indexet (fat attenuation index, FAI) mérték, mely szignifikánsan csökkent a biológiai terápiával kezelt páciensekben egy év elteltével szemben a biológiai terápiában nem részesülő betegcsoporttal (31).

A másik tanulmányban a terápiák kalcifikált plakkterherre gyakorolt hatását vizsgálták. A biológiai terápiákkal kezelt páciensek esetében 6%-kal csökkent a nem-kalcifikált plakkterher, valamint összehasonlítva a három (IL-17, TNF- α és IL-12/23 gátló) biológiai terápiás csoportot, a legnagyobb mértékű, 12%-os javulást az IL-17 gátló terápia érte el (32).

Egy további vizsgálatban a secukinumab, valamint cyclosporin és methotrexát szisztémás terápiák szívizomra és oxidatív stresszre kifejtett hatását követték egy éven át. Az ultrahang és laborvizsgálatokra a terápia bevezetése előtt, a kezelés kezdete után 4, illetve 12 hónappal került sor. Az egyéves kontrollvizsgálaton az IL-17 gátló érte el a legnagyobb mértékű javulást a különböző balkamra-funkcióra utaló paraméterekben. A vizsgálatban alkalmazott terápiák közül csak az IL-17 gátló terápia csökkentette az oxidatív stressz markereinek (malondialdehid, protein carbonyl) szintjét (33).

Ixekizumab, illetve secukinumab terápiákkal olvaszthatók a nemzetközi irodalomban metabolikus szindróma klinikai és laborparamétereinek vizsgálatával kapcsolatos tanulmányok is.

Az UNCOVER fázis-III klinikai vizsgálatokban a páciensek randomizált módon ixekizumab vagy placebo terápiában részesültek. A 60 héten keresztül végzett vizsgálati időben mérték a különböző szérumszinteket, glükózt, magas szenzitivitású C-reaktív proteint (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), valamint figyelemmel kísérték a testsúly és vérnyomás változásait. Az ixekizumab hatása összességében semlegesnek mutatkozott: sem a lipidértékekben, sem a vérnyomásban bekövetkezett változásokban nem volt jelentős eltérés a placeboval kezelt páciensekhez képest. A hs-CRP szintje csökkent a vizsgálat 12. hetére az ixekizumabbal kezelt betegekben, ez az alacsony szint a 60. hétig fennmaradt (34).

Két, a közelmúltban közlésre került vizsgálat eredményei emelhetők ki secukinumab és a metabolikus társbetegségek összefüggésében. Az egyik vizsgálat 99 páciens bevonásával, retrospektív módon készült. A 24 hetes vizsgálati idő alatt a gyulladást jelző magas szenzitivitású C-reaktív protein (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) csökkent, azonban a testtömeg és a testtömeg-index (BMI), valamint a szérumszintje is szignifikánsan emelkedett a secukinumabbal kezelt betegek esetében. A másik tanulmányban három, 52 héten keresztül végzett randomizált-kontrollált vizsgálat összesített analíziseit végezték el, melybe összesen 3010 páciens került bevonásra. Az előbb bemutatott vizsgálat eredményeivel szemben a BMI-érték szignifikánsan csökkent az 52. hétre a secukinumabbal kezelt betegcsoportban, ahogyan csökkent a hs-CRP szintje is. Míg e vizsgálatban a glükóz, májenzim-, valamint lipidértékekben változás nem mutatkozott, addig a húgysav-szint jelentősen csökkent secukinumab terápia hatására (35).

Az IL-17 gátló terápiák pontos hatásai a kardiometabolikus állapotra mindeddig nem teljesen ismertek, csupán a nagyszámú populáció bevonásával készült klinikai fázisvizsgálatok szolgálnak adatokkal biztonságosságuk

tekintetében. Az egyre inkább ismert közös gyulladásoz út vonalak létezése azonban felveti, hogy az IL-23/Th-17 út vonalon ható biológikumoknak jótékony hatása lehet a metabolikus, valamint szív- és érrendszeri társbetegségek terhének csökkentésére, a betegségek progressziójának befolyásolására, esetlegesen a súlyos kardiiovaszkuláris események bekövetkeztének elkerülésére. A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a közelmúltban végzett vizsgálatok is ezen kérdés megválaszolását tűzték ki célul, melyek eredményeit kívánjuk összefoglalni a következőkben.

IL-17 gátló terápiák kardiometabolikus hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensekben

A 2019-2022 között végzett kutatások célja az IL-17 gátló (ixekizumab, secukinumab) biológiai terápiában részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek kardiometabolikus állapotának felmérése és az alkalmazott biológikumok e társbetegségekre gyakorolt hatásának vizsgálata volt.

A vizsgálatokba összesen 35 fő, 18 év feletti, súlyos (PASI \geq 10, DLQI \geq 10) pikkelysömörös, klinikánkon gondozott páciens konzekutív módon került bevonásra etikai engedély birtokában. Az IL-17 gátló biológiai terápia kezdete és a megelőző szisztémás terápia befejezése között átlagosan 3 hónap telt el, így lehetséges volt a korábbi terápiák megfelelő eliminációja, esetleges hatásaik kiküszöbölése. A páciensek társbetegségeikre irányuló gyógyszeres kezelése a kutatás kezdete előtt legalább egy évvel korábban beállításra került, mely a betegek életmódjával együtt a vizsgálatok teljes ideje alatt változatlan maradt.

IL-17 gátló terápia hatása a bőrtünetekre és az életminőségre (36)

A vizsgálatok során alapvető cél volt az IL-17 gátló terápiák életminőségre, valamint a pikkelysömörös bőrtünetekre kifejtett hatásának nyomonkövetése is.

A gyulladásgátló terápiák hatékonyságát a következő, bőrgyógyászatban használatos súlyosságbecslő skálák alkalmazásával monitorozuk: a Pikkelysömörös Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area Severity Index, PASI), Bőrgyógyászati Életminőségi Index (Dermatology Life Quality of Index, DLQI), EuroQol – vizuális analóg skála (EuroQol Visual Analogue Scale-EQ VAS).

A fél éven át tartó IL-17 gátló kezelés során a pikkelysömörös bőrtünetek, valamint az életminőség szignifikáns javulása mutatkozott. A PASI medián értéke a kezdeti 18-ról 0-ra, a DLQI medián értéke 17-ről 0-ra csökkent, míg az EQ VAS medián értéke 60-ról 90-re nőtt (p minden esetben <0,001).

A bőrtünetek javulását a kutatásban részt vevő egyik páciensről készült felvételekkel kívánjuk bemutatni, melyek a 2. (a) és (b) ábrán láthatók. A képek a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának saját képanyagából származnak.



2. a, b ábra

Az (a) ábrán a vizsgálatban szereplő férfi páciens kiterjedt bőrtünetei láthatók az IL-17 gátló terápia indítását megelőzően (PASI=46,2). A (b) felvétel a terápia alkalmazásának 3. hónapjában készült, (PASI=0).(36)

Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata a laboratóriumi paraméterekre és a testösszetételre (37)

Az IL-17 gátló terápia kezdete előtt és fél évvel később a gyulladásos, illetve metabolikus laborparaméterek megállapítására és összehasonlítására került sor. A vizsgált szérumban metabolikus paraméterei az éhomi vércukor, összkoleszterin, HDL-, valamint LDL-koleszterin, triglicerid, májenzimek (GOT, GPT, GGT), C-reaktív protein (CRP) és süllyedés voltak. A diabetes mellitus diagnózisával rendelkező páciensek esetében a hemoglobin A1c% (HgbA1c%) szintje is meghatározásra került.

A laborvizsgálatokon túl a testsúly és testösszetétel felmérése is a kutatások tárgyát képezték. Ezen alkalmak során a következő tápláltsági állapotot, valamint a test kompartmentjeinek megoszlását mutató paraméterek kerültek meghatározásra: testsúly, testtömeg-index (BMI), zsírmassza, testzsír tömeg, testzsír százalék, vázizom tömeg, teljes test víztér, extracelluláris víztér, intracelluláris víztér, fehérje tartalom, ásványi anyag tartalom, teljes test sejt-tömeg, csont ásványi anyag tartalom, zsigeri zsír terület, fázsízsúly értékek. A testösszetétel-analízis vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján a bioimpedancia elvén alapuló InBody 770 készülék alkalmazásával végezték el. A vérvételre és a testösszetétel-vizsgálatokra

is az IL-17 gátló terápia kezdetét megelőzően, illetve 6 hónappal később, a vizsgálatokat megelőző 8 órás éhezést követően került sor.

A 6. hónapban végzett kontrollvizsgálat eredményeit összevetve a kiindulási paraméterekkel, a CRP és süllyedés szérumszintjének medián értékei is szignifikáns javulást mutattak (CRP: 6,60 mg/L vs. 4,00 mg/L; vérsüllyedés: 17,00 mm/h vs. 7,00 mm/h, $p < 0,05$). A szérumban metabolikus paraméterei közül nem szignifikánsan, de javult az éhomi vércukor, valamint az összkoleszterin, a triglicerid és GGT szintek is, míg a transzamináz értékek (GOT és GPT) nem változtak a 6 hónapos követési idő alatt. Javulást láttunk továbbá a szérumban lipidértékeinek változásában: a kardioprotektív HDL-koleszterin szint nőtt, míg az érlemező LDL-koleszterin csökkent, a változások mindkét esetben szignifikánsak voltak ($p < 0,05$). A HgbA1c% szintje nőtt, mely felvetette a páciensek esetében a megfelelő antidiabetikus diéta alkalmazásának hiányát.

A vizsgált 35 páciens közül mindössze 3 fő esetében volt a testtömeg-index (BMI) értéke normáltartományban. 32 páciens túlsúlyos ($BMI > 25,0 \text{ kg/m}^2$) volt, akik közül 21 beteg felelt meg az obezitás definíciójának ($BMI > 30,0 \text{ kg/m}^2$). Az összes páciens tekintve a kiindulási BMI medián értéke $32,80 (27,14\text{--}37,97) \text{ kg/m}^2$ volt, mely érték szintén az obezitás BMI-tartományába illeszkedik (38).

A 6 hónapos IL-17 gátló terápiát követően a bioimpedancián alapuló analízis során a vizsgált testösszetétel-

paraméterekben nem mutatkozott szignifikáns eltérés a kiindulási értékekhez képest. A vizsgálat során az alábbi paraméterek medián értékében nem szignifikáns csökkenés jelentkezett: testsúly, testzsír százalék, zsigeri zsír terület, teljes test sejt tömeg, zsírintes testtömeg. A teljes test-, valamint az extracelluláris víz tömegéből és a testmagasságból származtatott hányados, a fázis szög és teljes body score paraméterek median értéke változatlan maradt.

Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek arteriás intima-media vastagságára (39)

Az IL-17 gátló terápia artériás érfalra gyakorolt hatásának vizsgálatához longitudinális, nagyfelbontású, B-módú ultrahang elvégzésére került sor a biológikum kezdetét megelőzően, illetve fél évvel később. Az érfal intima-media vastagságának (intima-media thickness, IMT) meghatározására az arteria carotis communis, brachialis, illetve femoralis communis mindkét oldali, azonos magasságokban történő vizsgálatával került sor. A maximális IMT-értékek rögzítése mellett az egyes artériákban látható plakkok mennyisége és mérete is rögzítésre került. Definíció szerint a plakk olyan fokális elváltozás, mely legalább 0,5 mm-rel türemkedik be az érlumenbe és/vagy mérete legalább 50%-kal meghaladja az azzal határos IMT értéket, és/vagy az $IMT > 1,5$ mm. A detektált plakkok minőségileg két, a hangárnyékot adó kalcifikált, illetve a hangárnyékot nem képező, nem-kalcifikált csoportokba kerültek. A plakkok méretét minden alkalommal a legnagyobb tünő keresztmetszeti területet kijelölve az ultrahang saját szoftverre számította ki. A felvételeket Dr. Szalai Klára, klinikánk röntgen és ultrahang szakorvosa készítette.

Az ultrahang vizsgálatra a testösszetétel-vizsgálatokhoz hasonlóan két időpontban (0. és 24. hét), 31 páciens esetében került sor. Az eltérő elemszámok (35 vs. 31) magyarázata részben a COVID-19 pandémia következtében kialakult helyzet és a kutatómunka szüneteltetése,

valamint részben a pikkelysömör szív- és érrendszeri terhe okozta halálozás; egy páciens a kutatás ideje alatt szívinfarktusból hunyt el.

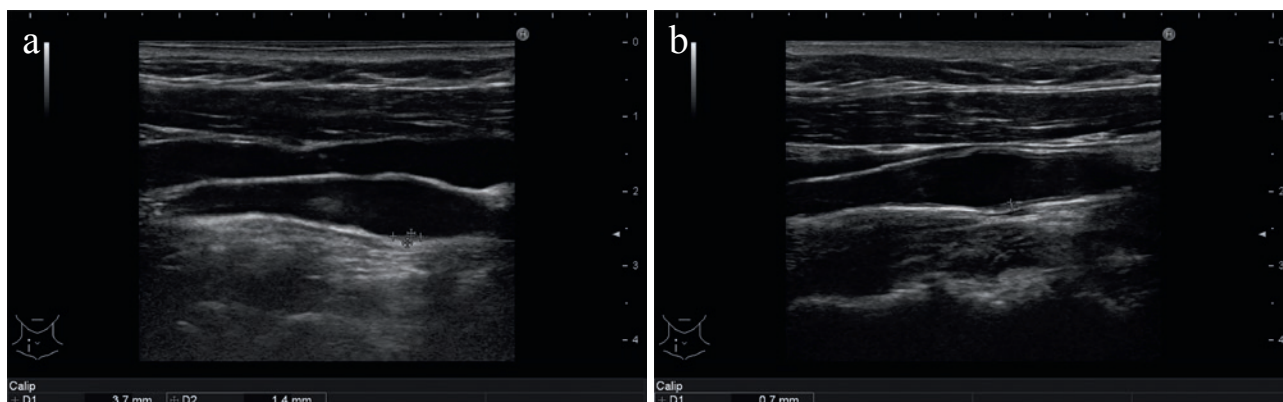
22 betegnél (71%) a kiindulási IMT-érték az arteria carotis communisokban (cIMT) emelkedettnek mutatkozott korra illesztett nem-pikkelysömörös egyénekhez képest. (40) Nem-kalcifikált plakk az arteria carotis communisban 13 páciensnél, míg a femoralis communis artériák esetében 2 páciensnél mutatkozott. Kalcifikált plakkok az arteria carotis communisban 7 páciensnél fordultak elő, továbbá ezen pácienseknél 2 fő esetében az arteria femoralisban is meszes plakkokat detektáltunk.

6 hónapos IL-17 gátló kezelés hatására az összes vizsgált érszakaszon szignifikánsan ($p < 0,001$) javultak az intima-media vastagságának mediánértékei, továbbá nem szignifikánsan, de a nem-kalcifikált plakkok összesített területe is csökkent. A kalcifikált plakkok területe változatlan maradt.

A 3. (a) és (b) ábrán a vizsgálatban szereplő egyik páciens jobb arteria carotis communis ugyanazon szakaszáról készült felvételek láthatók a terápia előtt, valamint 6 hónappal később.

Összefoglalás

Az IL-23/Th-17 útvonalról mint a pikkelysömör és kardiometabolikus társbetegségek lehetséges közös patogenezisét háttéréről egyre gyarapodó ismerettel rendelkezünk. Ennek köszönhetően a fő immunfolyamatok gátlásában részt vevő biológiai terápia a szisztémás gyulladás okozta társbetegségek kialakulásában és progressziójában feltételezett befolyásoló szerepe is egyre inkább megalapozott. Klinikánkon IL-17 gátló biológikumokkal végzett kutatásaink során a bőrtünetek, valamint az életminőség kifejezett javulása volt megfigyelhető, valamint a szisztémás gyulladás hatékony gátlásnak tulajdonítható az artériák falvastagságának mérései során az IMT-értékekben mutatkozott jelentős javulás. Míg a testösszetételben változást nem tapasztaltunk, addig a gyulladásos és metabolikus laborparaméterek javuló tendenciát mutattak a terápia fél éves alkalmazását



3. a, b ábra

A jobb arteria carotis communisban látható nem-kalcifikált plakk az IL-17 gátló terápia előtt (a) és 6 hónappal később (b). A kiindulási plakk mérete ultrahanggal nem mérhető szint alá csökkent, így az intima-media vastagság (IMT) került meghatározásra. (Kiindulási plakk-terület: $3,7 \text{ mm}^2$; helyén a 6 hónapos kontroll IMT-érték: $0,7 \text{ mm}$) (39)

követő kontrollvizsgálatokon. Eredményeink a nemzetközi irodalommal együtt azt sugallják, hogy az IL-23/Th-17 tengelyen ható terápiák jótékony hatást gyakorolhatnak a kardiometabolikus társbetegségekre, azonban további, nagy elemszámú tanulmányok szükségesek ennek bizonyítására. Összefoglaló közleményünk a súlyos pikkelysömörös páciensek kardiometabolikus társbetegségeinek követésére, multi-, és interdiszciplináris ellátásuk szükségességére hívja fel a bőrgyógyász szakorvos figyelmét.

IRODALOM

1. Poor A.K., Sardy M., Gulacsi L. és mtsai.: Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary. *Orv Hetil.* (2018) *159(21)*, 837-846. doi: 10.1556/650.2018.31061
2. Ogawa K., Okada Y.: The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci.* (2020) *99(1)*, 2-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.05.008.
3. Armstrong A.W., Read C.: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *Jama.* (2020) *323(19)*, 1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006
4. Takeshita J., Grewal S., Van Voorhees A.S. és mtsai.: Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* (2017) *76(3)*, 377-390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
5. Egeberg A., Gisondi P., Mrowietz U. és mtsai.: The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34(8)*, 1695-1706. doi: 10.1111/jdv.16273
6. Salahadeen E., Torp-Pedersen C., Ahlehoff O. és mtsai.: Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29(5)*, 1002-1005. doi: 10.1111/jdv.12523
7. Mehta N.N., Yu Y., Troxel A.B. és mtsai.: Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* (2011) *124(8)*, 775. e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.028
8. Dong C.: Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol.* (2006) *6(4)*, 329-333. doi: 10.1038/nri1807
9. Boehncke W.H.: Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am.* (2015) *41(4)*, 665-675. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.013
10. Austin L.M., Ozawa M., Krueger J.G. és mtsai.: The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol.* (1999) *113(5)*, 752-759. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00749.x
11. Oppmann B., Lesley R., Hunte B. és mtsai.: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* (2000) *13(5)*, 715-725. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00070-4
12. Prinz I., Sandrock I., Mrowietz U.: Interleukin-17 cytokines: Effectors and targets in psoriasis-A breakthrough in understanding and treatment. *J Exp Med.* (2020) *217(1)*. doi: 10.1084/jem.20191397
13. Ganguly D., Chamilos G., Facchinetti V. és mtsai.: Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* (2009) *206(9)*, 1983-1994. doi: 10.1084/jem.20090480
14. Aggarwal S., Ghilardi N., Gurney A.L. és mtsai.: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* (2003) *278(3)*, 1910-1914. doi: 10.1074/jbc.M207577200
15. Bettelli E., Carrier Y., Oukka M. és mtsai.: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* (2006) *441(7090)*, 235-238. doi: 10.1038/nature04753
16. Wilson N.J., Boniface K., Mattson J.D. és mtsai.: Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* (2007) *8(9)*, 950-957. doi: 10.1038/ni1497
17. McGeachy M.J., Cua D.J.: The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies. *Semin Immunol.* (2007) *19(6)*, 372-376. doi: 10.1016/j.smim.2007.10.012
18. Puig L.: The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* (2017) *13(6)*, 525-534. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292137
19. Tousssirot E.: The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets.* (2012) *11(2)*, 159-168. doi: 10.2174/187152812800392805
20. Liang S.C., Tan X.Y., Collins M. és mtsai.: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* (2006) *203(10)*, 2271-2279. doi: 10.1084/jem.20061308
21. Ekman A.K., Bivik Eding C., Enerbäck C. és mtsai.: IL-17 and IL-22 Promote Keratinocyte Stemness in the Germinative Compartment in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(7)*, 1564-1573. e8. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.014
22. Caiazza G., Fabbrocini G., Balato N. és mtsai.: Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol.* (2018) *9*, 1668. doi: 10.3389/fimmu.2018.01668
23. Egeberg A., Gisondi P., Mrowietz U. és mtsai.: The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020). doi: 10.1111/jdv.16273
24. Zhang M., Cai Z.R., Guo Z. és mtsai.: Functional polymorphisms in interleukin-23 receptor and susceptibility to coronary artery disease. *DNA Cell Biol.* (2014) *33(12)*, 891-897. doi: 10.1089/dna.2014.2573
25. Choudhary S., Patel R., Thomas G. és mtsai.: Psoriasis and cardiovascular disorders: association or epiphenomenon? Meta-analysis of observational studies. *3 Biotech.* (2020) *10(3)*, 104. doi: 10.1007/s13205-020-2089-6
26. Siddiqi H.K., Ridker P.M.: Psoriasis and Atherosclerosis. *Circ Res.* (2018) *123(11)*, 1183-1184. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.314073
27. Masson W., Lobo M., Molinero G.: Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther.* (2020) *37(5)*, 2017-2033. doi: 10.1007/s12325-020-01346-6
28. Armstrong A.W., Lin S.W., Chin D.L. és mtsai.: Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PloS one.* (2011) *6(3)*, e18227. doi: 10.1371/journal.pone.0018227
29. Boehncke W.H., Boehncke S., Kirby B. és mtsai.: The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Experimental dermatology.* (2011) *20(4)*, 303-307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x
30. von Stebut E., Reich K., Körber A. és mtsai.: Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(5)*, 1054-1062. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.042
31. Elnabawi Y.A., Oikonomou E.K., Aksentijevich M. és mtsai.: Association of Biologic Therapy With Coronary Inflammation in Patients With Psoriasis as Assessed by Perivascular Fat Attenuation Index. *JAMA cardiology.* (2019) *4(9)*, 885-891. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2589
32. Elnabawi Y.A., Dey A.K., Belur A.D. és mtsai.: Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovascular research.* (2019) *115(4)*, 721-728. doi: 10.1093/cvr/cvz009
33. Makavos G., Ikonomidis I., Loukeri E. és mtsai.: Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vas-

- cular Function in Psoriasis. *The Canadian journal of cardiology*. (2020) *36(1)*, 100-111. doi: 10.1016/j.cjca.2019.06.021
34. Egeberg A., Wu J.J., Zhao F. és mtsai.: Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*. (2018) *79(1)*, 104-109. e8. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.074
35. Gerdes S., Pinter A., Reinhardt M. és mtsai.: Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) *34(3)*, 533-541. doi: 10.1111/jdv.16004
36. Piros É.A.: Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatása súlyos pikkelysömörös páciensek kardiometabolikus állapotára. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2022. doi: – (PhD értekezések 2703.)
37. Piros É.A., Szabó Á., Miheller P. és mtsai.: Anti-Interleukin-17 Therapy of Severe Psoriatic Patients Results in an Improvement of Serum Lipid and Inflammatory Parameters' Levels, but Has No Effect on Body Composition Parameters. *Life (Basel)*. (2021) *11(6)*. doi: 10.3390/life11060535
38. Cederholm T., Barazzoni R., Bischoff S.C. és mtsai.: ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. (2017) *36(1)*, 49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
39. Piros É.A., Szabó Á., Galajda N. és mtsai.: Impact of Interleukin-17 Inhibitor Therapy on Arterial Intima-media Thickness among Severe Psoriatic Patients. *Life (Basel)*. (2021) *11(9)*. doi: 10.3390/life11090919
40. Lim T.K., Lim E., Senior R. és mtsai.: Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. (2008) *21(2)*, 112-116. doi: 10.1016/j.echo.2007.05.002

Érkezett: 202.12.17.

Közlésre elfogadva: 2023.01.09.

Hazai Hírek

A 2021. évi MOTESZ díjat *Prof. Dr. Kemény Lajos* a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika igazgatója, tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA levelező tagja vette át.

Dr. Marschalkó Márta a Semmelweis Egyetem emeritus professzora, kiemelkedő munkásságának elismeréseként MOTESZ díszoklevélben részesült.

A díjátadás 2022. december 13-án a MOTESZ székházban történt.

A díjakhoz sok szeretettel gratulál a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztőbizottsága

Digitalizáció és modern képalkotó technológiák a bőrgyógyászatban

Digitalisation and modern imaging technologies in dermatology

JOBÁGY ANTAL DR.^{1*}, VARGA NOÉMI NÓRA^{1*},
HAMILTON-MEIKLE PHYLLIDA KERSTIN¹, LŐRINCZ KENDE DR.¹,
MEZNERICS FANNI DR.¹, BLÁGA KINCSŐ DR.¹, POÓR ADRIENN DR.¹,
MEDVECZ MÁRTA DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹,
WIKONKÁL NORBERT DR.^{1,2}, KISS NORBERT DR.^{1#}, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.^{1#}
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani
és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Észak-Pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A teledermatológia a bőrgyógyászati digitalizáció egyik legfontosabb hozománya és a COVID-19 pandémia idején hozzájárult az orvosi ellátás folyamatosságának biztosításához. Mesterséges intelligenciával való kombinálása jelentősen segítheti az orvosi döntéshozatalt. A képalkotó eljárások közül a legszélesebb körben elterjedt a dermoszkópia, melynek hatékonysága mesterséges intelligenciával kombinálva jelentősen fokozható. Az elmúlt években megjelent új technikák a magas frekvenciájú ultrahang, az optikai koherencia tomográfia vagy a multispektrális képalkotás. Ezeket ma még a bőrgyógyászati kutatásokban alkalmazzuk, de előreláthatólag fokozatosan a betegellátás részévé fognak válni. A digitális technológiák és az újszerű képalkotó eljárások ismerete nélkülözhetetlen a modern bőrgyógyász számára. A jövőben feltételezhetően a korszerű és optimalizált betegellátásnak az alapvető részei lesznek.

Kulcsszavak:

digitalizáció – teledermatológia – mesterséges intelligencia – döntéstámogató rendszer – képalkotás – magas frekvenciájú ultrahang – multispektrális képalkotás

SUMMARY

Teledermatology is one of the most important developments of digitalisation in dermatology. It has helped to ensure continuity of care during the COVID-19 pandemic. The combination of teledermatology with artificial intelligence can significantly improve medical decision-making. Among imaging modalities, dermoscopy is the most widely used, and its effectiveness can be significantly enhanced when combined with artificial intelligence. Novel techniques that have emerged in recent years include high-frequency ultrasound, optical coherence tomography or multispectral imaging. These are currently used in dermatological research but are expected to gradually become part of daily patient care. The knowledge of digital technologies and new imaging techniques is essential for the modern dermatologist. In the future, it is expected to be an essential part of modern and optimised patient care.

Key words:

digitalisation – teledermatology – artificial intelligence – decision support system – imaging – high-frequency ultrasound – multispectral imaging

A digitalizáció jelentősége a bőrgyógyászatban folyamatosan növekszik akár a teledermatológia, akár a modern képalkotó technológiák egyre szélesebb körű elterjedését, a mindennapi gyakorlatban való használatát nézzük. A mesterséges intelligencia (artificial intelligence, AI) szintén egyre fontosabb szerepet tölt be a bőrgyógyászati kutatásokban, elsődlegesen az előbb említett újszerű tech-

nológiák még hatékonyabb felhasználásában, illetve az orvosi döntéshozatal támogatásában.

A teledermatológia alkalmazása már rövid távon is számos problémát lehet képes orvosolni, mint a bőrgyógyászati ellátáshoz való hozzáférés lehetőségének kibővítése, a várólisták lerövidítése vagy az orvos- és asszisztensi munkaerőhiány kiküszöbölése. Hosszabb távon minden-

napi gyakorlatba való implementálása pedig egyaránt cél-szerű és egyszersmind elkerülhetetlen.

Teledermatológia

A teledermatológia (távörvgyógyászat) elektronikus úton történő kommunikációt foglal magában, amely során az egészségügyi szakellátás a betegek személyes jelenléte nélkül történik (1). A digitális képalkotó eszközök és az internet hozzáférhetőség fejlődésének köszönhetően a telekommunikációs technológiák egyre nagyobb szerephez jutnak a bőrgyógyászati betegellátásban (2). Napjainkban a különféle okostelefonok, tabletek és digitális fényképezőgépek használata már széles körben elterjedt, így bárki képes lehet nagy felbontású képek készítésére (3). Mindazonáltal a teledermatológiai rendszerek térhódításában nagy jelentőséget tulajdonítanak a COVID-19 pandémia kitörésének, amely következtében törvénybe lépő járványügyi intézkedések felhívták a figyelmet az online térben történő betegellátás hasznosságára (4, 5). Kutatócsoportunk, hazánkban és Közép-Európában elsőként, szintén a COVID-19 járvány során vezette be az országos lefedettséget biztosító teledermatológiai ellátást, mely nagy esetszám ellátását biztosította, és hozzájárult az onkodermatológiai szűrővizsgálatok fenntartásához a járvány alatt is (5). Egyes Nyugat-Európai országokban és az Amerikai Egyesült Államokban irányelveket határoztak meg, azzal kapcsolatban, hogy megfelelő technikai háttér biztosítása mellett milyen betegségek láthatók el teledermatológiai szolgáltatás keretein belül (6, 7). Információközlés szempontjából a teledermatológiai ellátásnak három formája ismert (8). A szinkron forma magába foglalja a beteg és a bőrgyógyász közvetlen konzultációját élő videó hívás keretein belül (9). Ez a forma főként a már korábban diagnosztizált, krónikus betegek ellátásában terjedt el. Ide tartozik többek között az egyes autoimmun és ritka genetikai bőrbetegségek, valamint az áttétes bőrdaganattal kezelt betegek utánkövetése is (10). Aszinkron, vagy más szóval „*store-and-forward*” teledermatológia ellátás során digitális kép formájában kerülnek referálásra a különféle bőrtünetek (11). A képek mellett általában biztosított az anamnesztikus adatok rövid ismertetése, míg más alkalmazások célzott kérdésekkel igyekeznek javítani a diagnosztikus hatékonyságon (12). Az aszinkron forma lehetőséget nyújthat akár egyes kórképek diagnosztizálására és ellátására is, minimalizálva ezzel a járóbeteg forgalmat (13, 14). Ilyen kórkép lehet többek között az acne, rosacea, valamint bizonyos fertőzőes bőrbetegségek (14). Bizonyos egészségügyi ellátórendszerek ehhez olyan felhőszolgáltatások létrehozásával járulnak hozzá, amelyek lehetővé teszik elektronikus vények felírását a betegek részére (15). Mindazonáltal az aszinkron forma alkalmas az esetek triázsolására, amely értelmében a sürgős ellátást igénylő betegségek időben felismerésre kerülnek és azonnali személyes vizsgálatra irányíthatók (16). Egyes országokban a teledermatológiai konzultáció indirekt formában biztosított, amely során társszakmák egészségügyi dolgozói referálják az eseteket (17). Ezzel szemben különféle

állami- és magánegészségügyi szolgáltatások keretein belül egyre nagyobb teret hódítanak mobiltelefonos alkalmazások és online platformok, amelyek lehetővé teszik, hogy a betegek saját maguk jelentkezzenek (direkt forma) online konzultációra (17, 18). Mindez lehetővé teszi továbbá mozgáskorlátozott és a vidéki területeken élő személyek vizsgálatát is, akik hozzáférése a bőrgyógyászati ellátáshoz limitált (19). Ezenkívül a teledermatológia betegellátás oktatási célokra is felhasználható. Így az orvostanhallgatók és rezidensek is a bőrgyógyászati kórképek széles spektrumával ismerkedhetnek meg (20).

A teledermatológia rendszerek alkalmazásának legnagyobb kihívásai közé tartoznak az anyagi terhek és a különféle technológiai akadályok (21). A fejlett képalkotó eszközök ellenére a digitális képek minősége részben felhasználó függő, amely nagyobb variabilitást mutathat, amennyiben a páciens vagy a páciens hozzátartozója készíti a képet és nem egy szakképzett személy (22, 23). A diagnosztikus pontosságot jelentősen befolyásolja továbbá a leletező orvos kompetenciája és rutinja (24). A bőrdaganatok diagnosztikájában előnyös lehet továbbá dermatoszkópos képek készítése, amely jelentősen növeli a teledermatológiai diagnózis pontosságát, ezt teledermatoszkópiának nevezzük (25, 26). A dermatoszkópok alkalmazásáról a modern képalkotó technológiák részeként az alábbiakban lesz szó részletesen. Azonban kiemelendő, hogy a dermatoszkópok magas költsége miatt a legtöbb országban kizárólag egészségügyi ellátóhelyeken történő indirekt konzultáció keretein belül valósulhat meg teledermatoszkópia (27).

Mesterséges intelligencia (AI)

Az ellátás hatékonyságának növelése és a bőrgyógyászok tehermentesítése céljából egyre nagyobb figyelem irányul mesterséges intelligencián alapuló döntéstámogató rendszerek integrálására különféle teledermatológiai platformokba (28). Legnagyobb számban idáig jó és rosszindulatú bőrelváltozások elkülönítésére alkalmas mobiltelefonos alkalmazások fejlesztése kapcsán került sor a mesterséges intelligencia alkalmazására (29). Azonban az AI nem csak a bőrdaganatok felismerésében, hanem az általános bőrgyógyászati kórképek diagnosztizálásában is kiválóan teljesíthet, és jelentős segítséget nyújthat a teledermatológia betegellátás során.

Ezt támasztja alá egy jelenleg is folyó kutatásunk, melyben a teledermatológia és az AI kombinálásával egy a diagnózis felállításában nagy segítséget jelentő, pontos és jól használható döntéstámogató rendszer került alkalmazásra. A rendszer segítségével eddig több mint 18 ezer eset került ellátásra, ahol a rendszer döntéstámogató funkciója mind az onkodermatológiai, mind az általános bőrgyógyászati kórképek esetében jó hatékonyságot mutatott. A rendszer összesen több mint 130 féle diagnózis esetében bizonyult használhatónak. A rendszer segítségével az egyes esetek ellátására fordított átlagos idő jelentősen lerövidült, óránként akár 40-60 eset ellátása is lehetségessé vált. Ezen rendszer további fejlesztésével a jövőben lehet-

ségessé válhat, hogy az AI már nemcsak a diagnózis felállításában, hanem a terápiás döntéshozatalban, valamint a személyes vizsgálat szükségességének megítélésében is segítséget nyújthat a bőrgyógyászok részére. Az AI szerepének előbbiek szerinti változása valószínűleg a közeli, legkésőbb a közép-távoli jövőben be fog következni (30). A távoli vagy még optimálisabb esetben a közép-távoli jövőt tekintve pedig az AI alapú ellátás alkalmassá válhat az önálló diagnózis alkotásra, terápia választásra, azaz az orvostól független betegellátásra, ahol a bőrgyógyász főként az AI döntésének jóváhagyásáért, kontrolljáért lesz felelős.

Modern képalkotó technológiák

A modern képalkotó eljárások számos újszerű technológiát foglalnak magukba, melyek közül, van ami már évtizedek óta része a bőrgyógyászati ellátásnak, de folyamatos fejlődésen megy keresztül. Más eljárások viszont csak néhány éve, vagy még kevesebb ideje jelentek meg a bőrgyógyászati kutatásokban és a mindennapi betegellátásban való elterjedésük még a következő években várható. A dermatoszkópia egyszerűen a hagyományos és a modern bőrgyógyászati része is, melynek ismerete, és mindennapi használata alapvető a bőrgyógyászban.

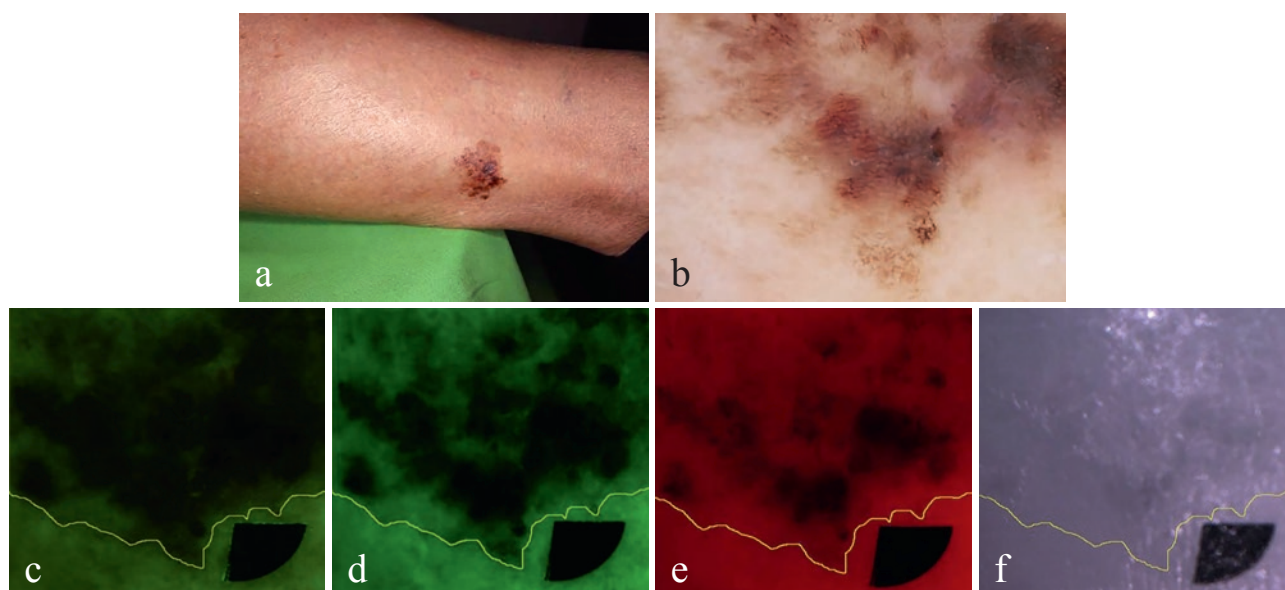
Dermatoszkópia

A dermatoszkóp lehetővé teszi a finom bőrfelszíni és felszín alatti struktúrák vizsgálatát, így jól használható eszköz nemcsak a melanocytar és nem-melanocytar léziók, hanem a gyulladáso és egyéb eredetű bőrbetegségek diagnosztikájában egyaránt. A videodermatoszkópok beépített kamerával és szoftverrel rendelkeznek a képek rögzítésére, tárolására és elemzésére, valamint akár 400-szo-

ros nagyítást is lehetővé tesznek. A nagyobb nagyítás alkalmazásával további morfológiai jellemzők, akár egyes sejtek is elkülöníthetők lehetnek. A felvételek tárolásával lehetséges az egyes léziók időbeli összehasonlítása és követése is (31). A dermatoszkópos képadatbázison alapuló mesterséges intelligencia (artificial intelligence, AI) algoritmusok bevezetése segíthet dermatoszkópos mintázatok azonosításában és a pontosabb diagnózisalkotásban (32). A 3D teljes test fotózással a teljes bőrfelület gyorsan leképezhető és egy integrált szoftverrel a megfelelő dermatoszkópos képek hozzárendelhetők az egyes elváltozásokhoz. Az utánkövetések alkalmával készített képek egymás mellett összehasonlíthatók, megkönnyítve ezzel a változások monitorozását (33).

Multispektrális képalkotás

A multispektrális képalkotás (multispectral imaging, MSI) egy új, a bőrgyógyászban is potenciálisan alkalmazható technika. A MSI különböző, főként a látható és az infravörös tartományba eső megvilágítást (400-970 nm) használ a képalkotáshoz, ahol a fényforrást általában LED-ek biztosítják. A MSI során ugyanazon bőrfelületről különböző hullámhosszúságú fények alkalmazásával képsorozatot készítenek (*1. ábra*) (34). A MSI a bőr endogén és exogén fluorofórait használja a felvételek elkészítéséhez. Az elasztin, a keratin, a NADH, a hemoglobin és a melanin a bőr legfontosabb fluorofórai, melyek energiát nyelnek el a fénysugárzásból, gerjesztődnek, ezután pedig egy alacsonyabb energiájú foton kibocsátásával kerülnek alap energiaszintre, tehát fluoreszkálnak (32). Ezen képalkotás legfőbb előnye más diagnosztikus eljárásokkal szemben a költséghatékonyság és a könnyű hozzáférhetőség, akár okostelefonok kamerájára illesztett eszközökkel is végezhető (35). A technika alkalmazható a rosszindulatú



1. a, b, c, d, e, f ábra

Melanoma malignum vizsgálata multispektrális képalkotással.

A: klinikai fénykép, a lézióra irányuló fekete nyílak a képalkotást segítik. B: dermatoszkópos kép. C-F: MSI során az egyes csatornák képei C: 405 nm; D: 525 nm; E: 660 nm; F: 940 nm. A szerzők saját felvétele.

bőrtumorok jóindulatú bőrelváltozásoktól való elkülönítésében az elkészített képek átlagos autofluoreszcencia (AF) intenzitása alapján (36). Kutatócsoportunk nagy esetszámon alkalmazta a technikát a melanoma malignum és a seborrheas keratosis elkülönítésére, valamint új MSI-alapú algoritmust fejlesztett ki a melanoma Breslow-féle tumorvastagságának preoperatív becslésére (37, 38). Elsőként alkalmaztuk az MSI-t pseudoxanthoma elasticum és a keratinopáthiás ichthyosis vizsgálatára (39, 40).

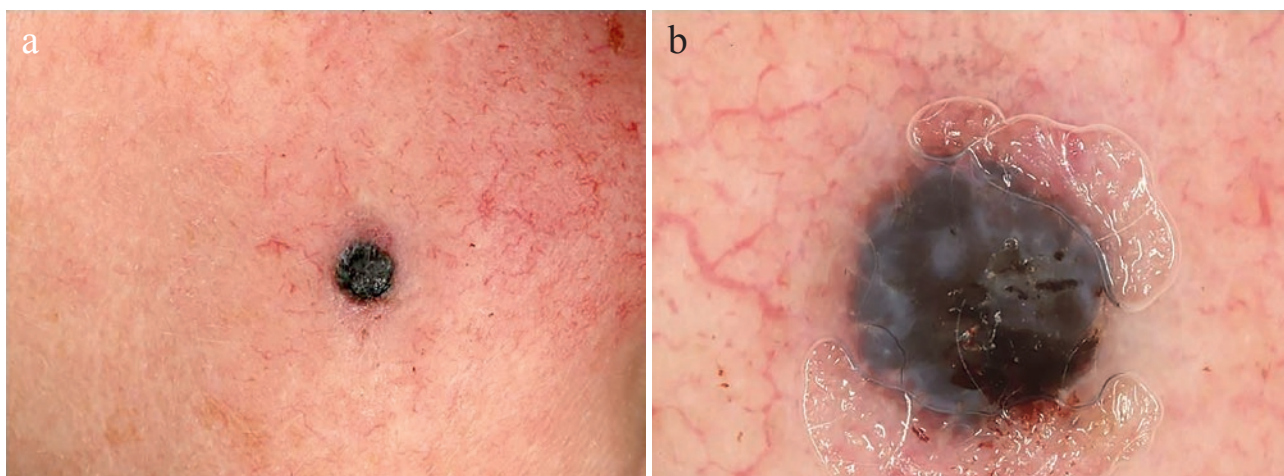
Magas frekvenciájú ultrahang

A magas frekvenciájú ultrahang (high frequency ultrasound, HFUS) behatolási mélysége (6-7 mm) lehetővé

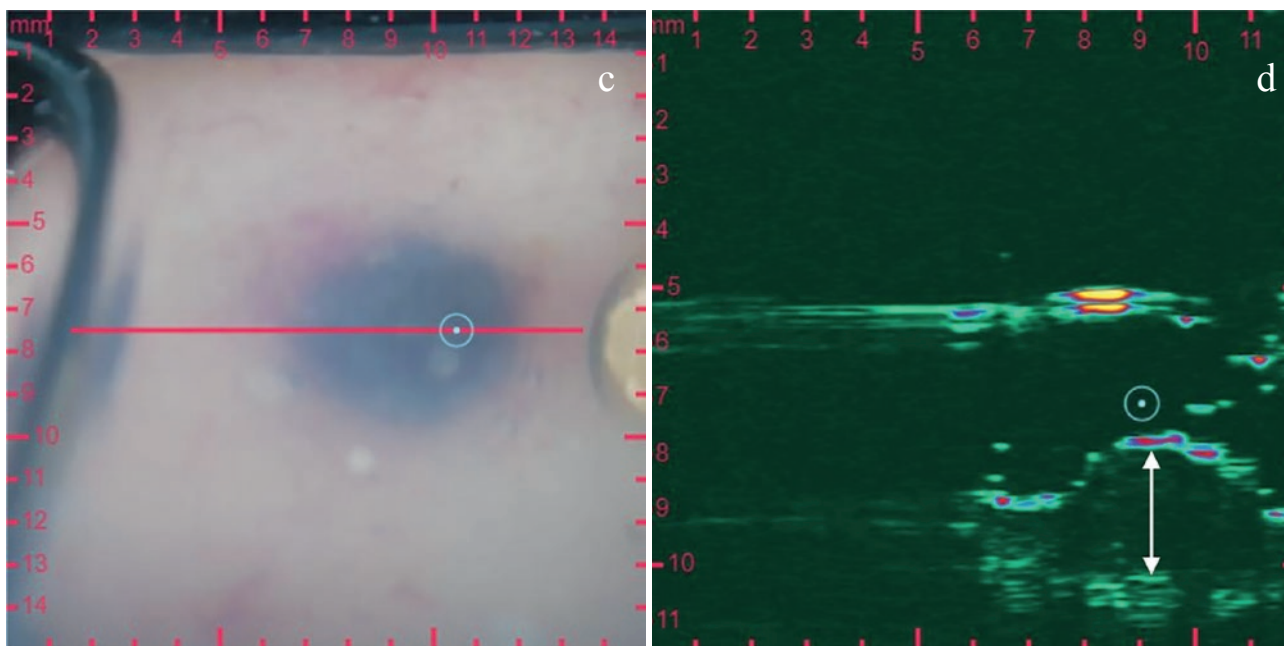
teszi a mélyebb rétegek vizsgálatát (41). Legfontosabb felhasználási területe a bőrdaganatok diagnosztikája, a tumorhatárok és a tumormélység meghatározása, a daganatok kiújulásának és a terápiás beavatkozások hatékonyságának a nyomon követése. A melanoma esetében a leghatékonyabban az 1 mm alatti és az 1 mm feletti Breslow-féle tumorvastagság elkülönítésére, továbbá a szatellita, illetve in tranzit metasztázisok kimutatásában használható (32).

Új fejlesztésként olyan portábilis HFUS eszköz is elérhetővé vált, amely az optikai és az ultrahang képalkotást kombinálja (Dermus SkinScanner, Dermus Kft., Budapest, Magyarország). A készülék tartalmaz egy optikai képalkotó modult, amely segíti az UH-kép pozicionálását, ez-

Klinikai manifesztáció



Dermus SkinScanner



2. a, b, c, d ábra

Melanoma malignum vizsgálata optikailag irányított HFUS képalkotással (Dermus SkinScanner, Dermus Kft., Budapest).

A: Noduláris melanoma (NM), Breslow-féle tumorvastagság: 2,18 mm, pT3b, Clark III, klinikai kép;

B: dermoszkópos kép; C: optikai kép; D: magas frekvenciájú ultrahanggal készült kép 2,32 mm-esnek mért mélységgel (fehér nyíl). A szerzők saját felvétele.

által könnyebbé és reprodukálhatóvá téve a képkalkotást. A HFUS képeken a bőr keresztmetszeti képét látjuk (az optikai képen piros vonallal jelölve a keresztmetszeti síkot), az epidermis echodús vonalként, a dermis echodús sávként, a subcután zsírszövet pedig echoszegény sávként jelenik meg. A melanoma hypoechogén elváltozásként jelenik meg az epidermis és a dermis hyperechogén környezetében (2. ábra) (42). A basalioma szintén hypoechogén összefüggő területként ábrázolódik, azonban jobban körülhatárolt, mint a melanoma és gyakran hyperechogén pontokat is tartalmaz (41). Az ultrahang hátránya azonban, hogy a képkalkotás minősége nagyban függ a kezelő jártasságától.

Reflektancia konfokális mikroszkópia

Az *in vivo* reflektancia konfokális mikroszkópia (reflectance confocal microscopy, RCM) egy új elterjedőben lévő képkalkotó technika, amelyet főleg a dermatoonkológia területén használnak ígéretes eredményekkel. A RCM vizsgálat során a minta egy kis háromdimenziós részletét világítják meg egy diódalézerből származó közel-infravörös fény segítségével, és a képkalkotáshoz a szövetek közötti optikai reflexiók különbségeket használja fel. Alkalmazható melanoma malignum diagnózisára, valamint azonosíthatók a basaliomát és a spinaliomát jellemző morfológiai eltérések. A technikai fejlesztések a mikroszkópfej mozgási tartományának javítását, a mozgás okozta artefaktumok csökkentését és a képkalkotás sebességének növelését célozzák (32). A RCM költségigénye magas, használatuk speciális képzettséget igényel, és elérhetőségük általában csak nagy bőronkológiai központokra korlátozódik (43).

Optikai koherencia tomográfia

Az optikai koherencia tomográfiát (optical coherence tomography, OCT) a bőrgyógyászat számos területén sikeresen alkalmazzák, így a melanoma és a nem-melanoma típusú bőrtumorok diagnosztikájára, a tumorhatárok meghatározására, továbbá gyulladásozós bőrbetegségek aktivitásának követésére és a fény okozta öregedés vizsgálatára (44). Sorra jelennek meg a módszer új technikai fejlesztései, így a dinamikus OCT (D-OCT) az erek 3D leképezésére (45), a magas felbontású OCT (high definition OCT, HD-OCT), amellyel már sejtszintű struktúrák is azonosíthatók (46), valamint a polarizáció-szenzitív OCT (PS-OCT), amely alkalmas a fibrosissal járó bőrbetegségek vizsgálatára (47). A line-field konfokális OCT (line-field confocal OCT, LC-OCT) a legújabb innovatív OCT eszköz, amely jobb szöveti felbontással rendelkezik, mint a hagyományos OCT készülékek, és nagyobb behatolási mélységgel, mint az RCM. Az RCM-hez hasonlóan az LC-OCT is lehetővé teszi a valós idejű 3D képkalkotást. Az LC-OCT jól alkalmazható különböző eredetű bőrelváltozások vizsgálatára, mivel egyesíti az RCM és az OCT jellemzőit (48).

Összefoglalás

A digitalizáció és a képkalkotás modern technológiai jelenleg a bőrgyógyászati kutatások kiemelt témái, és a mindennapi betegellátás részévé fognak válni a közeli jö-

vőben. Ezek ismerete nélkül már nem képzelhető a modern bőrgyógyászat. A digitális technológiák és az újszerű képkalkotó eljárások széleskörű alkalmazása lehet a záloga, hogy a jövőben is a legkorszerűbb ellátást biztosítsuk a páciensek részére.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a NKFI FK_19-131916 azonosítószámú „Új nem-invazív optikai képkalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. A Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-4-II-SE-13 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült (KN).

IRODALOM

1. Lee J. J., English J. C., 3rd: Teledermatology: A Review and Update. *Am J Clin Dermatol.* (2018) 19(2), 253-260, 10.1007/s40257-017-0317-6
2. Pasquali P., Sonthalia S., Moreno-Ramirez D. és mtsai.: Teledermatology and its Current Perspective. *Indian Dermatol Online J.* (2020) 11(1), 12-20, 10.4103/idoj.IDOJ_241_19
3. Peracca S. B., Fonseca A., Hines A. és mtsai.: Implementation of Mobile Teledermatology: Challenges and Opportunities. *Telemed J E Health.* (2021) 27(12), 1416-1422, 10.1089/tmj.2020.0500
4. Dovigi E., Lee I., Tejasvi T.: Evaluation of Teledermatology Practice Guidelines and Recommendations for Improvement. *Telemed J E Health.* (2022) 28(1), 115-120, 10.1089/tmj.2021.0011
5. Jobbágy A., Kiss N., Meznerics F. A. és mtsai.: Emergency Use and Efficacy of an Asynchronous Teledermatology System as a Novel Tool for Early Diagnosis of Skin Cancer during the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19(5), 10.3390/ijerph19052699
6. Cartron A. M., Aldana P. C., Khachemoune A.: Pediatric teledermatology: A review of the literature. *Pediatr Dermatol.* (2021) 38(1), 39-44, 10.1111/pde.14479
7. Abbott L. M., Miller R., Janda M. és mtsai.: Practice guidelines for teledermatology in Australia. *Australas J Dermatol.* (2020) 61(3), e293-e302, 10.1111/ajd.13301
8. Ridard E., Secember H., Carvalho-Lallement P. és mtsai.: [Indicators in teledermatology: A literature review]. *Ann Dermatol Venereol.* (2020) 147(10), 602-617, 10.1016/j.annder.2020.01.024
9. Coates S. J., Kvedar J., Granstein R. D.: Teledermatology: from historical perspective to emerging techniques of the modern era: part II: Emerging technologies in teledermatology, limitations and future directions. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 72(4), 577-586; quiz 587-578, 10.1016/j.jaad.2014.08.014
10. Kazi R., Evankovich M. R., Liu R. és mtsai.: Utilization of Asynchronous and Synchronous Teledermatology in a Large Health Care System During the COVID-19 Pandemic. *Telemed J E Health.* (2021) 27(7), 771-777, 10.1089/tmj.2020.0299
11. Sharma P., Nguyen B. M., Yang F. C.: A patient-centric cost analysis of store-and-forward teledermatology. *Int J Dermatol.* (2020) 59(2), e43-e45, 10.1111/ijd.14653
12. Jariwala N. N., Snider C. K., Mehta S. J. és mtsai.: Prospective Implementation of a Consultative Store-and-Forward Teledermatology Model at a Single Urban Academic Health System with Real Cost Data Subanalysis. *Telemed J E Health.* (2021) 27(9), 989-996, 10.1089/tmj.2020.0248
13. Pasadyn S. R., McAfee J. L., Vij A. és mtsai.: Store-and-forward teledermatology impact on diagnosis, treatment and dermatology referrals: Comparison between practice settings. *J Telemed Telecare.* (2022) 28(3), 177-181, 10.1177/1357633x20925269
14. Lee K. J., Finnane A., Soyer H. P.: Recent trends in teledermatology and teledermoscopy. *Dermatol Pract Concept.* (2018) 8(3), 214-223, 10.5826/dpc.0803a13

15. Elmas Ö F, Demirbaş A, Atasoy M. és mtsai.: Teledermatology during COVID-19 pandemic: Ethical and legal considerations about the principles of treatment prescription and privacy. *Dermatol Ther.* (2020) 33(4), e13781, 10.1111/dth.13781
16. Eminović N., Witkamp L., Ravelli A. C. és mtsai.: Potential effect of patient-assisted teledermatology on outpatient referral rates. *J Telemed Telecare.* (2003) 9(6), 321-327, 10.1258/135763303771005216
17. Barbieri J. S., Nelson C. A., James W. D. és mtsai.: The reliability of teledermatology to triage inpatient dermatology consultations. *JAMA Dermatol.* (2014) 150(4), 419-424, 10.1001/jama-dermatol.2013.9517
18. Were M. C., Savai S., Mokaya B. és mtsai.: mUzima Mobile Electronic Health Record (EHR) System: Development and Implementation at Scale. *J Med Internet Res.* (2021) 23(12), e26381, 10.2196/26381
19. Ahuja S., Briggs S. M., Collier S. M.: Teledermatology in Rural, Underserved, and Isolated Environments: A Review. *Curr Dermatol Rep.* (2022) 11(4), 328-335, 10.1007/s13671-022-00377-2
20. Glines K. R., Haidari W., Ramani L. és mtsai.: Digital future of dermatology. *Dermatol Online J.* (2020) 26(10),
21. Dovigi E., Kwok E. Y. L., English J. C., 3rd: A Framework-Driven Systematic Review of the Barriers and Facilitators to Teledermatology Implementation. *Curr Dermatol Rep.* (2020) 9(4), 353-361, 10.1007/s13671-020-00323-0
22. Boyce Z., Gilmore S., Xu C. és mtsai.: The remote assessment of melanocytic skin lesions: a viable alternative to face-to-face consultation. *Dermatology.* (2011) 223(3), 244-250, 10.1159/000333363
23. Hubiche T., Valério L., Boralevi F. és mtsai.: Visualization of Patients' Skin Lesions on Their Smartphones: A New Step During Dermatology Visits. *JAMA Dermatol.* (2016) 152(1), 95-97, 10.1001/jamadermatol.2015.2977
24. Jiang S. W., Flynn M. S., Kwock J. T. és mtsai.: Store-and-Forward Images in Teledermatology: Narrative Literature Review. *JMIR Dermatol.* (2022) 5(3), e37517, 10.2196/37517
25. Uppal S. K., Beer J., Hadelor E. és mtsai.: The clinical utility of teledermoscopy in the era of telemedicine. *Dermatol Ther.* (2021) 34(2), e14766, 10.1111/dth.14766
26. Cantisani C., Ambrosio L., Cucchi C. és mtsai.: Melanoma Detection by Non-Specialists: An Untapped Potential for Triage? *Diagnostics (Basel).* (2022) 12(11), 10.3390/diagnostics12112821
27. Horsham C., Snoswell C., Vagenas D. és mtsai.: Is Teledermoscopy Ready to Replace Face-to-Face Examinations for the Early Detection of Skin Cancer? Consumer Views, Technology Acceptance, and Satisfaction with Care. *Dermatology.* (2020) 236(2), 90-96, 10.1159/000506154
28. Young A. T., Xiong M., Pfau J. és mtsai.: Artificial Intelligence in Dermatology: A Primer. *J Invest Dermatol.* (2020) 140(8), 1504-1512, 10.1016/j.jid.2020.02.026
29. Sangers T. E., Nijsten T., Wakkee M.: Mobile health skin cancer risk assessment campaign using artificial intelligence on a population-wide scale: a retrospective cohort analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(11), e772-e774, 10.1111/jdv.17442
30. Mahmood F., Bendayan S., Ghazawi F. M. és mtsai.: Editorial: The Emerging Role of Artificial Intelligence in Dermatology. *Front Med (Lausanne).* (2021) 8, 751649, 10.3389/fmed.2021.751649
31. Dusi D., Rossi R., Simonacci M. és mtsai.: Image Gallery: the new age of dermoscopy: optical super-high magnification. *British Journal of Dermatology.* (2018) 178(5), e330-e330, <https://doi.org/10.1111/bjd.16495>
32. Jartarkar S. R., Patil A., Wollina U. és mtsai.: New diagnostic and imaging technologies in dermatology. *J Cosmet Dermatol.* (2021) 20(12), 3782-3787, 10.1111/jocd.14499
33. Hornung A., Steeb T., Wesselý A. és mtsai.: The Value of Total Body Photography for the Early Detection of Melanoma: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* (2021) 18(4), 10.3390/ijerph18041726
34. Kuzmina I., Diebele I., Jakovels D. és mtsai.: Towards noncontact skin melanoma selection by multispectral imaging analysis. *Journal of Biomedical Optics.* (2011) 16(6), 060502,
35. Kuzmina I., Lacis M., Spigulis J. és mtsai.: Study of smartphone suitability for mapping of skin chromophores. *Journal of Biomedical Optics.* (2015) 20(9), 090503,
36. Lihachev A., Lihacova I., Plorina E. V. és mtsai.: Differentiation of seborrheic keratosis from basal cell carcinoma, nevi and melanoma by RGB autofluorescence imaging. *Biomedical Optics Express.* (2018) 9(4), 1852-1858,
37. Bozsányi S., Farkas K., Bánvölgyi A. és mtsai.: Quantitative Multispectral Imaging Differentiates Melanoma from Seborrheic Keratosis. *Diagnostics (Basel).* (2021) 11(8), 10.3390/diagnostics11081315
38. Bozsányi S., Varga N. N., Farkas K. és mtsai.: Multispectral Imaging Algorithm Predicts Breslow Thickness of Melanoma. *J Clin Med.* (2021) 11(1), 10.3390/jcm11010189
39. Farkas K., Bozsányi S., Plázár D. és mtsai.: Autofluorescence Imaging of the Skin Is an Objective Non-Invasive Technique for Diagnosing Pseudoxanthoma Elasticum. *Diagnostics.* (2021) 11(2), 260,
40. Anker P., Fésűs L., Kiss N. és mtsai.: Visualization of Keratin with Diffuse Reflectance and Autofluorescence Imaging and Nonlinear Optical Microscopy in a Rare Keratinopathic Ichthyosis. *Sensors.* (2021) 21(4), 1105,
41. Levy J., Barrett D. L., Harris N. és mtsai.: High-frequency ultrasound in clinical dermatology: a review. *Ultrasound J.* (2021) 13(1), 24, 10.1186/s13089-021-00222-w
42. Csányi G., Gergely L. H., Kiss N. és mtsai.: Preliminary Clinical Experience with a Novel Optical-Ultrasound Imaging Device on Various Skin Lesions. *Diagnostics (Basel).* (2022) 12(1), 10.3390/diagnostics12010204
43. Kuzmina I., Diebele I., Spigulis J. és mtsai.: Contact and contactless diffuse reflectance spectroscopy: potential for recovery monitoring of vascular lesions after intense pulsed light treatment. *Journal of Biomedical Optics.* (2011) 16(4), 040505,
44. Schneider S. L., Kohli I., Hamzavi I. H. és mtsai.: Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations. *Journal of the American Academy of Dermatology.* (2018), 10.1016/j.jaad.2018.11.043
45. Schuh S., Holmes J., Ulrich M. és mtsai.: Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2017) 7, 187-202, 10.1007/s13555-017-0175-4
46. Boone M. A. L. M., Suppa M., Dhaenens F. és mtsai.: In vivo assessment of optical properties of melanocytic skin lesions and differentiation of melanoma from non-malignant lesions by high-definition optical coherence tomography. *Archives of Dermatological Research Archiv für Dermatologische Forschung.* (2016) 308, 7-20, 10.1007/s00403-015-1608-5
47. Babalola O., Mamalis A., Lev-Tov H. és mtsai.: Optical coherence tomography (OCT) of collagen in normal skin and skin fibrosis. *Archives of Dermatological Research Archiv für Dermatologische Forschung.* (2014) 306, 1-9, 10.1007/s00403-013-1417-7
48. Schuh S., Ruini C., Sattler E. és mtsai.: [Confocal line-field OCT]. *Hautarzt.* (2021) 72(12), 1039-1047, 10.1007/s00105-021-04900-7

Érkezett: 2023.01.10.

Közlésre elfogadva: 2023.01.17.

100 éves az epicutan tesztelés Magyarországon A 7. napos értékelés jelentősége: metodikai ajánlás megerősítése 15 éves adataink tükrében

The 100-year history of the pach test in Hungary Importance of the 7th day assessment: confirmation of methodological recommendation in light of 15 years of data

PÓNYAI GYÖRGYI DR., NÉMETH DOMINIK DR., NÉMETH ILONA, KOVÁCS ANIKÓ DR.,
GERGELY LÁSZLÓ HUNOR DR., MÉSZÁROS MIRTILL, TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az epicutan (EC) teszt a kontakt szenzibilizáció kimutatásának standard diagnosztikai eljárása, mellyel korai és késői túlérzékenység is igazolható. Metodikája, valamint a tesztelt allergén sorok a XX.-XXI században folyamatos fejlődés, változás eredményeként alakultak ki. A tesztpanel bővülése napjainkban is tart. Az EC próba során standard mennyiségű és koncentrációjú allergéneket viszünk fel a betegek tünetmentes hátbőrére, majd meghatározott időközönként értékeljük a kialakult bőrjelenségeket. A leolvasás a 20-60. percben, majd 48 órás expozíciót követően a 48, 72, 96 órában és a 7. napon történik. Magyarországon 100 éve használjuk az EC tesztet. A 7. napos leolvasás 2008 óta javasolt, klinikánk Allergológiai Munkacsoportja 2007 óta alkalmazza. Számos gyakori, fontos allergén csupán a 7. napra jelez először pozitívítást, így a leolvasás hiányában a reakciók jelentős része nem kerül detektálásra.

Saját, 15 évet felölelő (2007-2021) vizsgálatunkban 5790 tesztelt betegből 624-nél (betegek 10,7%-a), 3338 pozitív reakcióból 729-nél (reakciók 21,8%-a) jelentkező először csak a 7. napra szenzibilizációt jelző pozitívítás a standard környezeti EC panelben. A leggyakoribb ilyen allergéncsoportok a fémek, higanyvegyületek, konzerválószeresek, illatanyagok–növényi összetevők és a gyógyszerek –lokál terapeutikumok voltak. Az egyes allergének közül a nikkelt (11,4%) volt a leggyakoribb, az illatok közül a fakátrány (3,7%), a konzerválószeresek közül a Kathon CG® (4,0%), a gyógyszerek–lokál terapeutikumok körében pedig a neomycin szulfát (5,2%). Adataink megerősítik a hazánkban 2008-ban megfogalmazott metodikai ajánlást, mely szerint az EC teszt értékelése a 7. napig szükséges.

Kulcsszavak:

magyar metodikai ajánlás – epicutan teszt –
7. napos értékelés – kontakt allergia
– környezeti standard sor

SUMMARY

Patch test (PT) is the standard diagnostic tool verifying contact hypersensitivity (CH). Not only delayed but also immediate-type reactions can be detected. The methodology, and the tested allergens were formed as a result of continuous development and change in the 20th and 21st centuries to the present days. During PT, standard amount and concentrations of allergens are applied to the asymptomatic back of the patients. The provoked skin reactions are evaluated at specific intervals: the first reading is performed in 20-60. minutes, and after 48 hours of allergen exposure (occlusion), it occurs at 48, 72, 96 hours and on the 7th day. In Hungary, we have been using the PT for 100 years. The 7th day evaluation was recommended in 2008, and has been used by the Allergology Workgroup of our clinic since 2007. Many important allergens can give CH reactions only on the 7th day, so without this reading, a significant number of the reactions would not be detected.

During our 15-year study period (2007-2021), in 624 patients out of 5790 tested population (10.7% of patients), and in 729 out of the total 3338 positive reactions (21.8% of reactions) were registered only on the 7th day in the environmental standard series. The most common allergen-groups were metals, mercury derivatives, preservatives, fragrances – plant components and drugs – local therapeutics. Regarding the individual allergen ranking, nickel (11.4%) was the most common. Among fragrances wood tar (3.7%), from preservatives Kathon CG® (4.0%), and among drugs – local therapeutics neomycin sulfate (5.2%) can be mentioned. Our data confirm and justify the methodological recommendation formulated in Hungary in 2008: the evaluation of the PT is necessary until the 7th day.

Key words:

Hungarian methodological recommendation
– patch test – 7th day evaluation – contact
allergy – environmental baseline series

Az EC teszt a kontakt szenzibilizáció kimutatásának standard, nemzetközileg szabályozott módszere, melyet elsősorban allergiás kontakt dermatitis gyanúja esetén alkalmazunk a kiváltó allergén azonosítására. Emellett, másodlagos szenzibilizáció felderítésére tesztelhetünk rosacea, perioralis dermatitis, psoriasis, atópiás dermatitis, stasis dermatitis, ulcus cruris eseteiben, köbnerezhető bőrbetegségeknél, illetve bizonyos lokalizációkat érintő (arc, szemkörnyék, kezek, anogenitális régió) tünetek esetén is.

Az EC próba során meghatározott koncentrációjú allergének különböző vivőanyagokban kerülnek felhelyezésre a betegek tünet- és lokáalterápia-mentes hátbőrre, meghatározott leolvasási idővel értékelve. Az EC tesztek fontosságát bizonyítja egy 2016-ban publikált felmérés, mely szerint Európában, az átlagos populációt tekintve, minden negyedik ember (27%) legalább egy környezeti kontakt allergénnel szenzibilizálódott. Egy 2019-es meta-analízis szerint az átlagos populációban a kontakt allergia gyakorisága Európában 19,5%, Észak-Amerikában 20,6%, Ázsiában 20,6%, összesítve pedig 20,1%-ra tehető. (1, 2). A kialakult túlérzékenység egy életre szóló állapot, mely az érintettek életvitelét, mindennapjait, privát és munkahelyi környezetét is befolyásolja, valamint jelentős egészségügyi és gazdasági következménnyel is jár.

Az EC tesztek standard metodikájának kidolgozása, illetve a próba során vizsgált allergének kiválasztása a XX.-XXI. század folyamán a bőrgyógyász-allergológusok és epidemiológusok munkájának eredménye. Az allergén-tesztsorok összeállítása nagy körültekintést igényel. Figyelembe kell venni az adott kor aktuális ipari környezetét, divatirányzatait, a kozmetikai, munkahelyi, szabadidős és medikális expozíciókat.

A tesztsorok összetétele folyamatosan változik. Egyes allergének széles rétegek számára elérhetővé válva, jelentős allergenitásuk miatt hamar a rutin tesztsor részévé válnak, mások csak később, vagy csak speciális panelekbe kerülnek be. A tartósan alacsony szenzibilizációs rátát produkáló, vagy kivonásuk, betiltásuk miatt ritkává váló allergének kikerülnek a sorokból, és újabbaknak adják át a helyüket (3-5).

Az allergének évenkénti szenzibilizációs gyakoriságainak monitorizálása révén – mely bőrgyógyász-allergológusok, illetve meghatározott nemzeti és európai szervezetek feladata – jellemző és aktuális képet kaphatunk az egyes kontakt allergének szenzibilizációs tulajdonságairól. Ezen adatok alapján mérlegelhető a tesztsorok összetételének változtatása (4, 6-9).

A mindennapi tesztelési gyakorlatban legtöbbször a környezeti standard rutin EC sor kerül alkalmazásra. Magyarországon az első széleskörű, országos felhasználásra ajánlott bővebb standard panelt az 1970-es években Budapesten az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet (OBNI) Allergológiai Laboratóriumában állították össze és 21 allergént tartalmazott. Az OBNI megszűnését követően a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriuma folytatta az EC tesztelést, allergének epidemiológiai bevizsgálását, panelbe történő illesztését. Napjainkra a standard sor tagjainak száma már több mint

duplájára nőtt. Munkacsoportunk a nemzetközi felmérések eredményei alapján ajánlott, különféle tesztsorokba javasolt új allergének hazai bevizsgálását, beemelését is folyamatosan végzi, valamint monitorozza a már a panelekben lévők jellemzőinek változását.

Az EC teszt értékelése a korai reakciók megfigyelésével kezdődik, egy héten keresztül zajlik, majd a vizsgálat a 7. napon zárul. A 7. napos leolvasás a nemzetközi metodikai javaslatokkal összhangban, Magyarországon 2008-ban került ajánlásra, majd bevezetésre (10-17).

Anyag és módszer

A betegek EC tesztelésére 2007–2021 között, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratórium és Szakambulanciáján került sor a környezeti standard sorral. E sorozat allergénjei a *European Baseline Series* mindenkor ajánlásainak megfelelően bővültek a fenti 15 éves periódus alatt.

A vizsgálat során a Brial allergEAZE GmbH (Németország, Greven) által előállított allergének kerültek felhelyezésre Curatest (Lohmann & Rauscher International GmbH Co, KG 56579 Rengsdorf, Németország) atraumatikus tesztappasszal a betegek tünetmentes hátbőrre. Az allergének a formaldehid, a propilén-glikol, a Kathon CG® és a metilizothiazolinon (MI) kivételével (melyek víz-fázisban kerültek felhasználásra) vazelinben oldottak. A teszt értékelése a mindenkor aktuális nemzetközi metodikai előírásoknak megfelelően történt, 48 órás okklúzióval, a 20-40-60. percen, a 48, 72, 96 órában, valamint 2007-től kezdve a 7. napon is (17).

Jelen munkánk során a 2007-2021-es periódusban, az esetek döntő többségében alkalmazott panelünkkel, a *környezeti standard sorral* tesztelt betegeknél *kizárólag azokat a pozitív reakciókat összesítettük, amelyek a 7. napon jelentkeztek elsőként*. Felmértük a leggyakoribb allergének rangsorát, valamint az egyes csoportokon (fémek, illatanyagok-növényi összetevők, konzerválószerke, gyógyszerek- lokál terapeutikumok) belüli megoszlást is. Regisztráltuk a poliszenzibilizáció arányát is a betegpopulációnkban.

Eredmények

1. Elsőként a 7. napra pozitívítást adó környezeti kontakt allergének

A 15 éves vizsgálati periódusban 5790 tesztelt betegből 624-nél (betegek 10,7%-a), 3338 pozitív reakcióból 729-nél (reakciók 21,8%-a) regisztráltunk elsőként a 7. napra megjelenő szenzibilizációt jelző pozitívítást valamely kontakt allergénre. A leggyakoribb ilyen reakciót adó allergén a nikkel (11,4%) volt, melyet a Hg(II)-amidoklorid (7,0%), a kobalt-klorid (6,6%), a thiomersal (6,2%), a parafenilén-diamin (PPD) (5,6%), a kálium-dikromát (króm) (5,5%), a neomycin-szulfát (5,2%), a higany-klorid (5,1%), a Kathon CG® (4,0%) és a fakátrány (3,7%) követett. A panelben hét olyan allergén volt, melyre nem jelentkezett elsőként 7. napos pozitívítás, de ezek mindegyikét csak az utóbbi években emeltük be a sorba, tehát

hosszabb nyomon követés mellett ezeknél sem kizárható majd ilyen késői reakció kialakulása (1. táblázat).

Allergén	Darab-szám	Százalék
Nikkel (II)-szulfát	83	11,4%
Higany (II)-amidoklorid	51	7,0%
Kobalt-klorid	48	6,6%
Thiomersal	45	6,2%
Parafenilén-diamin (PPD)	41	5,6%
Kálium-dikromát	40	5,5%
Neomycin-szulfát	38	5,2%
Higany-klorid (HgCl ₂)	37	5,1%
Kathon CG®	29	4,0%
Fakátrány (Pix lithantracis)	27	3,7%
Fragrance mix I (FM I)	26	3,6%
Perubalzsam	25	3,4%
Propolisz	20	2,7%
Formaldehid	18	2,5%
Lanolin	17	2,3%
Kolofónium	16	2,2%
Propilén-glikol	13	1,8%
Fragrance mix II (FM II)	13	1,8%
Paraben	12	1,6%
Quaternium-15	12	1,6%
Phenylbutazon	11	1,5%
Budezonid	11	1,5%
Metildibromo-glutaronitril (MDBGN)	10	1,4%
Epoxi-gyanta	8	1,1%
Tixocortol pivalat	8	1,1%
Vioform (Jodchlor-oxychinolin)	7	1,0%
Sesquiterpen lacton mix	7	1,0%
Benzocain	6	0,8%
Tetrametilthiuramdiszulfid (TMTD) keverék	6	0,8%
Rezorcín	6	0,8%
P-tert-butilfenol formaldehid gyanta (PTBP formaldehid gyanta)	6	0,8%
Lyrál®	5	0,7%
Methylizothiazolinon (MI)	5	0,7%
Primin	4	0,5%
2-merkaptobenzotiazol (MBT)	4	0,5%
Terpentin	3	0,4%
Metil-metakrilát (MME)	3	0,4%
Levendulaolaj	3	0,4%
N-isopropil-N'-fenil-p-feniléndiamin (IPPD)	2	0,3%
Cocamidopropil-betain	2	0,3%
2-hidroxi-etilmetakrilát (HEMA)	1	0,1%
Etil-akrilát (EA)	0	0,0%
d-Limonene	0	0,0%
Linalool	0	0,0%
Lauril-glükózid	0	0,0%
Decil-glükózid	0	0,0%
Szorbitánszészkvioleát	0	0,0%
Evernia furfuracea (famoha)	0	0,0%
Összes pozitív reakció	729	100,0%

1. táblázat

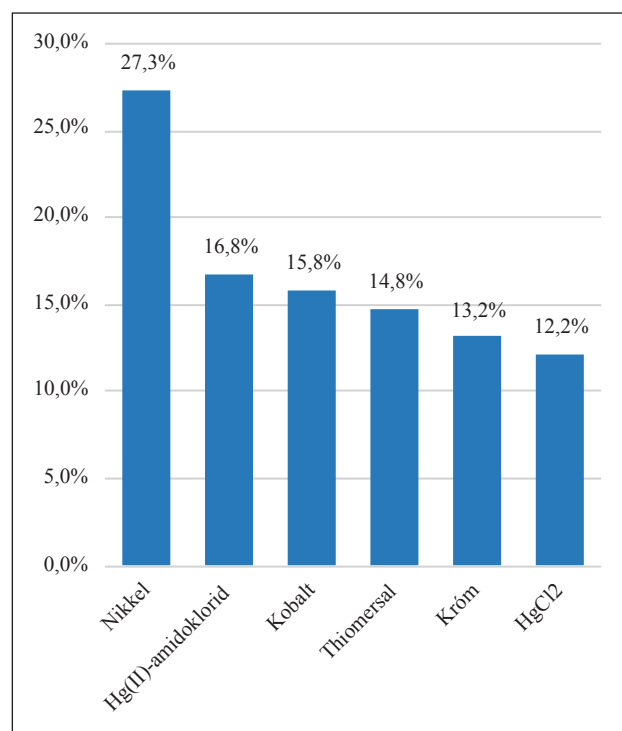
Csak a 7. napra pozitívítást adó környezeti kontakt allergének rangsora (n=624 beteg)

2. Allergéncsoportok szerinti megoszlás

Az elsőként 7. napra pozitív reakciót adó allergéncsoportok közül első helyen a fémek állnak, majd az illatanyagok–növényi összetevők, konzerválószeres és a gyógyszerek- lokál terapeutikumok következnek.

a, Fémek

A fémeken belül összesen 304 tesztreakciót igazoltunk elsőként a 7. napra. Ezek közül kiemelkedő arányban a nikkel (27,3%) fordult elő, majd a Hg(II)-amidoklorid (16,8%), a kobalt (15,8%), a thiomersal (14,8%), és a króm (13,2%) következett (1. ábra).



1. ábra

Csak a 7. napra pozitívítást adó fém allergének megoszlása (n=304 pozitívítás)

b, Illatanyagok – növényi összetevők

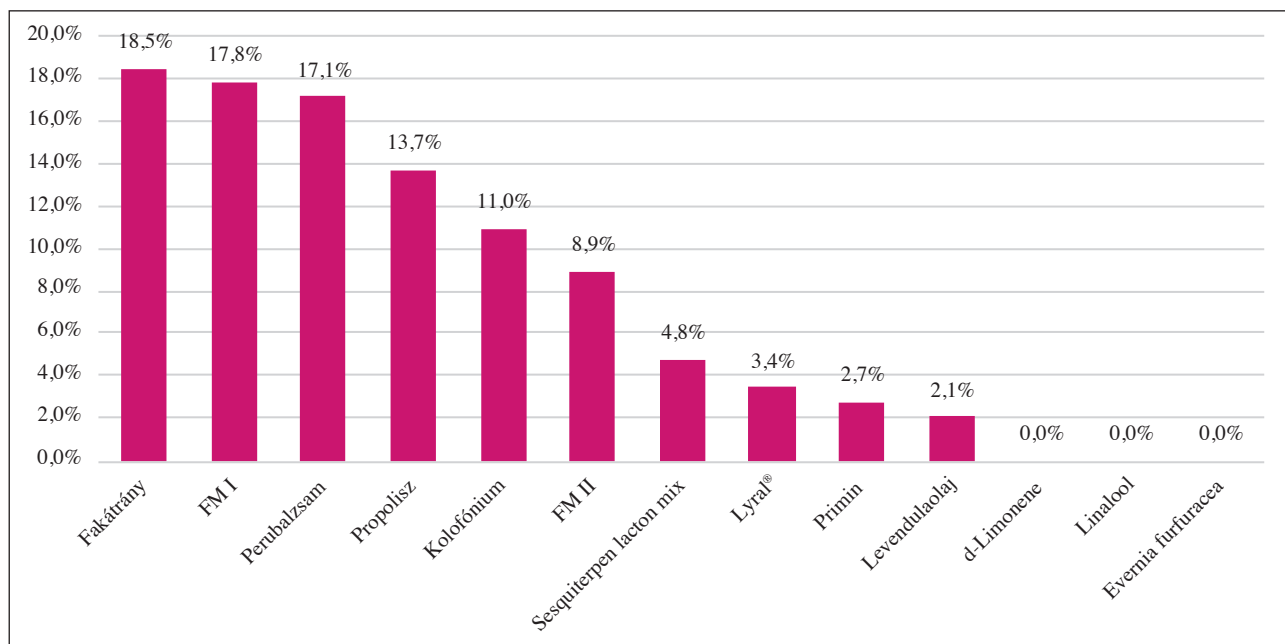
Ebben a csoportban 146 pozitív reakciót detektáltunk elsőként a 7. napra. Ezen belül leggyakoribbnak a fakátrány (18,5%), a fragrance mix I (FMI) (17,8%), és a perubalzsam (17,1%) bizonyult, közel hasonló értékekkel (2. ábra).

c, Konzerválószeres

Csak a 7. napra jelentkező konzerválószer érzékenységet 92 esetben találtunk. A csoportban magasan kiemelkedik a Kathon CG® (31,5%), de a formaldehid (19,6%), illetve a paraben és Quaternium-15 (13,0%), valamint a metildibromoglutaronitril (MDBGN 10,9%) aránya is jelentős (3. ábra).

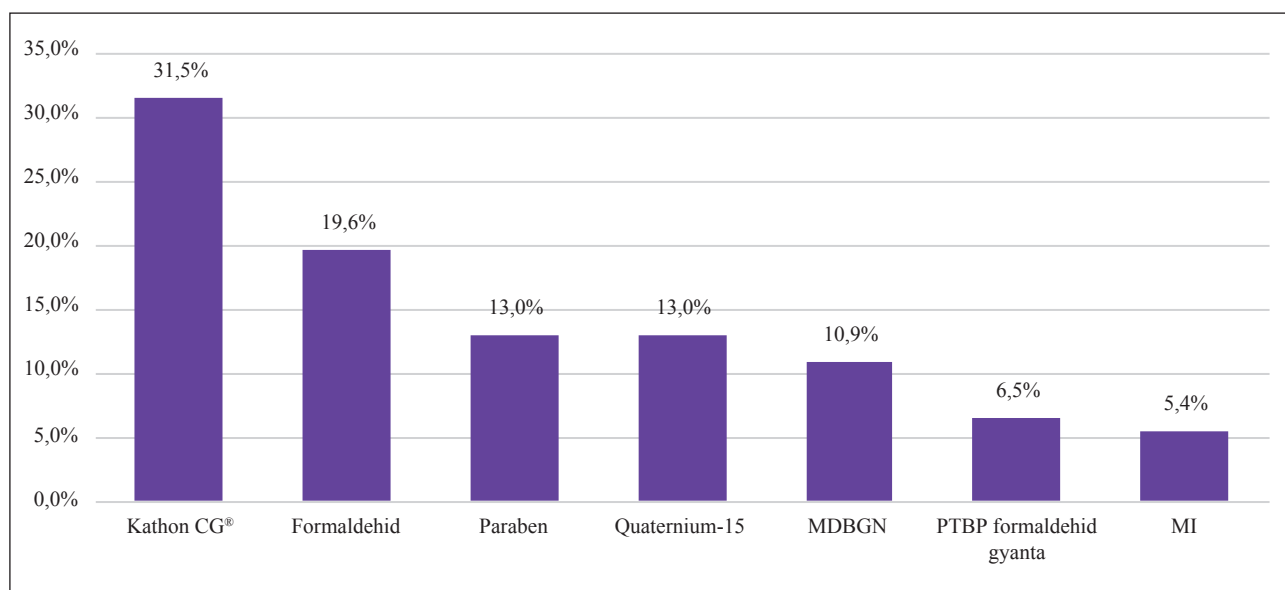
d, Gyógyszerek – lokál terapeutikumok

A gyógyszerek – lokál terapeutikumok csoportjában 81 pozitív reakciót észleltünk elsőként a 7. napon. Ezen



2. ábra

Csak a 7. napra pozitivitást adó illat és növényi allergének megoszlása (n=146 pozitívítás)



3. ábra

Csak a 7. napra pozitivitást adó konzerválószer allergének megoszlása (n=92 pozitívítás)

belül kiemelkedően gyakori a neomycin (46,9%), melyet a phenylbutazon és a budezonid (13,6%) követ (4. ábra).

3. Poliszzenzibilizáció gyakorisága

A vizsgálati populációt adó 624 betegből 86,5%-ban egy, 10,6%-ban kettő, és 2,9%-ban három vagy több, elsőként a 7. napra jelentkező pozitivitást találtunk (5. ábra).

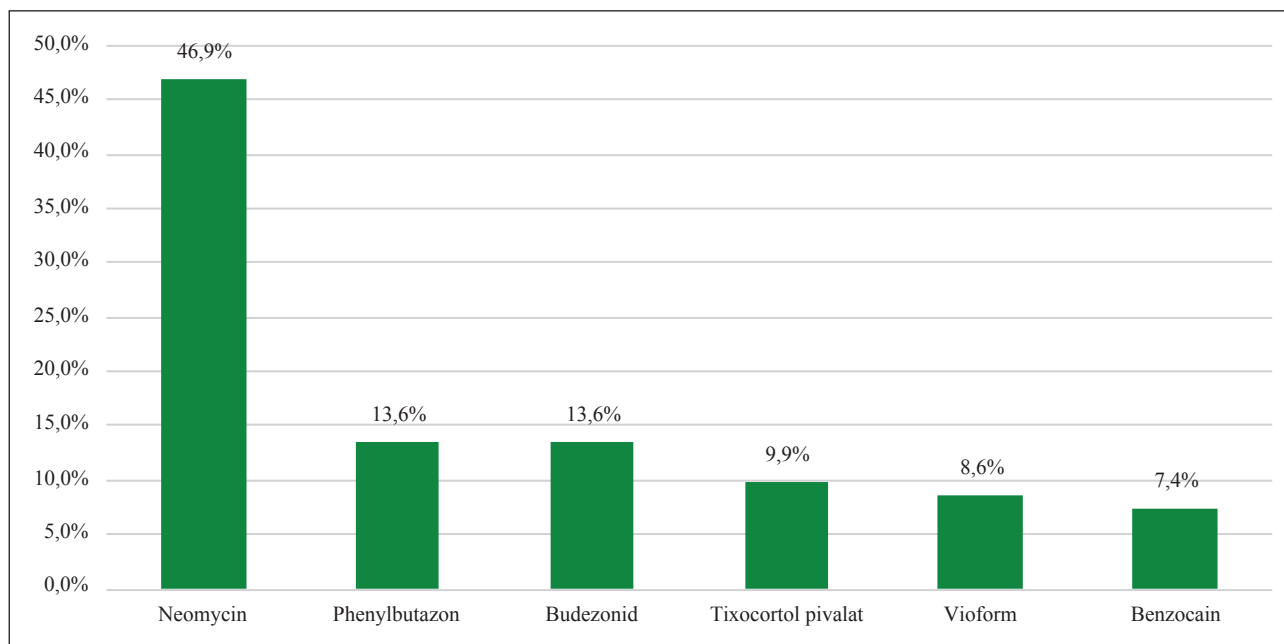
Megbeszélés

A kontakt szenzibilizáció kimutatására szolgáló módszer az EC teszt, melyet számos bőrbetegség, illetve -tünet esetén diagnosztikai céllal alkalmazunk. Metodikájának

fejlődése során az elmúlt 100 évben a tesztelni kívánt allergének, azok koncentrációi és vivőanyagai, az expozíciós és leolvasási idők is meghatározásra kerültek.

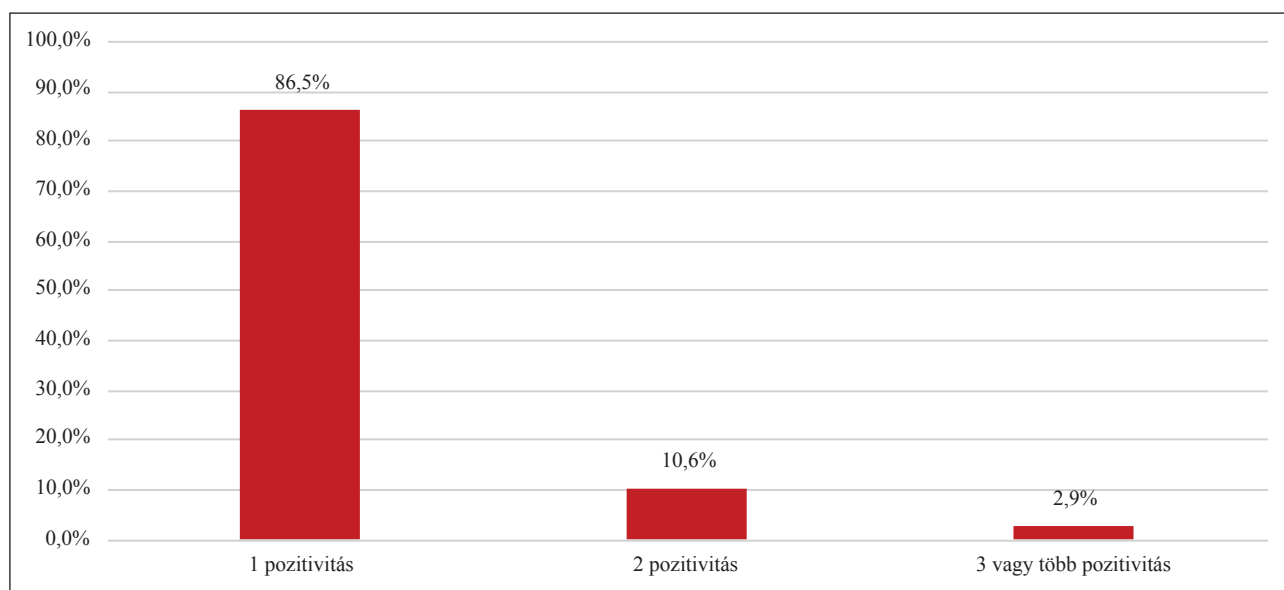
Az EC próba kezdeti változatát 1884-ben *Nesser* dolgozta ki, 1885-ben *Jadasson* már higany-kloriddal és jóddal tesztelt. Ezt követően *Block* 1911-ben az ugyanezen két anyaggal történő próba metodikai kihívásait hidalta át úgy, hogy az eljárást rutin diagnosztikai módszerré fejleszthessék. *Cook* 1916-tól standardizálta, majd „patch test”-ként használta a próbát (18, 19).

Az EC tesztek széleskörű standardizálásának folyamatát 1962-1967 között indította el a *Scandinavian Committee for Standardization of Routine Patch Testing*, majd az



4. ábra

Csak a 7. npra pozitívást adó gyógyszer – lokál terapeutikum allergének megoszlása (n=81 pozitívás)



5. ábra

Csak a 7. npra jelentkező polyszenzibilizáció gyakorisága (n=624 beteg)

International Contact Dermatitis Research Group vette át a feladatkört. Európában 1985-től az *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group*, 1988-tól az *European Society of Contact Dermatitis* és ezen belül a *European Baseline Series* Munkacsoport látja el ennek koordinálását. Az allergének esetében a pozitív reakció kiváltásához szükséges minimális és elégséges koncentráció elve érvényesül, szigorú szavatossági, tárolási, minőségmegőrzési előírások mellett (18).

Az Európában használatos környezeti standard EC sorokban tesztelt allergénekre napjainkban a *European Society of Contact Dermatitis (ESCD) Baseline Series* Munkacsoportja ad javaslatot. Az allergének nemzeti sorokba

történi bevezetése egy-egy ország allergén környezetével összhangban, előzetes vizsgálatok eredményei alapján történik. A legutóbbi eredmények és vonatkozó ajánlások számos európai ország összesített adatai (köztük hazai eredményeink) alapján 2022-ben jelentek meg (20, 21).

Magyarországon éppen 100 éve, 1923-ban *Rajka Ödön* végzett elsőként EC próbákat terpentin, formalin, higanyklorid, nikkel-szulfát, króm és PPD alkalmazásával. Rajka nevéhez fűződik a hazánkban első, 1923-1943 közötti, kontakt érzékenységre irányuló epidemiológiai felmérés is. Ennek során kimutatta, hogy az ekzémás betegek közel 13%-a volt higanyra érzékeny, ezt követte a terpentin, a formalin és a PPD. Az 1960-1970-es években *Korossy és*

mtsai közölték új allergének tesztelésére vonatkozó adataikat (22, 23).

Az első, kibővített és országos felhasználásra ajánlott környezeti standard sort hazánkban az OBNI Allergológiai Laboratóriumában állították össze az 1970-es években. A panel tagjainak száma azóta több mint kétszeresére nőtt. Főbb alap-allergénjei viszonylag állandók – ezek a fémek, illatok, gyógyszerek, tartósítószeres és a kozmetikai összetevők csoportjai. Ezekben belül, illetve önállóan azonban időről időre újabb vegyületek jelentek meg és kerültek be a sorba, a mindennapok, a divat, illetve az ipari technológiák változásait tükrözve és követve. A tesztsor bővülése az 1990-es évek végétől kezdődően felgyorsult, ami a hazai multicentrikus vizsgálatok eredményeinek is köszönhető. Ezen felmérésekbe a *Magyar Kontakt Dermatitis Munkacsoport* tagjai, illetve az ország több régiójából is közreműködő bőrgyógyász kollégák is fontos adatokat szolgáltatottak (8, 24-33).

A legutóbbi ajánlások a bővítésre (*Evernia furfuracea*, alkil-glükozidok) a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia eredményei tükrében, Munkacsoportunk részéről 2022-ben történtek (34, 35).

Az EC tesztelések során hazánkban is leggyakrabban a környezeti rutinsor allergénjeit alkalmazzák. A betegek anamnézise alapján emellett dönthetünk egyéb tesztsorok (pl.: illatsor, szemészeti sor, fogászati – implantációs sor stb.) alkalmazása mellett is (17).

Az EC teszt expozíciós ideje 1924-ben még csak 24 óra volt, az értékelés pedig 24-48 órás. 1970-től a 24 órás expozíció után a teszt értékelése már meghosszabbodott 72 óráig, a 20-40. percben történő leolvasás azonban csak 1975-től vált rutinná a korai reakciók detektálására. Az EC tesztben a késői típusú túlérzékenységi reakción kívül, azonnali, kontakt urticaria kimutatása is lehetséges. Ezen jelenség első magyarországi leírója az 1970-es években *Temesvári Erzsébet* volt (36). Késői reakciókat a 48 órás okklúzió elteltével várunk, mely erythema, oedema, infiltracio, seropapulosus reakció képében mutatkozhat. 1990-től a tesztek leolvasása a nemzetközi gyakorlatban már a 20-60. percben, valamint (a korábbi 72 óráig történő értékelést tovább nyújtva) az 5. napon (96. órában) történt. 2007-től következett újabb, fontos előrelépés a metodikában, ugyanis ekkorra (valamint a következő években, sőt napjainkban is) több nemzetközi publikáció adatai alátámasztották, hogy az értékelés a 7. napon is szükséges, ugyanis a pozitív reakciók 7-30%-a enélkül nem kerül felderítésre (37-45).

A világviszonylatban leggyakrabban használt tesztsor, a környezeti standard panel allergénjeinek 7. napos pozitívitas-vonatkozásában több publikáció is napvilágot látott. *Jonker és mtsai* felmérésében az elsőként a 7. napra pozitív reakciót adó allergének spektruma széles. Elsősorban fémek (nikkel, króm, kobalt, higanyvegyületek) lokális terapeutikumok (neomycin, budesonid, tixocortol-pivalat, lanolin), illatanyagok (kolofónium, fragrance mix, sesquiterpene lacton), emellett gumivegyületek (mercapto mix, thiuram mix, mercaptobenzothiazol) és tartósítószeres

(Kathon CG[®], MDBGN), valamint a PPD okozzák. (37). *Higgins és mtsai* vizsgálatában a 7. napra jelentkező új pozitívitasokat a higany, kobalt, kolofónium, Kathon CG[®] és FMI adták (42).

Amerongen és mtsai szerint e panel allergénjei közül szintén a fémek (nikkel, kobalt, króm sorrendben) adtak legnagyobb számban elsőként a 7. napra megjelenő reakciókat. Az illatok közül a fragrance mix II (FMII) volt a leggyakoribb, melyet a Lyrál[®], FMI és a perubalzsam követett, tartósítószeresek közül a Kathon CG[®] volt legjelentősebb. Felhívják a figyelmet a kortikoszteroidok és a topikális szerek 7. napra adott reakcióinak jelentőségére is (46). *Cantwell és mtsai* vizsgálatában a leggyakoribb, 7. napra pozitív környezeti sor- allergének szintén elsősorban a fémek (kobalt, króm, HgCl₂, nikkel sorrendben), illetve az akrylátok, és a lokális antibiotikumok közül kerültek ki (47). *Tupker és mtsai* felmérésében a leggyakoribb, 7. napra jelző allergéncsoportok az arányokat tekintve a topikális készítmények voltak, viszont az abszolút értékeket nézve a fémek, illatok és gyanták álltak az első helyen (48).

Forkel és mtsai felmérésében a környezeti sorban tesztelt allergének közül szintén a fémek (nikkel, kobalt, króm sorrendben) adtak leggyakrabban elsőként 7. napra jelentkező reakciót. Illatanyagok közül a kolofónium és a Lyrál[®], tartósítószeresek közül a Kathon CG[®], egyéb allergének közül pedig az epoxigyanta volt jellemző (44).

Allergológiai Munkacsoportunk egyik korábbi, az adolezcens korosztály szenzibilizáltságát célzó felmérésében elsőként a 7. napra pozitívitasot adó allergének az illatok – növényi összetevők (fakátrány, FMI, sesquiterpene lacton), fémek (nikkel, króm, kobalt, higanyvegyületek), a PPD, valamint a tixocortol pivalat és az epoxigyanta voltak (7).

A *Magyar Dermatológiai Társulat* 1993-tól működő *Kontakt Dermatitis Munkacsoportja* 2008. november 28-i éves rendes ülésén tárgyalta a nemzetközi adatok és javaslatok birtokában megújítandó metodikai irányelveket. Az ülésen ezek tükrében módszertani ajánlasként elfogadásra került a korai 20-60. perces értékelés, majd 48 órás expozíciót (okklúziót) követően a 48, 72, 96 órás, valamint újdonságként a 7. napos értékelés bevezetése. Így alakult ki az EC teszt metodikájának jelenleg is használatos hazai szabályrendszere, mely azóta is hatályos (13, 16, 17).

Jelen felmérésünk során célkitűzésünk volt a 2008-ban megfogalmazott módszertani ajánlás jogosultságának és eredményességének ellenőrzése 15 év távlatában a környezeti standard sorban, azt vizsgálva, hogy saját beteganyagunkban milyen arányban, hány és milyen allergénnél tapasztaltunk ezen idő alatt elsőként csak a 7. napra jelentkező pozitív tesztreakciót. Amint adatainkból kitűnik – a nemzetközi eredményekkel összehangban – betegeinknél is elsősorban a gyakori, jelentős allergének, allergéncsoportok (leginkább a fémek, higanyvegyületek, tartósítószeres, illatok és gyógyszerek – lokál terapeutikumok) adtak ilyen késői pozitívitasot.

Fel kell hívnunk a figyelmet a fémek közül a nikkel, a tartósítószereseknél a Kathon CG[®], a gyógyszerek – lokál terapeutikumok csoportjában pedig a neomycin-szulfát ki-

emelkedő arányára. Bár az összesített listában csak a 10. helyről találunk illat-allergéneket, összességében feltűnő az elsőként csak a 7. napra reakciót adó illatanyag – növényi összetevő-típusok nagy száma (10 féle). Ezen csoportban arányaiban a fakátrány, az FMI és a perubalzsam közel azonos jelentőséggel bírt. Fontosnak tartjuk kiemelni a listában a többféle növényi összetevő megjelenését (propolisz, sesquiterpen lacton, primin, levendulaolaj), melyek közül a propolisz túlérzékenységi reakciók feltűnő gyakoribbá válását, ennek hátterét friss közleményünkben részletesen tárgyaltuk is (9).

A nemzetközi adatok tükrében hazai sajátosságnak tűnik és kiemelendő a PPD-nek a listában elfoglalt 5., előkelelő helye. Mindössze hét olyan allergént találtunk a környezeti standard panelben, melyre elsőként 7. napra reakció nem jelentkezett, de ezeket mind csupán az elmúlt években vezettük be a sorba, tehát hosszabb távon nem kizárt az ilyen késői pozitívitas megjelenése. A 7. napra jelentkező reakciók között polyszenzibilizáció is előfordult.

Eredményeink alapján egyértelműen megerősítjük és a továbbiakban is szükségesnek ítéljük az EC teszt 7. napig történő értékelését. Ha ez nem történt volna meg, az elmúlt 15 évben adataink szerint a betegek 10,7%-nál, a reakciók 21,8%-nál nem derült volna fény az adott allergénre meg-lévő túlérzékenységre.

IRODALOM

- Alinaghi F, Bennike N.H., Egeberg A. és mtsai.: Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. (2019) 80(2), 77-85. doi: 10.1111/cod.13119.
- Diepgen T.L., Oefenloch R.F., Bruze M. és mtsai.: Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. (2016) 174(2), 319-29. doi: 10.1111/bjd.14167.
- Sas A., Németh I., Pónyai Gy. és mtsai.: Nikkel, a 2008-as év kontakt allergenje. *BVSZ* (2009) 85, 124-130.
- Nádai J., Baranyai G., Vallus E.G. és mtsai.: Illatérzékenység aktualitásai. *BVSZ* (2019) 95(3), 109-116. DOI 10.7188/bvsz.2019.95.3.5
- Kovács R. A., Pónyai Gy., Németh I. és mtsai.: Az illatanyag szenzibilizáció különleges expozíciós lehetőségei, az „ehető” illatok. *BVSZ* (2018) 94(6), 319–325. DOI 10.7188/bvsz.2018.94.6.2
- Hamar M., Temesvári E.: Allergiás kontakt ekzema (dermatitis) epidemiológiája Magyarországon. *Derm.-vener. Haladása*. (1975) 19, 59-78.
- Pap EB, Temesvári E, Németh I, és mtsai.: Contact hypersensitivity in adolescents. *Pediatr Dermatol*. (2018) 35(6), 769-773. doi: 10.1111/pde.13609.
- Pónyai Gy, Németh I, Nagy G. és mtsai.: Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone hypersensitivity in 1122 patients: A national multicenter study organized by the Hungarian Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*. (2019) 81(6), 467-469. doi: 10.1111/cod.13370.
- Mezei D., Németh D., Temesvári E. és mtsai.: Egy régi-új allergén – a propolisz szenzibilizáló hatásának vizsgálata 1992 és 2021 között. *Orvosi Hetil.* (2022) 163(39), 1559-1567. doi: 10.1556/650.2022.32594.
- Hamar M., Dénes M., Temesvári E.: Kontakt allergének a modern bioszférában. *BVSZ* (1975) 51, 193-200.
- Temesvári E.: Allergológiai bőrtesztek kivitelezése és értékelése. (módszertani levél). *Dermato-vener Haladása* (1993), 28(30), 157-166.
- Temesvári E.: Fogászati allergének. *BVSZ* (2004) 80, 53-61.
- Temesvári E.: Hazai Hírek. *BVSZ* (2009) 85, 22.
- Temesvári E.: Implantátumok és szenzibilizáció. *BVSZ* (2015) 91, 103-111. DOI 10.7188/bvsz.2015.91.3.1.
- Pónyai Gy., Diczig B., Németh I. és mtsai.: Adatok, tendenciák és elméletek a parafenilén-diamin szenzibilizációról. *BVSZ* (2014) 90, 17-13. DOI 10.7188/bvsz.2014.90.1.3.
- Temesvári E.: Az epikután próbák diagnosztikus értéke. *Orvostovábbképző Szemle* (2017) 24(2), 53-56.
- Temesvári E., Németh I.: In vivo allergológiai vizsgálatok. In: *Gyakorlati Allergológia* (2021) Szerk.: Temesvári E., Pónyai Gy. Budapest, Medicina Kiadó. 401-416.
- Németh D.: Kontakt allergia vizsgálata Magyarországon az elmúlt 100 évben. *Kaleidoscope: Művelődés- Tudomány- és Orvostörténeti Folyóirat* (2021) 11(23), 328-338. DOI: <http://doi.org/10.17107/KH.2021.23.328-339>
- Németh D.: Epicutan allergének változása az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának környezeti standard rutinsorozatában. *BVSZ* (2021) 97(1), 30-35. DOI 10.7188/bvsz.2021.97.1.4
- Wolfgang U., Wilkinson, S.M., Aerts O., Bauer A., Borrego L., Brans, R., Buhl T., Dickel H., Dugonik A., Filon F.L., Pedro M.G., Giménez-Arnau A., Cataldo P., Pesonen M., Pónyai Gy. és mtsai.: Patch test results with the European baseline series, 2019/20—Joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis* (2022) 87(4), 343-355. doi: 10.1111/cod.14170.
- Wolfgang U., Wilkinson S. M.; Aerts O., Bauer A., Borrego L., Buhl T., Cooper S. M., Dickel H., Gallo R., Giménez-Arnau A. M., Navarini J. S. M., Alexander A., Pesonen M., Pónyai Gy. és mtsai.: European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCA A and the EBS B working groups of the ESCD, and the GEIDAC C. *Contact Dermatitis* (2022) 86(5), 379-389. doi: 10.1111/cod.14059.
- Korosy S., Vincze E., Doroszlai I. és mtsai.: Diagnosztikai célból standard (alap) rátevési próba sorozatunk allergén spektrumának revíziója. *Orv. Hetil.* (1969) 110, 1837-1841.
- Korosy S., Vincze E., Nebenführer L.: Allergiás kontakt dermatitis spektrumában történt változások kórházi beteganyagban. *Orv. Hetil.* (1975) 116, 2474-2478.
- Temesvári E., Baló J. M., Husz S. és mtsai.: Illatanyag allergia magyarországi multicentrikus vizsgálata. *BVSZ* (2001) 77, 59-69.
- Temesvári E., Németh I., Baló-Banga J. M. és mtsai.: Multicentric study of fragrance allergy in Hungary. *Contact Derm.* (2002) 46, 325-330.
- Soós Gy., Baló-Banga J.M., Bata Zs. és mtsai.: Lokális corticosteroid kontakt érzékenység multcentrikus vizsgálata. *AKI* (2004) 7, 94.
- Soós Gy., Baló-Banga J. M., Bata Zs. és mtsai.: Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata. *BVSZ* (2004) 80, 203-208.
- Pónyai Gy., Németh I., Husz S. és mtsai.: Magyar Dermatológiai Társulat Kontakt Dermatitis Munkacsoport multicentrikus vizsgálata epoxy gyanta, MDBGN, tixocortol-pivalat és budesonid kontakt szenzibilizáció tesztelésére 2007-2008. *BVSZ* (2010) 86, 71-75.
- Pónyai G., Németh I., Husz S. és mtsai.: Contact hypersensitivity to epoxy resin, methyl dibromoglutaronitrile, tixocortol pivalate and budesonide in Hungary: a study in 1448 patients. *G Ital Dermatol Venereol.* (2011) 146, 53-56.
- Pónyai Gy., Németh I., Temesvári E.: Patch testing with Fragrance mix II. *Dermatitis* (2011) 22, 169-170. DOI: 10.2310/6620.2011.11001
- Pónyai G., Németh I., Altmayer A. és mtsai.: On behalf of the Hungarian Contact Dermatitis Group. Patch test with fragran-

- ce mix II and its components. *Dermatitis* (2012) 23, 71-74. doi: 10.1097/DER.0b013e31824a6104.
32. Pónyai Gy., Altmayer A., Fábos B. és mtsai.: Contact hypersensitivity to lavender oil in Hungary: a multicentre survey 2013-2014. *Journal of Dermatologic Research and Therapy* (2015) 1(1), 26-32. DOI : 10.14302/issn.2471-2175.jdrt-15-858
 33. Pónyai Gy., Németh I., Temesvári E.: Methylchloroisothiazolinone/ Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone Sensitivity in Hungary, *Dermatology Research and Practice*. (2016) 4579071. doi: 10.1155/2016/4579071.
 34. Jagodich M., Németh D., Pónyai Gy.: Új illat allergén a nemzetközi epicutan sorokban: Evernia furfuracea – Ajánlás a magyar standard epicutan tesztsorba való beemelésre BVSZ (2022) 98(4), 212-217. DOI 10.7188/bvsz.2022.98.4.2
 35. Jagodich M., Németh D., Pónyai Gy.: Alkil glükózid szenzibilizáció – a környezetbarát termékek veszélyei. – Ajánlás a magyar környezeti standard sorba történő beemelésre BVSZ (2022) 98(4), 219-224. DOI 10.7188/bvsz.2022.98.4.3
 36. Temesvári E., Soós Gy., Podányi B. és mtsai.: Perubalzsam contact urticaria. *Orv. Hetilap*. (1977) 118, 1767-1768.
 37. Jonker M.J., Bruynzeel D.P.: The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis*. (2000) 42(6), 330-5. doi: 10.1034/j.1600-0536.2000.042006330.x.
 38. Isaksson M.: Corticosteroids. *Dermatologic Therapy*. (2004) 17(4), 314-20. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04036.x.
 39. Wilkinson M.: Patch test technique. *Br J Dermatol* (2011) 164(1), 4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10135.x.
 40. White J. M. L.: Patch testing: what allergists should know. *Clin Exp Allergy*. (2012) 42(2), 180-185. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03862.x.
 41. Fransway A.F., Zug K.A., Belsito D.V.: North American Contact Dermatitis Group patch test results for 2007-2008. *Dermatitis* (2013) 24, 10-20. doi: 10.1097/DER.0b013e318277ca50.
 42. Higgins E., Collins P.: The relevance of 7-day patch test reading. *Dermatitis*. (2013) 24(5), 237-40. doi: 10.1097/DER.0b013e31829cb0d1.
 43. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T. és mtsai.: European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. (2015) 73(4), 195-221. doi: 10.1111/cod.12432.
 44. Forkel S., Schubert S., Dickel H. és mtsai.: The benefit of late readings in patch testing depends both on allergen and patient characteristics. *Allergy*. (2022) 77(5), 1477-1485. doi: 10.1111/all.15149.
 45. Bizjak M., Adamič K., Bajrovič N. és mtsai.: Patch testing with the European baseline series and 10 added allergens: Single-centre study of 748 patients. *Contact Dermatitis* (2022) 87(5), 439-446. doi: 10.1111/cod.14178.
 46. Amerongen C. C. A., Ofenloch R., Dittmar D. és mtsai.: New positive patch test reactions on day 7-The additional value of the day 7 patch test reading. *Contact Dermatitis* (2019) 81(4), 280-287. doi: 10.1111/cod.13322.
 47. Cantwell H. M., Drage L.A., El-Azhary R. A. és mtsai.: The Final Patch Test Read: Day 5 or Day >7? *Dermatitis*. (2020) 31(1), 42-52. doi: 10.1097/DER.0000000000000562.
 48. Tupker R. A., Stapper W. G. C., Kelder J. C.: Predictive factors for Day 7 positive patch test readings at a secondary referral centre. *Skin Health Dis*. (2021) 24;2(1):e79. doi: 10.1002/ski2.79.

Érkezett: 2022.12.19.

Közlésre elfogadva: 2023.01.09.

A pseudoxanthoma elasticum örökletes ektópiás mineralizációs zavar komplex multidiszciplináris ellátása

Complex multidisciplinary care of hereditary ectopic mineralization disorder pseudoxanthoma elasticum

FARKAS KLÁRA DR.¹, KISS NORBERT DR.¹, SZABÓ VIKTÓRIA DR.²,
LESCH BALÁZS DR.², SZABÓ ANTAL DR.², MANESCHG OTTO DR.², APOR ASTRID DR.³,
NAGY ANIKÓ ILONA DR.³, MEDVE CZ MÁRTA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők az elasztikus rostok fragmentációjával és mineralizációjával járó, örökletes kötőszöveti betegség, a pseudoxanthoma elasticumra vonatkozó korszerű ismereteket foglalják össze. A közlemény a dermatológia multidiszciplináris kapcsolódási pontjainak hangsúlyozásával, három eset bemutatásán keresztül ismerteti a pseudoxanthoma elasticum bőrgyógyászati, szemészeti és kardiovaszkuláris komplex ellátását.

Kulcsszavak:

pseudoxanthoma elasticum – ektópiás mineralizáció – *ABCC6* gén – genetikai diagnózis – ritka betegség – multidiszciplináris ellátás – bőrgyógyászati képzőanyag

SUMMARY

The authors summarize the up-to-date knowledge on pseudoxanthoma elasticum, a hereditary connective tissue disorder that results in the fragmentation and mineralization of elastic fibres. Three cases of pseudoxanthoma elasticum under complex dermatological, ophthalmologic and cardiovascular management are described, emphasizing the multidisciplinary aspects of dermatology.

Key words:

pseudoxanthoma elasticum – ectopic mineralization – *ABCC6* gene – genetic diagnosis – rare disease – multidisciplinary management – dermatological imaging

A pseudoxanthoma elasticum (PXE, OMIM # 264800, Grönblad-Strandberg szindróma) ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő multisztémás kötőszöveti betegség, melynek prevalenciája 1:25.000 és 1:50.000 közé tehető. Hátterében az *ABCC6* gén (ATP Binding Cassette Subfamily C Member 6; citogenetikai lokalizáció: 16p13.11) több mint 350 ismert funkcióvesztő mutációja áll (1-3). Az *ABCC6* gén által kódolt ABCC6 fehérje transzmembrán transzporter funkciót lát el a hepatocitákban, működése hozzájárul a szervetlen (inorganikus) pirofoszfát (iPP) plazmaszint fenntartásához, amely fontos antimineralizációs faktor. PXE esetén az *ABCC6* gén mutációi következményeként a

hepatocitákban csökken az ATP felszabadulás, így a vér iPP szintje alacsonyabb lesz. A csökkent iPP szint következményeként a perifériás szövetek ektópiás mineralizációja, az elasztikus rostok fragmentációja és kalcifikációja megy végbe, ami multisztémás, nagyfokú klinikai heterogenitást mutató tünetek kialakulásához vezet (4).

A PXE klinikai tüneteinek súlyossága, a szervi érintettség megoszlása és a betegség prognózisa egyénenként nagyfokú változatosságot mutat. A kóros elváltozások elsősorban a bőrt, a szemet és a kardiovaszkuláris rendszert érintik, ritkábban gasztrointesztinális vérzés, veseérintettség is kialakulhat. A figyelemfelkeltő bőrtünetek kezdetben

halvány erythemas alapon, jellegzetes 1-5 mm nagyságú, sárga papulák képében jelentkeznek, típusos esetben a nyakon, az axillák területén, a könyök- és térdhajlatban, az inguinális régióban, valamint a köldök körül. Később a bőr hasadási vonalaiba rendeződött papulák plakkokká konfluálnak, majd a bőr elaszticitása csökken, laza, redundáns bőrredők alakulnak ki (5). A szem kóros elváltozásai miatt torzlátás (metamorphopsia), visuscsökkenés alakulhat ki, mely a betegek életminőségét nagy mértékben ronthatja (6). A kardiovaszkuláris érintettség angina pectoris, claudicatio intermittens, fiatalkori atherosclerosis és ebből következő magas vérnyomás, stroke, myocardialis infarctus, szívelégtelenség és hirtelen szívhalál formájában jelentkezhet (7, 8).

Plomp és mtsai 2010-ben dolgozták ki a PXE-ben jelenleg használatos diagnosztikus kritériumrendszert, ami bőrgyógyászati, szemészeti és genetikai tényezők együttes értékelésén alapul (1. táblázat) (9).

A PXE által érintett szervrendszereket és a tünetek súlyosságát az ún. Phenodex score segítségével számszerűen értékelhetjük. A jelenlegi kiterjesztett változat a bőrgyógyászati (S, skin) és a szemészeti (E, eye) státus mellett a gasztrointesztinális (G, gastrointestinal), a kardiovaszkuláris (V, vascular; C, cardial) rendszer és a vese (R, renal) érintettséget veszi alapul (2. táblázat) (10-12).

A bőrgyógyászati vizsgálat során a jellegzetes klinikai képen túl a dermatoszkópia (DS) is segítheti a PXE diagnózisának felállítását. A PXE dermatoszkópos jellegzetességeit elemző tanulmányok szerint a DS képen a livid-vörös háttérből vörös retikuláris vagy lineáris érstrukturák tűnnek elő, közöttük ovális sárgás-fehéres rögzök vagy globulusok jelennek meg. A sárga vagy fehér területek különböző elrendezésű mintázatot mutathatnak. Pontokként, szabálytalan széles vagy keskeny hálózatokként vagy li-

neáris mintázatként ábrázolódnak, amelyek plakkokká konfluálhatnak (13). Az előtűnő erek finom retikuláris hálózatokként vagy rózsaszín háttérként jelenhetnek meg. A kiemelkedő felületű lineáris ereket a mögöttes dermalis elasztolízis miatt bekövetkező érrendszeri átrendezés okozhatja (14). Kawashima és mtsai. megfigyelték a dermatoszkópos jellemzők különbségeit PXE és a PXE-like betegségben. Megállapították, hogy a sárgás globulusok és a háttér színe eltér a két körképben, így a DS kép a differenciáldiagnosztika alapját képezheti (15).

PXE betegek nem-invazív, LED megvilágítás alapú autofluoreszcens (AF) képalkotó eszközzel történő vizsgálata során a DS jellegzetességeket kontrasztosabb módon ábrázolódnak. Ez az *in vivo* képalkotó technika a PXE által érintett bőr jellegzetes morfológiai mintázatának azonosítására alkalmas, könnyen használható, biztonságos, gyors és költségkímélő módszer (16). A nemlineáris mikroszkópia lehetővé teszi a PXE érintett bőrterületek részletgazdag, magas szöveti felbontással történő vizsgálatát, a kalcifikáció és a töredezett elasztikus rostok megjelenítését, így használható lehet a betegség súlyosságának objektív megítélésére is (17-19).

Esetismertetések

1. Beteg

53 éves nőbeteg, családi anamnézise PXE tekintetében negatív. 14 éves kora óta a nyakon, a hónaljokban, majd a lágyékhajlatban sárgásfehér, lineáris papulákat észlelt, majd az évek során bőrtünetei jelentősen progrediáltak (1. a, b ábra). DS képen és AF vizsgálat során PXE-re jellegzetes strukturákat lehetett látni. (1. c, d ábra). Szöveti vizsgálat a reticularis dermisben töredezett, összecsapódott elasztikus rostok és kalcium-só depositumok voltak kimutathatók. Genetikai vizsgálat eredménye-

Major diagnosztikus kritériumok	Minor diagnosztikus kritériumok
1. Bőr	1. Szem
a. Sárga papula és/vagy plakkok a nyaki régió laterális részén és/vagy a hajlatokban; vagy	a. Egy AS rövidebb, mint egy papillaátmérő; vagy
b. Bőrbioptia: elasztikus rostok fragmentációja, összecsapódása, kalcifikáció	b. Egy vagy több üstököszerű fehér képlet a retinában; vagy
2. Szem	c. Egy vagy több szárnyaszerű hyperpigmentáció az angioid streaks mentén
a. Peau d'orange; vagy	
b. Angioid streaks (BAF, fundus fluorescein vagy indocyanin zöld angiográfia)	2. Genetika
3. Genetika	a. Az <i>ABCC6</i> gén egyik alléljának kóros mutációja
a. <i>ABCC6</i> gén mindkét alléljának kóros mutációja	
b. PXE diagnosztikus kritériumait teljesítő első fokú rokon	

AS, angioid streaks, BAF: Blue Autofluorescence

1. táblázat

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) diagnosztikus kritériumai Plomp és mtsai közleménye alapján (9).

Definitív diagnózis állítható fel, ha különböző kategóriából (bőr, szem, genetika) kettő vagy több major kritérium jelenléte teljesül. Valószínű a diagnózis, ha két szemészeti major kritérium vagy két bőrgyógyászati major kritérium igazolódik, vagy egy major kritérium és a major kritériumtól eltérő kategóriából több minor kritérium teljesül. Lehetséges diagnózis merül fel abban az esetben, ha egyetlen major kritérium, vagy, egy vagy több minor kritérium érvényesül.

Bőr	
S0	Nem érintett
S1	Papulák
S2	Plakkok
S3	Laza, inelasztikus bőr
Szem	
E0	Nem érintett
E1	Peau d' orange
E2	Angioid streaks
E3	Vérzés és/vagy hegesedés
GI	
G0	Nem érintett
G1	GI vérzés PXE-hez kapcsolódóan
Vaszkuláris	
V0	Nem érintett
V1	Gyenge vagy nem tapintható pulzus vagy tünetek nélküli, képalkotóval igazolt perifériás artériás eltérések
V2	Claudicatio intermittens
V3	Érsebészeti beavatkozás vagy stroke/TIA
Szív	
C0	Nem érintett
C1	Mellkasi fájdalom/angina/EKG eltérések vagy terheléses EKG-n eltérések tünetek nélkül vagy
	mitrális billentyű insufficiencia
C2	Szívinfarktus
Vese	
R0	Nem érintett
R1	Nephrolithiasis

GI, gasztrointesztinális; EKG, elektrokardiográfia

2. táblázat

Phenodex score a pseudoxanthoma elasticum (PXE) által érintett betegek fenotípusának besorolására Pfendner és mtsai közleménye alapján (11). A félkövér kiemelt részek Legrand és mtsai általi módosított változatban tett kiegészítések (12).

ként az *ABCC6* gén mindkét allélján kóroki nonsense mutáció igazolódott. Az SE Szemészeti Klinikán történt vizsgálat során hypermetropia, *peau d'orange* (mikrocalcifikáció megjelenése) angioid streaks és chorioideális ériúdonképződés (choroidal neovascularization, CNV) volt észlelhető (1. e ábra). Optikai koherencia topográfia (OCT) vizsgálaton a fovea területén serosus neuroretina leválást, a foveától nasalisán a pigmenthám folytonosságának megszakadását, kiterjedt hegesedést írtak le, mely visuscsökkenéssel járt (1. f ábra). A beteg kardiovaszkuláris kivizsgálása során körülírt plakk nélküli diffúz intima megvastagodás igazolódott. Hasi UH vizsgálat kétoldali vesekárosodást véleményezett, apró meszesedésekkel. Phenodex score szerint S3 E3 G0 V1 C0 R1 státus írható le.

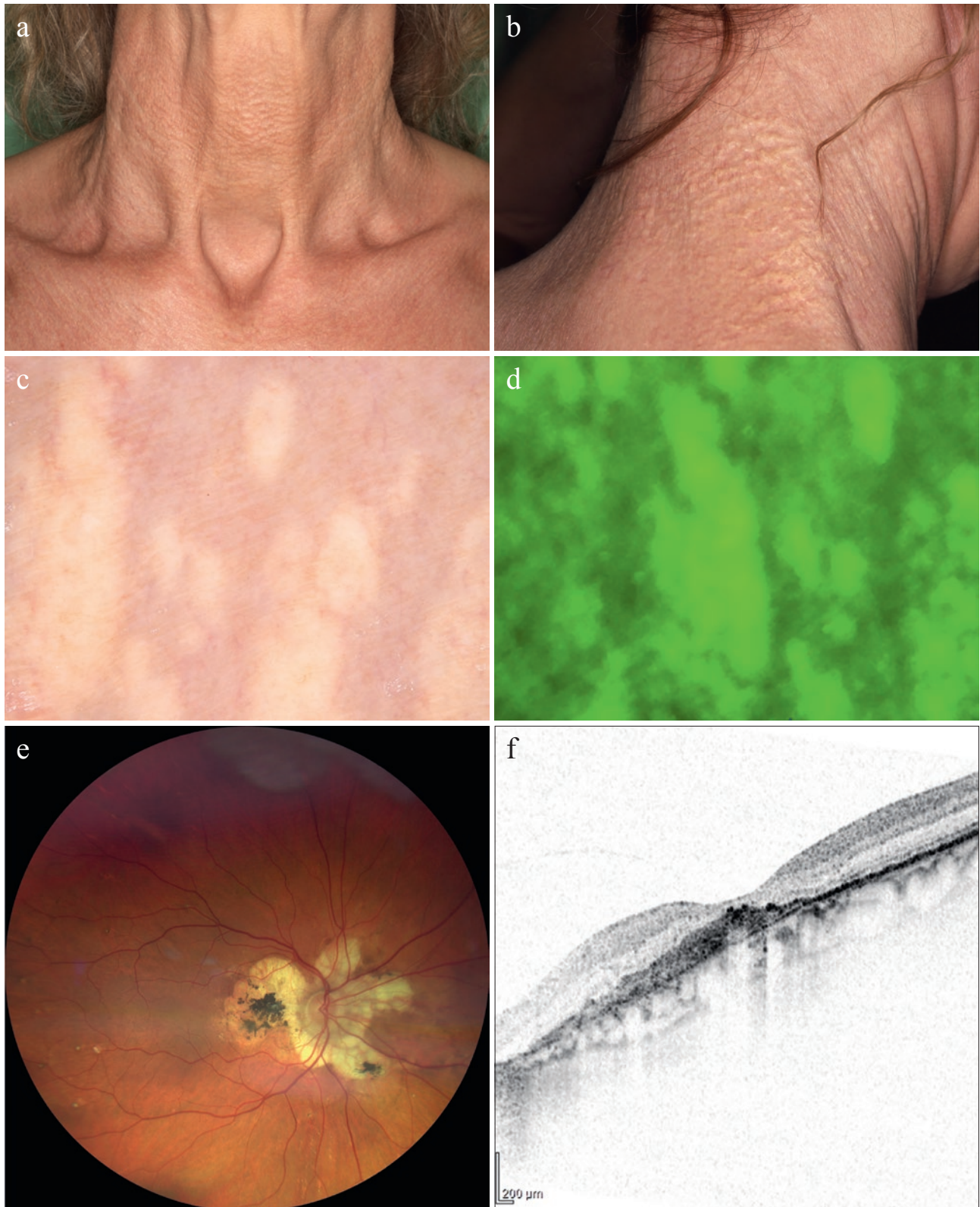
2. Beteg

69 éves férfi beteg, elmondása szerint édesapjának is hasonló bőrtünetei voltak. Szemészeti panaszai miatt 2000 óta az SE Szemészeti Klinikán gondozzák. 2015-ben készült OCT vizsgálat mindkét szemén atrophias és heges területeket mutatott ki. Néhány év elteltével a teljes macula területére is kiterjedő, összefüggő területen chorioidea atrophia mutatkozott.

A nyakon, az axillákban, az inguinalis hajlatban, a felső végtagokon sárgás papulákból álló plakkok, a hajlatokban redundáns, inelasztikus bőrrödök voltak észlelhetők (2. a, b ábra). A szövettani vizsgálat PXE-t igazolt (2. c, d ábra). Genetika vizsgálat az *ABCC6* gén egyik allélján nonsense mutációt, a másik allélon deléciót azonosított. A SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán végzett carotis doppler vizsgálaton mindkét oldali arteria carotis externa és arteria carotis interna (ACI) területén stenosis nem okozó meszes plakkok, intimálisan és subintimálisan 1-2 mm-es microcalcificatio göbök ábrázolódtak (2. e ábra). Szívultrahangon minimálisan tágabb bal pitvar, enyhe aorta insufficiencia (AI), mitrális insufficiencia (MI) és tricuspidalis insufficiencia (TI) igazolódott. Az érintett szervrendszerek alapján a betegség súlyosságát S3 E3 G0 V1 C0 R0 Phenodex score-ral jellemezhetjük.

3. Beteg

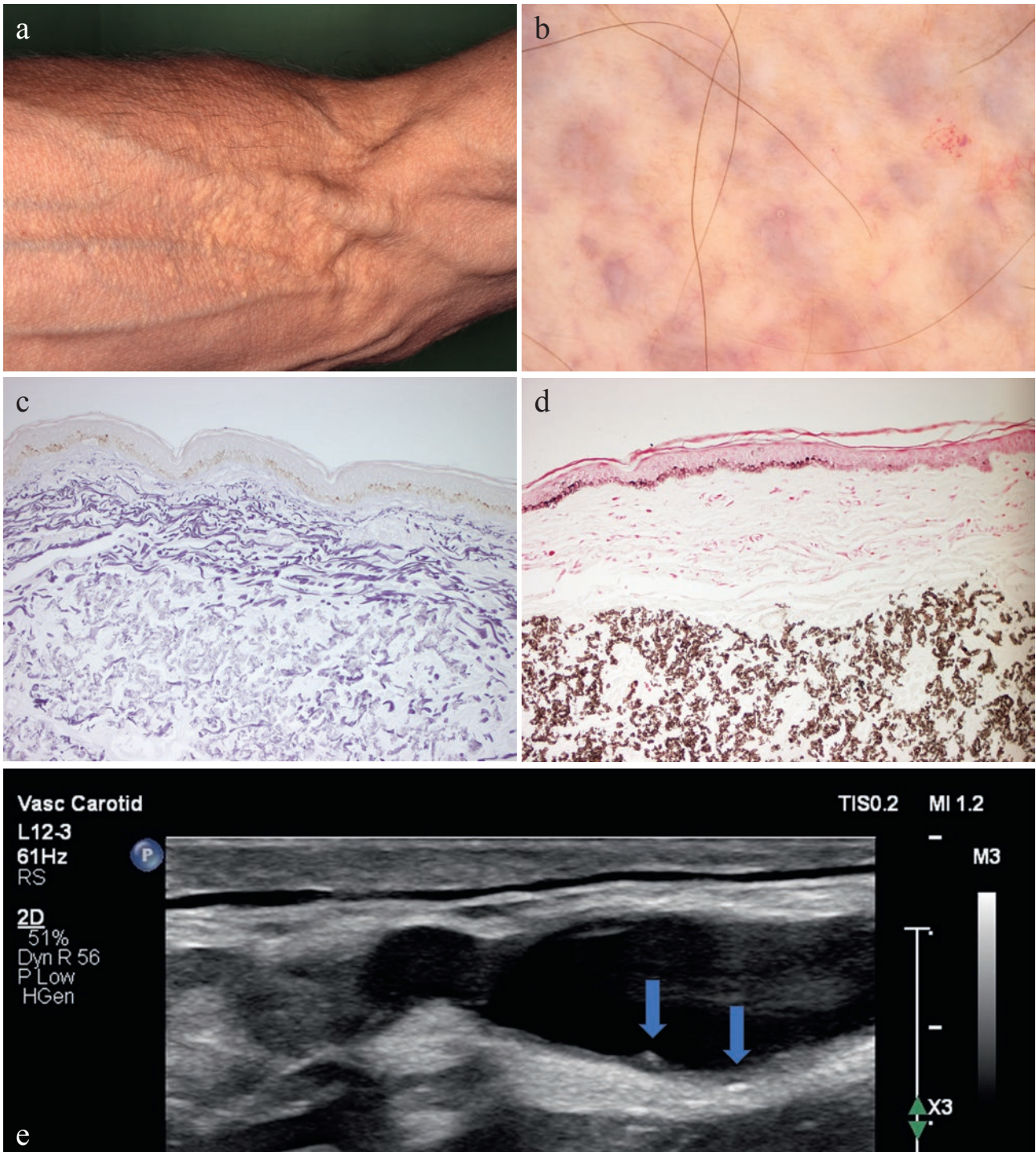
A 65 éves nőbeteg esetében a PXE diagnózist a beteg 53 éves korában végzett bőrszövettani vizsgálata vetette fel. A PXE diagnózisát a genetikai vizsgálat verifikálta, az *ABCC6* gén egyik allélján missense, a másikon nonsense mutáció igazolódott. A nya-



1. a, b, c, d, e, f ábra

Pseudoxanthoma elasticum bőrtünetei és szemészeti manifesztációi

a) A nyak elülső részén bőrszínű és sárga 1-5 mm átmérőjű papulák, melyek b) a nyak dorsolaterális részén plakká konfluálnak. c) Nyak területéről készült dermatoszkópos (DS) képen sárgásfehér globulusok helyenként plakkszerű mintázatot mutatnak. d) ugyanazon régióról készült autofluoreszcens (AF) képen a dermatoszkópos struktúrák jól elkülöníthetők e) Zeiss Clarus 500 szemfenéki színes fotó f) Heidelberg Spectralis macula OCT felvételen a fotoreceptorok belső és külső szegmentjének atrófiája, töredezett Bruch-membrán-RPE complex, subretinális fibrovascularis hegszövet, elvékonyodott chorioidea látható.



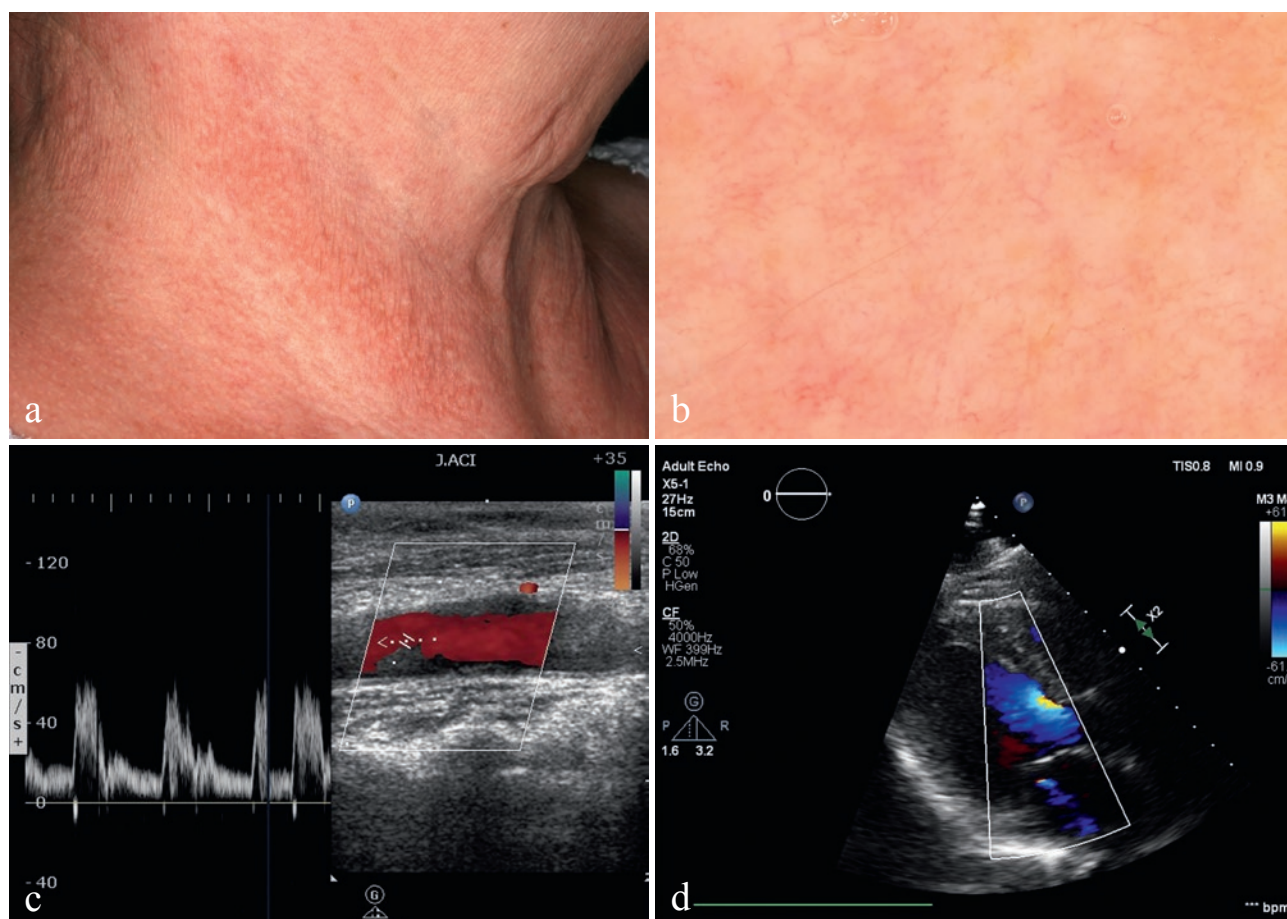
2. a, b, c, d, e ábra

Pseudoxanthoma elasticum bőrtünete, szövettani jellegzetességei és vaszkuláris manifesztációi

a) a könyökhajlatban a halványsárga papulák plakká konfluáltak b) könyökhajlatról készült DS kép, a sárgásfehér globulusok plakkos-lineáris mintázata. c) Von Kossa festéssel a dermisben lerakódott kalcium-só depozitumok jelennek meg d) Weigert elastica festéssel az elasztikus rostok fragmentációja ábrázolódik. e) Carotis ultrahangon a jobb artéria carotis externa (ACE) eredésében érdemi lumenszűkületet nem okozó, apró echodenz plakk látható. A plakkban, illetve azon kívül is intimálisan és subintimálisan 1-2 mm nagyságú mikrokalcifikációs göbök figyelhetőek meg

kon, az axillában, a felső végtagok hajlító felszínén, az inguinában és a térdhajlatban szimmetrikusan sárga-bőrszínű plakká konfluáló papulák, laza bőrszerkezet volt megfigyelhető (3. a, b ábra). Mindkét szemén nagyfokú visuscsökkenés jelentkezett, pigment-

rögök, maculaérintettség volt látható, a chorioidea ruptura pigmentált-atrophiás hege a foveát is érintette. Mindkét funduson a papilla körül angoid streaks, a maculatájon CNV és subretinalis fibrosis mutatkozott. Kardiológiai kivizsgálás során az ACI eredé-



3. a, b, c, d ábra

Pseudoxanthoma elasticum jellegzetes bőrtünete és kardiovaszkuláris manifesztációi

a) nyak lateralis részén erythemas alapon 2-5 mm-es halványsárga-papulák b) nyak régióról készült dermatoszkópos képen reticularis erek és helyenként konfluáló pontszerű sárgásfehér globulusok tűnnek elő. c) Jobb artéria carotis interna (ACI) eredésében érdemi lumenszűkületet nem okozó, nem kalcifikált lapos plakk d) Szív echokardiográfián parasternalis hosszszelvényi képen színes Doppler módban enyhe- közepes fokú organikus mitrális regurgitáció

sében diszkrét atheroscleroticus jelek voltak láthatók (3. c ábra). Echocardiographián tágabb pitvarok, enyhe fokú mitrális billentyű insufficiencia (3. d ábra), grade II. diastolés dysfunkció volt kimutatható. Fent leírt tünetek szerint a *Phenodex score*: S3 E3 G0 V1 C0 R0.

Összefoglalás

Az Európai Unió országaiban ún. ritka betegségnek tekintjük azokat a kórképeket, melyek 10 000 lakosból kevesebb, mint 5 embert érintenek (20). A genodermatózisok többsége a ritka betegségek közé tartozik. A PXE prevalenciáját tekintve ritka, monogénes, autoszomális recesszív módon öröklődő multiszisztémás, metabolikus, kötőszöveti betegség. A nemzetközi epidemiológiai adatokat alapul véve, Magyarországon a PXE betegek kisebb hányadát azonosították, a további valószínűsíthetően érintett páciensek diagnosztizálása még nem történt meg. APXE betegek és az érintett családok számára fontos és hasznos lenne a korai diagnózis felállítása. A szemészet, kardiológia, klinikai genetika, nefrológia, gasztroenterológia, belgyógyászat, radiológia társ-

szakmák összefogásával valósítható meg a PXE betegek szisztémás manifesztációinak felmérése, kezelése és gondozása. A PXE komplex multidiszciplináris ellátásával a szövödmények kialakulása lassítható vagy megelőzhető, ezért a prognózis és a betegek életminősége kedvezőbb lehet.

A jelenleg elérhető tüneti terápiák alkalmazása mellett (pl. kardiovaszkuláris és metabolikus rizikótényezők eliminálása, szemészeti fotodinámiai lézerkezelés, vagy intravitreális injekció vaszkuláris endothel növekedésgátló faktorról (anti-VEGF)) világszerte számos klinikai és preklinikai fázisban lévő vizsgálat történt. A PXE betegek körében a jövőben széleskörűen alkalmazható antimineralizációs terápiákra vonatkozó klinikai vizsgálatok (pl. nátrium-tioszulfát, magnézium, biszfoszfonát, PPI szupplementáció) mellett korai preklinikai fázisban lévő, a molekuláris genetikai háttér ismeretében tervezhető vizsgálatokról számol be az irodalom (pl. allélspecifikus chaperon, PTC-read through, génaddíciós terápia) (21, 22).

A PXE bőrgyógyászati tüneteinek szűrését, korai felismerését és követését a gold standard hisztológiai vizsgálat

mellett a DS és később egyéb nem invazív diagnosztikus eszközök, mint a multispektrális LED képkalkotás, a nemlineáris mikroszkópia és a magasferekvenciájú ultrahang (high frequency ultrasound HFUS) is segítheti. Az esztétikai kezelések (CO₂ lézer kezelés, kollagén injekció, kryoterápia, lokális szteroid) a bőrtünetek terápiájában megfelelő eredményt nyújthat, azonban előrehaladottabb vagy kiterjedtebb bőrléziók esetében plasztikai sebészeti beavatkozások is szükségessé válhatnak (23, 24).

Köszönetnyilvánítás:

A közlemény a NKFI FK_19-131916 azonosítószámú „Új nem-invazív optikai képkalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin „European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases” tagja. MM és KN az International Society of Ectopic Calcification tagja, munkájukat a COST action CA16115 EuroSoftCalcNet támogatta. A Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-4-II-SE-13 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült (KN). Dr. Kuroli Enikőnek köszönjük, hogy a szövettani felvételeket rendelkezésünkre bocsátotta. Köszönetünket fejezzük ki Prof. Dr. Olivier M. Vanakkernek (Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium) a molekuláris genetikai diagnosztikai vizsgálatokban nyújtott segítségéért.

IRODALOM

- Katona E., Aslanidis C., Remenyik E. és mtsai.: Identification of a novel deletion in the ABCC6 gene leading to Pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci.* (2005) *40*(2), 115-121. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.07.010.
- Szeri F., Miko A., Navasiolava N. és mtsai.: The pathogenic c.1171A>G (p.Arg391Gly) and c.2359G>A (p.Val787Ile) ABCC6 variants display incomplete penetrance causing pseudoxanthoma elasticum in a subset of individuals. *Hum Mutat.* (2022). doi: 10.1002/humu.24498.
- Martin L., Hoppé E., Kauffenstein G. és mtsai.: Early arterial calcification does not correlate with bone loss in pseudoxanthoma elasticum. *Bone.* (2017) *103*, 88-92. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.017.
- Bergen A. A., Plomp A. S., Schuurman E. J. és mtsai.: Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet.* (2000) *25*(2), 228-231. doi: 10.1038/76109.
- Farkas K., Kiss N., Szabó V. és mtsai.: Pseudoxanthoma elasticumban szenvedő betegek multidiszciplináris ellátása. *Orv Hetil.* (2022) *163*(18), 702-711. doi: 10.1556/650.2022.32438.
- Gliem M., De Zaeytijd J., Finger R. és mtsai.: An update on the ocular phenotype in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Frontiers in Genetics.* (2013) *4*(14). doi: 10.3389/fgene.2013.00014.
- Campens L., Vanakker O. M., Trachet B. és mtsai.: Characterization of cardiovascular involvement in pseudoxanthoma elasticum families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2013) *33*(11), 2646-2652. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301901.
- Rausch Á., Sima F., Cifra J.: Grönblad-Strandberg szindróma esete. *BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE.* (2010).
- Plomp A. S., Toonstra J., Bergen A. A. és mtsai.: Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A.* (2010) *152a*(4), 1049-1058. doi: 10.1002/ajmg.a.33329.
- Ralph D., Allawh R., Terry I. F. és mtsai.: Kidney Stones are Prevalent in Individuals with Pseudoxanthoma Elasticum, a Genetic Ectopic Mineralization Disorder. *Int J Dermatol Venereol.* (2020) *3*(4), 198-204. doi: 10.1097/jd9.000000000000126.
- Pfendner E. G., Vanakker O. M., Terry S. F. és mtsai.: Mutation detection in the ABCC6 gene and genotype-phenotype analysis in a large international case series affected by pseudoxanthoma elasticum. *J Med Genet.* (2007) *44*(10), 621-628. doi: 10.1136/jmg.2007.051094.
- Legrand A., Cornez L., Samkari W. és mtsai.: Mutation spectrum in the ABCC6 gene and genotype-phenotype correlations in a French cohort with pseudoxanthoma elasticum. *Genet Med.* (2017) *19*(8), 909-917. doi: 10.1038/gim.2016.213.
- Berthin C., Phan A., Navasiolava N. és mtsai.: Dermoscopic phenotype of pseudoxanthoma elasticum skin lesions: a study of 16 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* (2019) *33*(7), e262-e265. doi: 10.1111/jdv.15534.
- Lacarrubba F., Verzi A. E., Caltabiano R. és mtsai.: Dermoscopy of pseudoxanthoma elasticum. *Journal of the American Academy of Dermatology.* (2017) *76*(2, Supplement 1), S69-S70. doi: 10.1136/bcr-2017-221365.
- Kawashima S., Togawa Y., Miyachi H. és mtsai.: Dermoscopic features of pseudoxanthoma elasticum. *Clin Exp Dermatol.* (2018) *43*(2), 175-179. doi: 10.1111/ced.13308.
- Farkas K., Bozsányi S., Plázár D. és mtsai.: Autofluorescence Imaging of the Skin Is an Objective Non-Invasive Technique for Diagnosing Pseudoxanthoma Elasticum. *Diagnostics (Basel).* (2021) *11*(2). doi: 10.3390/diagnostics11020260.
- Kiss N., Anker P., Bánvölgyi A. és mtsai.: Új képkalkotó technikák a bőrgyógyászatban és azok klinikai alkalmazása. *BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE* (2019).
- Kiss N., Fésűs L., Bozsányi S. és mtsai.: Nonlinear optical microscopy is a novel tool for the analysis of cutaneous alterations in pseudoxanthoma elasticum. *Lasers Med Sci.* (2020) *35*(8), 1821-1830. doi: 10.1007/s10103-020-03027-w.
- Fésűs L., Plázár D., Kolonics A. és mtsai.: Low concentration Phloxine B staining for high chemical contrast, nonlinear microscope mosaic imaging of skin alterations in pseudoxanthoma elasticum. *Biomed Opt Express.* (2022) *13*(1), 252-261. doi: 10.1364/BOE.443507.
- Moliner A. M., Waligora J.: The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol.* (2017) *1031*, 561-587. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_30.
- Luo H., Li Q., Cao Y. és mtsai.: Therapeutics Development for Pseudoxanthoma Elasticum and Related Ectopic Mineralization Disorders: Update 2020. *J Clin Med.* (2020) *10*(1). doi: 10.3390/jcm10010114.
- Kozák E., Fülöp K., Tökési N. és mtsai.: Oral supplementation of inorganic pyrophosphate in pseudoxanthoma elasticum. *Exp Dermatol.* (2022) *31*(4), 548-555. doi: 10.1111/exd.14498.
- Salles A. G., Remigio A. F., Moraes L. B. és mtsai.: Pseudoxanthoma Elasticum Treatment with Fractional CO₂ Laser. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* (2014) *2*(9), e219. doi: 10.1097/GOX.0000000000000173.
- Zsuzsanna; S., Erzsébet; K., Éva T.: Pseudoxanthoma elasticum kalcium depozitumokkal és exudatív tünettellekkel – Pseudoxanthoma elasticum with calcium deposition and exudative (pustular) symptoms. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2000) *76*.évf. 6. 241-244.

Érkezett: 2023.01.06.

Közlésre elfogadva: 2023.01.16.

Neuroszifilisz esetek a Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2011–2022. között

Neurosyphilis cases at Semmelweis University, Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology between 2011 and 2022

CAKIR UGUR DR., VARGA VANDA, BELSŐNÉ OCSOVAI ILDIKÓ, FALUSKAINÉ JUHÁSZ KATALIN, TAMÁSI BÉLA DR., HOLLÓ PÉTER DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A neuroszifilisz a szifilisz központi idegrendszeri manifesztációja, amely a fertőzés bármely stádiumában kialakulhat. Az utóbbi években a szifilisz incidenciájának növekedésével fokozatosan nőtt a neuroszifilisz előfordulása is. Napjainkban a neuroszifilisz tipikus tünetei ritkábbak, az atipikus megnyilvánulások egyre gyakoribbak. A neuroszifilisz diagnózisa és kezelése multidiszciplináris feladat, amely a gyakorló venerológust is gyakran kihívás elé állítja. Retrospektív kutatásunkban a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2011. és 2022. között, 10 éves periódus alatt, 175 neuroszifilisszel diagnosztizált beteg epidemiológiai, klinikai, laboratóriumi és terápiás adatait elemeztük.

Kulcsszavak:

neuroszifilisz – szifilisz – HIV – penicillin G

SUMMARY

Neurosyphilis occurs as part of syphilis in the central nervous system and can manifest at any stage of the infection. In recent years, with the increase in the syphilis infection rate, the incidence of neurosyphilis has gradually increased. Nowadays, typical symptoms of neurosyphilis have become rare, and atypical manifestations have increased. Diagnosis and treatment of neurosyphilis is a multidisciplinary task, which may challenge practicing venerologists. In our retrospective research, we analyzed the epidemiological, clinical, laboratory and therapeutic data of 175 patients diagnosed with neurosyphilis in a 10-year period between 2011 and 2022, at the Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology.

Key words:

neurosyphilis – syphilis – HIV – penicillin G

A szifilisz egy szexuálisan és vertikálisan is terjedő fertőzés, melyet a spirocheta *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* (*T. pallidum*) okoz. A kórokozót Schaudinn és Hoffmann azonosította 1905-ben (1). A *T. pallidum* egy 6-20 µm-es hosszú és 0,1-0,2 µm-es átmérőjű, microaerophil, a környezeti hatásokra érzékeny baktérium. Keskeny átmérője és felépítése miatt fénymikroszkópban nem, csak speciális festéssel (pl. ezüstözéssel), fázis-kontraszt vagy sötét látóteres mikroszkóppal vizualizálható (2).

Szifilisz epidemiológiája

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) adatai szerint 2019-ben 35 039 megerősített szifilisz esetet jelentettek a 29 EU/EGT tagállamban, ez 7,4 eset / 100 000 fős gyakoriságot jelent. A be-

jelentett betegek között kilencszer több férfi volt, mint nő, a betegség életkori csúcsot férfiak esetében a 25-34 éves korcsoportban mutatott. Az ismert transzmissziójú esetek többsége (74%) az MSM (men who have sex with men) populációból került ki. 2010. és 2017. között a férfiak között a bejelentett esetek száma folyamatosan emelkedett, többségében az MSM populációban jelentkező esetszám-emelkedés miatt, de ennek üteme lelassult 2018. és 2019. között. A 2018-as adatokhoz viszonyítva 2019-ben 1%-kal csökkent a HIV pozitív, és 2%-kal nőtt a HIV negatív MSM-esetek száma (3).

Magyarországon 2021-ben összesen 776 szifilisz esetet jelentettek (8 eset / 100 000 fő). Bár az európai adatokhoz hasonlóan itthon is több a férfi megbetegedés, 4,4/100 000 nő érintett, ami az egyik legmagasabb arány Európában. Az ECDC adatai szerint 2019-ben a diagnosz-

tizált esetek száma az összes eset kevesebb, mint 20%-a MSM populációból, míg ez az arány Franciaországban és Hollandiában több, mint 75%-a. Magyarországon a 2021. év adatai szerint a korai látens szifilisz esetek száma (332 fő) meghaladta a primer (160 fő) és szekunder (169 fő) szifilisz esetek számát (4).

Szifilisz stádiumai

A szifilisz sokféleképpen manifesztálódhat a fertőzés első 2 évében, amelyet aztán egy típusosan elhúzódó, látens stádium követ. Ebből akár évekkal vagy évtizedekkel a kezdeti fertőződés után is kialakulhat a klinikailag is észlelhető terciér stádium (5). Mivel a szifilisz leziók gyakran tünetmentesek, és olyan régiókban is előfordulhatnak, ahol könnyen észrevétlenek maradhatnak, nem minden fertőzött egyénnél jelentkeznek az egyes stádium/stádiumok klasszikus tünetei.

Primer szifiliszben az inokuláció helyén alakul ki egy fájdalommentes, indurált, általában szoliter ulcus, mely típusosan a fertőzött egyénnel történt direkt kontaktus után 2-3 héttel jelentkezik és kezelés nélkül 3-6 hét után spontán, hegesedés nélkül gyógyul.

A primer lézió után, vagy vele egy időben, a hematogén szóródás következtében megjelennek a szekunder szifilisz jelei. A szekunder szifilisz klasszikusan 1-2 cm-es, a bőrön generalizáltan fellépő fájdalommentes makulák képeiben jelentkezik, előfordulhatnak tenyéri-talpi léziók is. A bőrtünetek maculopapulózus, pustulózus vagy akár pikkelyes megjelenésűek is lehetnek, melyek utánozhatnak különböző bőrgyógyászati betegségeket. Kezelés nélkül a szekunder szifilisz leziók spontán, hegesedés nélkül gyógyulnak.

A szekunder manifesztációk regressziója után a kezletlen szifilisz látens stádiumba lép, amely általában tünetmentes és a fertőzés csak szerológiai vizsgálattal mutatható ki.

A preantibiotikus éra adatai alapján a kezletlen, látens szifilisz betegek harmadában évekkal vagy akár évtizedekkel később alakulnak ki további manifesztációk, mint a késői neuroszifilisz, a kardiovaszkuláris szifilisz vagy a gummatosus szifilisz (6). A 20. század második felére a kardiovaszkuláris szifilisznek és a gummaképződésnek jelentősen csökkent az előfordulása.

Neuroszifilisz

A neuroszifilisz a szifilisz egy manifesztációja, amely a fertőzés során bármikor előfordulhat (7). Igazolt és feltételezhető neuroszifilisz különböztetünk meg, mely a tüneteken és a liquor vizsgálatán alapul. Pozitív liquor VDRL teszt esetén igazolt, míg negatív VDRL teszt, de neurológiai tünetek, emelkedett liquor fehérvérsejtszám, emelkedett liquor összfehérje és emelkedett liquor TPPA titer esetén feltételezhető neuroszifiliszről beszélünk (8,9).

A neuroszifilisz számos módon manifesztálódhat, a tünetek nagyjából korrelálnak a fertőzés időtartamával, de egyes formái, mint például a szem érintettsége (uvei-

tis, agyidegbénulás stb.) a kezletlen szifilisz teljes időtartama alatt megjelenhetnek. Másodlagos szifiliszben szenvedő páciensek fejfájással és enyhe meningizmussal (szifilisz meningitis) is jelentkezhetnek. Szakirodalmi adatok alapján a szekunder szifiliszben szenvedők több, mint 40%-ánál enyhe meningeális jelek jelentkezhetnek, és (a fertőzés egyéb másodlagos megnyilvánulásaihoz hasonlóan) kezeléssel vagy spontán megszűnhetnek (10). A kezletlen szifilisz természetes lefolyásának későbbi szakaszában a kis és közepes központi idegrendszeri artériák gyulladása stroke-ot, vagy a meningovascularis szifilisz stroke-szerű megnyilvánulásait eredményezheti. Ezek a fertőzés után több évvel (jellemzően 5-10 évvel, bár HIV-fertőzött betegeknél valószínűleg korábban) jelentkeznek (11). A meningovascularis szifilisz leggyakoribb tünete a hemiplegia, az afázia és az arteria cerebri media vagy ágainak érintettségéhez kapcsolódó görcsroham. Később, a kezletlen szifilisz során a krónikus központi idegrendszeri fertőzés generalizált paresishez vagy tabes dorsalishez vezethet (12). A neuroszifilisz klinikai megnyilvánulásai közé tartozik a demencia, a görcsrohamok és a különböző pszichiátriai szindrómák széles köre. A késői neuroszifilisz másik klinikai megnyilvánulása, a tabes dorsalis, amely a hátsó kötegek és a gerincvelői gyökök érintettségéből adódik. A korai tabes jellemzően hirtelen, "villámló", súlyos, nem provokált gyöki fájdalomként és ataxia formájában jelentkezhet, utóbbi a propriocepció elvesztését tükrözi (13). Fizikális vizsgálat során gyakoriak a pupilla rendellenességei (beleértve az Argyll-Robertson pupillát), a reflexek elvesztése, és a vibrációs érzékelés károsodása. Bár általában az alsó végtag hosszú idegei érintettek, az epizódokban jelentkező fájdalom szinte mindenhol előfordulhat, a hasüregben is, úgynevezett zsigeri kríziseket okozva.

Bár az okuláris szifiliszre mint a neuroszifilisz manifesztációjára tekintünk, de külön entitásként is szerepel, amely legtöbb esetben uveitis formájában jelenik meg. A Centers for Disease Control and Prevention (CDC) meghatározása szerint az okuláris szifilisz „bármelyik szifilisz stádiumban jelentkező, a szembetegségre utaló klinikai tünetek vagy jelek együttese” (14). Okuláris szifilisz manifesztációi lehetnek anterior uveitis, panuveitis, csökkent látásélesség, vakság, n. opticus neuropátiája, interstitialis keratitis és retina vasculitis (15).

Neuroszifilisz diagnosztikája

Mivel a neuroszifilisz sokféleképpen jelenhet meg és tünetmentes is lehet, a liquor elemzése az egyetlen, amely egyértelműen segíthet a diagnózis felállításában. A lumbálpunkciót és a liquor vizsgálatot azonban jelenleg csak a megfelelő klinikai tüneteket mutató betegek neuroszifiliszének diagnosztizálására, a terápiás sikertelenség értékelésére és néhány látens szifiliszben szenvedő beteg esetében javasolják (16). Tekintettel arra hogy, a liquorból direkt baktérium kimutatás (PCR módszerrel) alacsony szenzitivitású és specifitású, rutinszerű használata diagnosztikai tesztként neuroszifilisz esetén

nem javasolt (17,18). Ilyen helyzetekben a pozitív liquor VDRL teszt diagnosztikus értékű, az emelkedett liquor-fehérvérsejtszám (túlgyomórészt limfociták) és -fehérje (amely reaktív liquor VDRL teszt nélkül is megfigyelhető) kimutatása segíthet a diagnózis felállításában. Bár a rapid plazma reagin (RPR) és VDRL tesztek egyaránt használhatók szérumból, az RPR teszt elvégzése liquoron nem ajánlott. A diagnózis pontos tisztázására továbbá a TPPA elvégzése is javasolt liquorból, melynek titrált eredménye a neuroszifilisz-diagnosztika egyik meghatározója (17).

A központi idegrendszeri képződés segíthet a neuroszifilisz diagnosztizálásában és monitorozásában is, bár semmilyen eltérés nem specifikus a betegségre. A kis és közepes méretű ereket érintő meningo-vaszkuláris gyulladás miatt leggyakrabban elhalt vagy vérzéses területek láthatók az a. cerebri media és az a. basilaris területén, emellett előfordulhat meningeális jelfokozódás, aspecifikus fehérállományi elváltozások és enyhe generalizált atrophia (19). Az MRI előnyösebb a CT-vizsgálattal szemben, mivel jobb az agyállomány felbontása, és jobban láthatóak a lehetséges hátsó scalai vagy gerincvelőt érintő eltérések. CT vagy MR angiográfia javasolható az érszűkület vagy szabálytalanság kimutatására, különösen alternatív diagnózisok, például nem fertőző agyi vasculitisek gyanúja esetén (20).

Neuroszifilisz kezelése

Penicillin az elsőként választandó gyógyszer szifiliszben. Neuroszifiliszos pácienseknek napi 24 millió egység intravénás penicillin G adása javasolt, 4 óránként, 14 napig (17). Egyes szakértők javaslata alapján az intravénás terápia befejezését követően 3 dózis benzathine benzilpenicillin is adható, a késői szifilisz terápójához hasonlóan (16). Másodvonalbeli kezelésként, illetve penicillin túlérzékenység esetén intravénásan 2 g/nap ceftriaxon is adható 14 napon keresztül (17). Béta-laktám túlérzékenység esetén 28 napig emelt dózisu doxycyclinnel is kezelhető a neuroszifilisz, a potenciális vesetoxicitás miatt azonban szoros laborkövetés mellett (17).

A penicillin beadását követő 12 órán belül Jarisch-Herxheimer reakció léphet fel, amely egy akut, önkorlátozó állapot, lázzal, myalgiaival, tachycardiával, hypotoniával és bőrelváltozásokkal. Neuroszifiliszos betegeknél a Jarisch-Herxheimer reakció következtében a neurológiai tünetek fellángolása, míg okuláris szifilisz esetén vaklás is kialakulhat. Kivédésére neurológiai tünetes betegek esetén a kezelést megelőzően 2 napig per os 24 mg/nap prednison beadása javasolt (17).

Szifilisz és HIV

A HIV és a szifilisz hasonló betegcsoportokat érint. Ismeretes, hogy a szifilisz incidenciája magasabb HIV-fertőzötteknél, mint az általános populációban (21). A HIV és a szifilisz szinergikus kapcsolatban áll egymással, mivel a szifilisz növelheti a HIV átvitelének és a megfertőző-

désnek a kockázatát, míg a HIV befolyásolhatja a szifilisz megjelenését, diagnosztizálását, progresszióját és a terápiás választ (22).

A szifilisz átmeneti immunszuppressziót okoz, így gyengítheti a szervezet HIV fertőzésre adott választ, növelve egy esetleges HIV-fertőzés valószínűségét. Ezen túlmenően, a szifilisz bőr- és nyálkahártya-tünetei általában sérülékeny, jól vaszkularizált léziók, amelyek kiváló behatolási kaput biztosítanak, megkönnyítve a HIV szervezetbe bejutását és így az elsődleges fertőzés kialakulását (23).

HIV által okozott immundeficiencia megmagyarázza a HIV-nek a szifiliszre gyakorolt hatását: a szifilisz megjelenése súlyosabb vagy atípusos lefolyású lehet, különösen a súlyosan immunszupprimált betegeknél. Ezeknél az egyéneknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki többszörös, mélyebb vagy nagyobb sánkereket, bőrtüneteket, illetve a primer és szekunder stádiumok átfedhetnek (24). A neuroszifilisz kialakulásának valószínűsége a HIV által okozott immunszuppresszió mértékével hozható összefüggésbe, így azoknál a betegeknél akiknél a CD4+ sejtszám 350 sejt/μl alatt van, háromszorosára nő a neurológiai érintettség valószínűsége (25).

Retrospektív tanulmányunkban megvizsgáltuk azokat a neuroszifiliszos betegeket, akiket a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrumában diagnosztizáltak 2011-2022 között. Információt gyűjtöttünk a betegek klinikai jellemzőiről, laboratóriumi paramétereiről és az alkalmazott kezelési módokról. Kutatásunk során betegadatainkat összehasonlítottuk a nemzetközi szakirodalomban már rendelkezésre álló adatokkal.

Módszerek

A Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán működő Országos STD Centrum adatbázisából tekintettük át azon páciensek adatait, akiknél 2011. október 1-je és 2022. szeptember 30-a között diagnosztizáltak neuroszifilisz, vagy annak bármilyen manifesztációját. Összesen 175 esetet vontunk be a vizsgálatba. A betegek klinikai jellemzői (nem, életkor, tünetek), laboratóriumi paramétere (liquor fehérje, liquor leukocitaszám, liquor VDRL, liquor TPPA, szérumból RPR titer kezelés előtt és után), koinfekciói (HIV, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, HAV, HBV, HCV) és társbetegségei kerültek feldolgozásra.

A különböző csoportok összehasonlítására student's t-test statisztikai módszert alkalmaztunk Graphpad Prism 7.0 szoftvert használva. A $p < 0.05$ alatti statisztikai eredményeket szignifikánsként vettük.

Eredmények

Betegpopuláció

Klinikánkon 2011. október 1. és 2022. szeptember 30. között 175 neuroszifiliszos esetet diagnosztizáltunk. A 10 éves időtartam alatt 175 eset közül 10 beteg kétszer, míg 1 beteg háromszor akvirált neuroszifilisz. A 164 beteg többsége férfi volt ($n=146$, 89%). A betegek átlag életkora 42

év volt. Társbetegségek közül a leggyakoribbak a kardiovaszkuláris rendszert érintő megbetegedések voltak, melyeket gastrointestinalis rendszert érintő betegségek követtek. Autoimmun eredetű betegségek közül a leggyakoribb a Crohn betegség volt. A daganatos betegségek közül non-Hodgkin és Hodgkin lymphoma, prosztaták, illetve Kaposi sarcoma fordult elő (1. táblázat).

A 10 éves periódus alatt a legtöbb esetet 2016-ban diagnosztizáltunk, melyet követően az esetek száma csökkent. 2020-ban a COVID19-pandémia idején kevesebb eset lett diagnosztizálva, 2021 és 2022-ben az esetek száma 2020-hoz képest újra emelkedést mutatott. (1. ábra)

Átlag életkor	42,38 ± 13,37 év	
Nem		
Férfi	146	89%
Nő	18	11%
Egyéb megbetegedések		
Kardiovaszkuláris betegségek	26	14,86%
Cukorbetegség	5	2,85%
Autoimmun megbetegedések	7	4%
Pszichiátriai betegség (depresszió, függőség)	11	6,29%
Neurológiai betegség	12	6,85%
Gastrointestinalis betegség	20	11,43%
Daganatos betegségek	6	3,43%

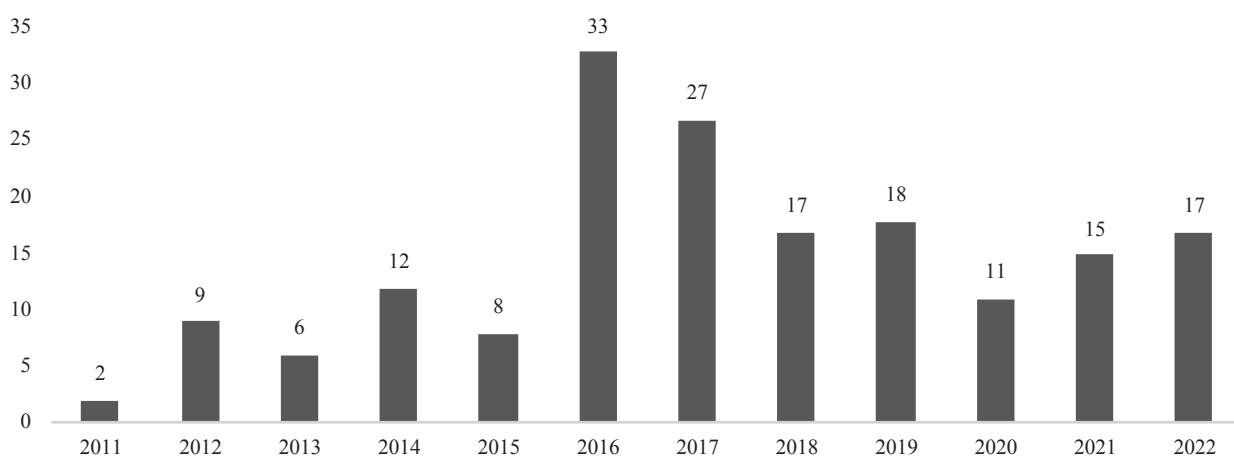
1. táblázat
Neuroszifilisztes betegek adatai

Neuroszifiliszsel diagnosztizált betegeink körében minden esetben kontaktkutatást végeztünk. Ez alapján az esetek 31,67%-a nem tudta vagy nem akarta megadni a kontaktjai számát és nemét. A nőbetegek 33,3%-ának 1, 50%-ának pedig több ismert férfi partnere volt. A férfi betegeink 27,78%-a 1, míg 5,57%-a több ismert férfi partnert jelentett. Továbbá a férfi betegek 5,57%-ának 1, míg 12,96%-ának több anonim férfi partnere volt. A kontaktkutatás során a férfi betegeink közül 11,11%-ának 1 ismert női partnere volt.

Neuroszifiliszsel diagnosztizált betegeink több, mint kétharmadának (n=99, 68,28%) HIV fertőzése is volt. 22 esetben a diagnózissal egyidőben fennálló *N. gonorrhoeae* fertőzést, 2 esetben *C. trachomatis* fertőzést is diagnosztizáltunk. Beteganyagunkban HBV, HCV és HAV fertőzéseken átesett betegek is voltak (2. táblázat).

Koinfekciók	esetszám	
HIV	99	68,28%
N. gonorrhoea	22	12,57%
Urethra	5	2,85%
Anus	14	8%
Torok	3	1,71%
C. trachomatis	2	1,14%
Urethra	1	0,57%
Anus	1	0,57%
HBV	4	2,29%
HCV	6	3,43%
HAV	1	0,57%

2. táblázat
Neuroszifilisztes betegeink egyéb STI-vel



1. ábra
Diagnosztizált neuroszifilisztes esetek évenkénti eloszlása
2011-es évben az esetszám október 1-jétől, míg 2022-es évben szeptember 30-ig diagnosztizált esetek összegzése

A betegek szifilisz stádiuma, bőrtünetei és neurológiai tünetei

Ismert, hogy a neuroszifilisz a fertőzés bármelyik stádiumában előfordulhat. A vizsgált 175 esetben leggyakrabban látens recens stádiumban fordult elő neuroszifilisz, melyet szekunder, primer és terciar stádiumok követtek (3. táblázat).

Szifilisz stádium		
Primer	6	3,43%
Szekunder	83	47,43%
Látens	84	48%
Tercier	2	1,14%

3. táblázat

Neuroszifilisz diagnózisakor a betegek szifilisz stádiuma

A neuroszifilisszel diagnosztizált eseteink felének (n=88, 50,29%) a diagnózis felállításakor nem volt bőrtünete. A leggyakoribb bőrtünet papulosus exanthema volt, melyet roseola syphilitica és alopecia syphilitica követett. Érdekeség, hogy a manapság ritkának számító gummás bőrtünet az egyik esetünkben jelen volt (4. táblázat).

Bőrtünetek		
Alopecia syphilitica	10	5,71%
Roseola syphilitica	28	16%
Papulosus exanthema	50	28,57%
Ulcus durum	11	6,29%
Lymphadenopatia	10	5,71%
Condyloma latum	1	0,57%
Plaques muqueuses	6	3,43%
Oedema indurativum	1	0,57%
Syphilis gummosa	1	0,57%
Nincs bőrtünet	88	50,29%

4. táblázat

Neuroszifilisszel kezelt betegek diagnóziskori bőrtünetei

A vizsgált beteganyagban a leggyakoribb neurológiai tünetek között homályos látás/látásromlás, fejfájás, szédülés és fülzúgás szerepelt. Bár kisebb számban, de más egyéb központi idegrendszeri tünetet, többek között paresist, járászavart, reflexhiányt, egyensúlyzavart, beszédzavart és zsibbadást is észleltünk. Az esetek majdnem egyharmadában azonban semmilyen neurológiai tünet nem volt, az ő esetükben a diagnózist laboratóriumi vizsgálatok alapján lehetett felállítani (5. táblázat).

Neurológiai tünetek		
Fejfájás	52	29,71%
Szédülés	23	13,14%
Homályos látás/látásromlás	64	36,57%
Kettős látás	4	2,29%
Látótérkiesés	6	3,43%
Szem fényérzékenysége	2	1,14%
Fülzúgás	24	13,71%
Halláscsökkenés	11	6,29%
Paresis	3	1,71%
Járászavar	3	1,71%
Beszédzavar	3	1,71%
Koncentráció csökkenés	3	1,71%
Memória zavar	4	2,29%
Reflex hiány	2	1,14%
Zsibbadás	3	1,71%
Egyensúlyzavar	2	1,14%
Hallucináció	1	0,57%
Nincs neurológiai tünet	56	32%

5. táblázat

Neuroszifiliszos betegek neurológiai tünetei

Liquor vizsgálat, alkalmazott terápia, és a terápiás válasz

A vizsgált beteganyagban 139 esetben végeztek lumbálpunkciót a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinikáján. A 2020-as európai guideline alapján okuláris szifilisz esetén nem kötelező a lumbálpunkció, mivel az per se neuroszifilisznek tekintendő, emiatt beteganyagunkban az okuláris tüneteket mutató betegek többségénél ez nem történt meg. A liquorból készült laborvizsgálatokban emelkedett fehérje és -lymphocytá számot láttunk. (A 7. táblázatban jelölt kétféle fehérje és sejtszám átlag a 2020. előtti és utáni, módosított labor-mértékegységek miatt szerepel.) A liquor TPPA titer mediánja beteganyagunkban 1:320 volt (6. táblázat).

A klinikánkon neuroszifilisszel diagnosztizált betegek közül 162 esetben alkalmaztunk 14 napig tartó, intravénás penicillin G terápiát, napi 6x4 M NE összdózisban. 6 esetben penicillin G helyett per os doxycyclint, 4 esetben intravénás ceftriaxon kezelést alkalmaztunk. 1 esetben ceftriaxon kezelés után per os doxycyclin kezelést alkalmaztunk. Egy beteg az első 4 M NE penicillin iv. megadása után saját felelősségére otthonába távozott, később egy másik intézményben protokollnak megfelelően komplettálta az antibiotikum kezelést.

Lumbálpunkció labor eredményei:		
Liquor összefehérje átlag (mg%)	56,96	56 esetben
Liquor sejtszám átlag (/3)	31,84	56 esetben
Liquor fehérje átlag (mg/L)	469,88	26 esetben
Liquor fehérvérsejtszám átlag (/mm ³)	18,12	26 esetben
Liquor TPPA medián	1:320	124 esetben

6. táblázat
Lumbálpunkció labor eredményei

Az alkalmazott antibiotikum terápia hatására a szérumban RPR titer HIV-vel fertőzött egyéneknél 1 évvel, a többi esetben pedig fél évvel később a diagnózis felállításakor mért titerhez képest csökkent (7. táblázat). A betegek bőr- és neurológiai tünetei javultak.

Szérumban RPR	Diagnóziskor	Kezelés után
Medián	1:128 (169 esetben)	1:8 (105 esetben)

7. táblázat
Szérumban RPR titer átlaga a diagnózis felállításakor és a kezelés után

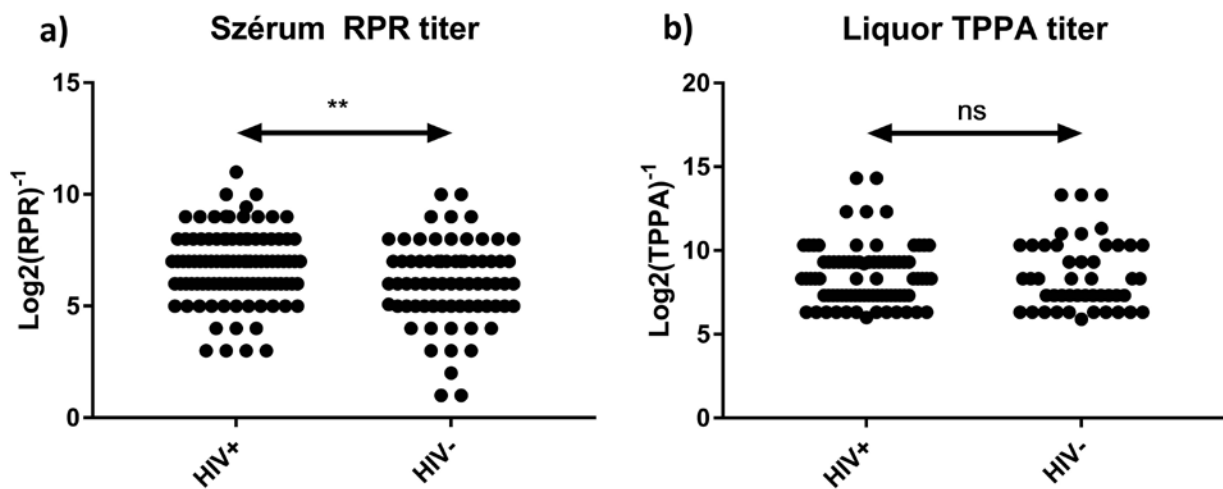
A beteganyagunkban a HIV pozitív betegek a neuroszifilisz diagnózis felállításakor mért szérumban RPR titer átlaga (1:256) szignifikánsan magasabb volt a HIV negatív betegek szérumban RPR titer átlagához (1:128) képest ($p < 0.005$). A liquor TPPA titer érték a HIV pozitív és a HIV negatív betegek között statisztikailag nem különbözött (2. ábra).

Megbeszélés

A neuroszifilisz klinikai megjelenése és a fertőzött betegpopuláció összetétele az évek során megváltozott, ami az antibiotikumoknak való kitettségnek és a HIV-vel élők számának növekedésének tulajdonítható (19). Napjainkban a neuroszifilisz klinikai képe gyakran nem specifikus, és a betegség a szifilisz természetes lefolyása során bármikor kialakulhat. Bár kezeletlen HIV-vel élő betegek esetében a neuroszifilisz fulminánsabb lefolyású lehet, az immunkompetens egyéneknél a betegség larváltabbban, aspecifikus tünetekkel jelentkezhet, diagnosztikai nehézségeket okozva (26).

Retrospektív tanulmányunk során a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán az elmúlt 10 év alatt diagnosztizált, kezelt, és gondozott neuroszifilisz betegek tulajdonságait vizsgáltuk meg. Betegcsoportunk átlag életkora 42 év volt. Bár Magyarországon az összes újonnan diagnosztizált szifilisz eset egyharmada nő, a mi betegcsoportunkban a neuroszifilisz nők aránya jóval alacsonyabb volt (4). Az ECDC adatai szerint 2019-ben hazai, újonnan diagnosztizált szifilisz betegek 20%-a MSM populációból származott. A kontaktkutatás során a partnerek neme alapján a vizsgálatunkban résztvevő neuroszifilisz férfi betegek több, mint 50%-a az MSM populációból származott. A 10 éves vizsgálati periódus alatt a neuroszifilisszel diagnosztizált betegek több, mint kétharmada HIV-vel élő is volt. Ez az arány a neuroszifilisz eseteket vizsgáló nemzetközi kutatásokhoz képest jóval magasabb (8,27,28). Egyéb STI-kkel való koinfekció egyedül *N. gonorrhoeae* esetén volt magas. Az alacsony *C. trachomatis* pozitív esetszám a neuroszifilisz betegek körében a nem rutinszerűen végzett szűrés következménye lehet.

Bár a neuroszifilisz alap esetben nem manifesztálódik bőrtünettel, tekintettel arra, hogy a kórkép a szifilisz bár-



2. ábra

a) HIV pozitív és a HIV negatív betegek szérumban RPR titer értékei (n=169). b) HIV pozitív és HIV negatív betegek liquor TPPA titer értékei (n=124). **: $p < 0.005$, ns: nem szignifikáns

melyik stádiumában előfordulhat, a neuroszifilisz esetén előforduló bőrtünetek általában az adott szifilisz stádiumnak felelnek meg. A vizsgált beteganyagban a betegek felének a diagnózis felállításakor nem volt kután léziója. A bőrtünetek közül leggyakoribb a papulosus exanthema volt. Egy – a napjainkban ritkának számító – gummás tünetet mutató beteg is szerepelt a vizsgálatunkban.

Neuroszifilisz gyanúját szifilisszel diagnosztizált beteg addig más kórokkal nem magyarázható neurológiai panaszai keltik fel. Szifilisz betegeknel gyakran megfigyelhető különböző típusú fejfájás, és gondot okozhat a fejfájás szindrómák differenciáldiagnózisa is. Ha egy szifilisz betegnek fejfájása van, neuroszifiliszre kell gondolni (29). A fejfájás gyakorisága a neuroszifilisz lefolyása során a különböző vizsgálatok szerint 5-39% körül mozog (8,27,30,31). Kutatásunkban a fejfájás az egyik leggyakoribb tünet volt, az esetek harmadában előfordult. Gyakori tünet volt még a homályos látás és a látáscsökkenés. Okuláris szifilisz részeként vizsgálatunk során 64 betegnek homályos látása alakult ki. A klasszikus neuroszifilisz tünetei (paresis, járászavar, reflexhiány) nagyon ritkán fordultak elő.

Fontos kiemelni, hogy a betegek majdnem egyharmadának semmilyen neurológiai tünete nem volt. Ilyenkor a gyakorló venerológus alaposága rendkívül fontos. A beteg szérums RPR titer, egyéb koinfekciói (pl. HIV) alapján dönthet az orvos további vizsgálatokról. Neurológiai vagy szemészeti tünetek hiányában neuroszifilisz gyanú esetén a lumbálpunkció diagnosztikus értékű. Lumbálpunkciót követően a liquor VDRL-pozitivitás a neuroszifilisz diagnózisát egyértelműen alátámasztja (32). Azonban, tekintettel a liquor VDRL alacsony szenzitivitására, a liquor VDRL negativitása esetén az emelkedett liquor fehérvérsejtszám, emelkedett liquor fehérje, és emelkedett liquor TPPA titer (>1:320) is segíthet neuroszifilisz diagnózisának felállításában (9).

Neuroszifilisz-gyanús betegeink között 139 esetben végeztek lumbálpunkciót. A liquor vizsgálata során a fehérvérsejtszám, az összfehérje mennyiség és TPPA titer emelkedett volt.

Kiemelendő, hogy HIV pozitív és HIV negatív betegek diagnóziskor meghatározott szérums RPR titerjeit összehasonlítva, a HIV pozitív betegek RPR titerje statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a HIV negatív betegekenél. Ez egybevág a nemzetközi irányelvek azon javaslatával, miszerint HIV-vel élőknel 1:32 RPR titer felett javasolt a lumbálpunkció elvégzése. Bár a HIV pozitív betegek TPPA titerének átlaga magasabb volt, mint a HIV negatív betegeké, a két csoport között statisztikailag szignifikáns különbséget nem tudunk kimutatni.

Neuroszifilisz kezelésére a nemzetközi ajánlások szerint első vonalban napi 6x4 M NE intravénás penicillin G adandó 14 napig. Penicillin allergia esetén 2 g/nap intravénás ceftriaxon vagy 28 napig tartó emelt dózisú doxycyclin kezelés javasolt (17). A 10 éves periódus során a fent említett terápiás lehetőségeket mind alkalmaztuk. A kezelések hatására a betegek bőr- és neurológiai tüneteiben javulást észleltünk. Továbbá, a kezelés előtti szérums RPR titer ke-

zelés után (HIV negatív betegek esetén 6 hónappal később, HIV pozitív betegek esetében 12 hónappal később) minimum négyszeres csökkenést mutatott, amely megfelel a szakirodalom szerinti gyógyultság kritériumának.

A neuroszifilisz diagnosztizálása napjainkban az egyre inkább jellemző atípusos tünetek, vagy épp a tünetmentesség miatt kihívást jelenthet. Fontos, hogy a korábban szifilisszel diagnosztizált betegek bármilyen idegrendszeri (beleértve fejfájást is), illetve szemészeti tünete esetén neuroszifilisz lehetőségével számolni kell. A társszakkal, különösen a neurológiával és a szemészettel való együttműködés a neuroszifilisz menedzselésében elengedhetetlen.

Összefoglalás

A neuroszifilisz még napjainkban is előfordul és továbbra is klinikai problémát jelent, különösen akkor, ha atipikus vagy tünetmentes formában jelentkezik. HIV pozitív betegek legenyhébb tüneteiben is gondolni kell neuroszifilisz lehetőségére. A betegség előfordulási gyakorisága számos kutatás szerint növekszik. Retrospektív tanulmányunk azt mutatta, hogy a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 11 éves periódus alatt 175 esetet diagnosztizáltunk különböző tünetekkel, de a betegek egy jelentős része tünetmentes volt. A neuroszifilisz továbbra is egy súlyos neurológiai betegség, így a fertőzés megelőzése, a kombinációs prevenció propagálása, és a beteg bizalmát elnyerő orvosi hozzáállás legalább olyan fontosak, mint az adekvát diagnózis és kezelés.

Köszönetnyilvánítás:

Neuroszifilisz betegeknek diagnosztikája és ellátása során végzett munkájukért köszönettel tartozunk alábbi társklinikáinknak, és az ott dolgozó munkatársaknak:

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika
Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika
Semmelweis Egyetem, Orvosi Képzőközpont

IRODALOM

1. *Waugh M*: The centenary of *Treponema pallidum*: on the discovery of *Spirochaeta pallida*. *Int J STD AIDS*. (2005) 16(9), 594–5. doi: 10.1258/0956462054944534
2. *Seña AC, Pillay A, Cox DL, és mtsai.*: *Treponema* and *Brachyspira*, Human Host-Associated Spirochetes. In: *Manual of Clinical Microbiology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2022 Dec 4]. p. 1055–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555817381.ch60>
3. Syphilis – Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022 [cited 2022 Dec 4]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2019>
4. Szexuálisan terjedő fertőzések [Internet]. [cited 2022 Dec 4]. Available from: https://antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/szexfert
5. *Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, és mtsai.*: Clinical manifestations of syphilis. *Sexually Transmitted Diseases*. (2008), 661–84.
6. *Gjestland T*: The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Brusgaard mate-

- rial. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). (1955) 35(Suppl 34), 3–368. doi: 10.2340/00015555343368
7. *Marra CM*: Neurosyphilis. *Continuum* (Minneapolis Minn). (2015) 6, 1714–1728. doi: 10.1212/CON.0000000000000250
 8. *Ozturk-Engin D, Erdem H, Hasbun R, és mtsai.*: Predictors of unfavorable outcome in neurosyphilis: Multicenter ID-IRI Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (2019) 38(1), 125–34. doi: 10.1007/s10096-018-3403-7
 9. *Davis LE, Schmitt JW*: Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol*. (1989) 25(1), 50–55. doi: 10.1002/ana.410250108
 10. *Lukehart SA, Hook III EW, Baker-Zander SA, és mtsai.*: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. *Annals of Internal Medicine*. (1988) 109(11), 855–862. doi: 10.7326/0003-4819-109-11-855
 11. *Hobbs E, Vera JH, Marks M, és mtsai.*: Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. (2018) 18(3), 211–218. doi: 10.1136/practneurol-2017-001754
 12. *Chow F*: Neurosyphilis. *Continuum* (Minneapolis Minn). (2021) 27(4), 1018–1039. doi: 10.1212/CON.0000000000000982
 13. *Gonzalez H, Korolnik IJ, Marra CM*: Neurosyphilis. *Semin Neurol*. (2019) 39(4), 448–455. doi: 10.1055/s-0039-1688942
 14. CDC – Clinical Advisory: Ocular Syphilis in the United States [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/clinicaladvisoryos2015.htm>
 15. *Dutta Majumder P, Chen EJ, Shah J, és mtsai.*: Ocular Syphilis: An Update. *Ocul Immunol Inflamm*. (2019) 27(1), 117–125. doi: 10.1080/09273948.2017.1371765
 16. *Workowski KA, Bolan GA*: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. (2015) 64(RR-03), 1–137.
 17. *Janier M, Unemo M, Dupin N, és mtsai.*: 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2021) 35(3), 574–588. doi: 10.1111/jdv.16946
 18. *Marks M, Lawrence D, Kositz C, Mabey D*: Diagnostic performance of PCR assays for the diagnosis of neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Infect*. (2018) 94(8), 585–588. doi: 10.1111/ijid.12095
 19. *Khamaysi Z, Bergman R, Telman G, Goldsher D*: Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature. *Int J Dermatol*. (2014) 53(7), 812–819.
 20. *Czarnowska-Cubala M, Wiglusz MS, Cubala WJ, és mtsai.*: MR findings in neurosyphilis—a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatr Danub*. (2013) 25 Suppl 2, 153–157.
 21. *Chesson HW, Heffelfinger JD, Voigt RF, Collins D*: Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States, 2002. *Sex Transm Dis*. (2005) 32(5), 265–269. doi: 10.1097/01.olq.0000162359.75509.9c
 22. *Golden MR, Marra CM, Holmes KK*: Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. (2003) 290(11), 1510–1514. doi: 10.1001/jama.290.11.1510
 23. *Ghanem KG*: Evaluation and Management of Syphilis in the HIV-Infected Patient. *Curr Infect Dis Rep*. (2010) 12(2), 140–146. doi: 10.1007/s11908-010-0083-6
 24. *Zetola NM, Klausner JD*: Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*. (2007) 44(9), 1222–1228. doi: 10.1086/513427
 25. *Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, és mtsai.*: Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*. (2008) 22(10), 1145–1151. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830184df
 26. *Timmermans M, Carr J*: Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2004) 75(12), 1727–1730. doi: 10.1136/jnnp.2004.031922
 27. *Drago F, Merlo G, Ciccarese G, Agnoletti A f, és mtsai.*: Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. (2016) 30(11), 1886–1900. doi: 10.1111/jdv.13753
 28. *Kissani N, Nafia S, Zahlane S, Louhab N*: Neurosyphilis: a series of 178 cases at the 3rd-level hospital of Marrakesh (Morocco). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (2021) 40(10), 2129–2135. doi: 10.1007/s10096-021-04253-y
 29. *Bhai S, Lyons JL*: Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical. *Curr Infect Dis Rep*. (2015) 17(5), 481. doi: 10.1007/s11908-015-0481-x
 30. *Zhang HL, Lin LR, Liu GL, és mtsai.*: Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. *Dermatology*. (2013) 226(2), 148–156. doi: 10.1159/000347109
 31. *Mitsonis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, és mtsai.*: Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci*. (2008) 118(9), 1251–1257. doi: 10.1080/00207450701239426
 32. Syphilis – STI Treatment Guidelines [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis.htm>

Érkezett: 2022.12.23.

Közlésre elfogadva: 2023.01.09.

Myositis specifikus antitest diagnosztika dermatomyositisben – mi a haszna a klinikai gyakorlatban?

Myositis specific autoantibodies – What is the clinical usefulness?

HIDVÉGI BERNADETT DR., HORVÁTH NÓRA, KOVÁCS ANIKÓ DR.,
KIRÁLY ZSÓFIA DR., MARSCHALKÓ MÁRTA DR., HOLLÓ PÉTER DR.
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők ismertetik az idiopathiás inflammatorikus myopathiákban, dermatomyositisben előforduló egyes myositis specifikus és myositis asszociált antitesteket, felhívják a figyelmet a klinikai jelentőségükre. A Klinika 50 dermatomyositisben szenvedő betegében bemutatják az egyes autoantitestek gyakoriságát és az antitestekhez kapcsolódó jellegzetességeket. A leggyakoribb MSA, az anti-TIF-1 antitest volt (14%) és jelenléte jól jelezte a tumorokkal való társulást, az irodalmi adatoknak megfelelően. Ezekben a nagy daganatkockázatú betegekben átfogó, minden képalkotót igénybe vevő tumorkutatás szükséges végezni.

Kulcsszavak:

dermatomyositis – myositis specifikus
autoantitestek – malignitás

SUMMARY

The authors describe the myositis-specific and myositis-associated antibodies (MSA-s) in idiopathic inflammatory myopathies and dermatomyositis, with particular emphasis on aspects of clinical relevancy. The frequency and clinical significance of MSA-s in 50 dermatomyositis patients at our Clinic are presented. The most common MSA, anti-TIF-1 antibodies were found in 14% of our dermatomyositis patients and they were associated with cancers, in accordance with previous reports. For patients with a high tumor risk, a comprehensive tumor research using all imaging devices should be performed.

Key words:

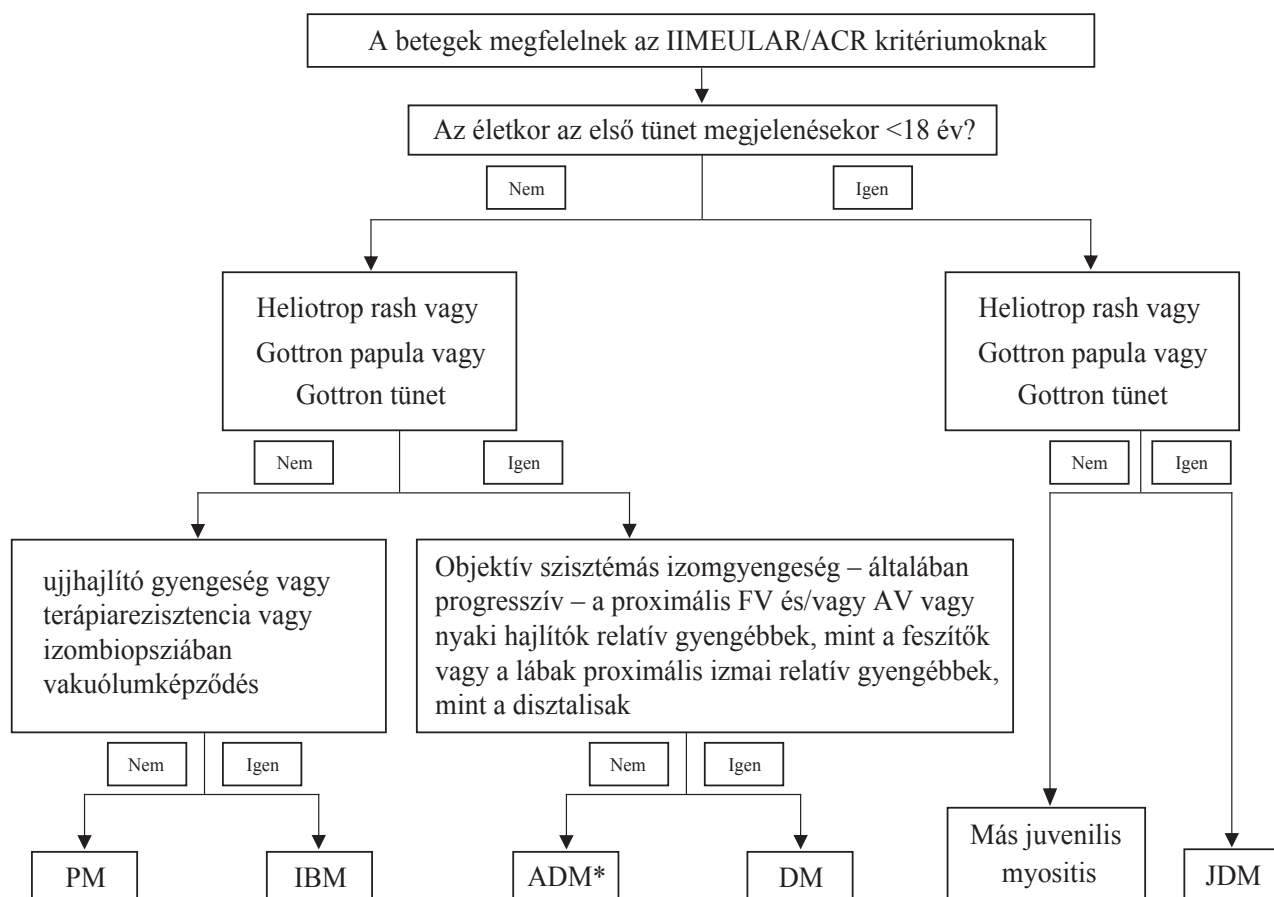
dermatomyositis – myositis specific
autoantibodies – malignancy

A dermatomyositis (DM) az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) közé tartozó szisztémás autoimmun betegség, amely a vázizmokat, a bőrt és a belszervek közül leggyakrabban a tüdőt érinti. Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) és az Amerikai Reuma társaság (ARC) 2017-es klasszifikációja alapján több megjelenési formáját különböztetjük meg, a proximális végtagizmok gyengeségével, gyulladásával járó IIM csoportnak (1. ábra) (1).

A DM klasszifikációs kritériumait az 1. táblázat mutatja (2). Az utóbbi időben a klinikailag amyopathiás dermatomyositis (CADM) fogalmát használják, ha jellegzetes bőrtüneteket legalább 6 hónapig nem kíséri myopathia, azonban ezen betegek körülbelül 25 %-ánál az idő előrehaladtával végül jelentkeznek izomtünetek. A CADM lehet hypomyopatiás (nincs objektív gyengeség, de szubklinikai izomérzékenység bizonyítható laboratóriumi vizsgálatokkal, biopsziával vagy képalkotó vizsgálatok alapján) vagy amyopatiás (nincs bizonyíték izomérzékenységre). Overlap myositisekről beszélünk abban az esetben, ha a myositis más autoimmun betegséggel társul. A DM és a polymyositis (PM) leggyakrabban szisztémás sclerosissal, antiszinte-

táz szindrómával és kevert kötőszöveti betegséggel fordul elő egyszerre, de társulhat szisztémás lupus erythematosussal, Sjögren-szindrómával, rheumatoid arthritisszel is (1. ábra). Nemrég egy további entitásként elkülönítésre kerültek a nekrotizáló autoimmun myopathiák (NAM), amelyek rizikófaktoraként említhetőek a koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek a statinok, a malignitások, illetve a kötőszöveti betegségek.

A DM egy paraneoplastikus állapot is, a daganat a DM tüneteinek kialakulása előtt, azzal együtt vagy azt követően alakulhat ki. A DM-t szöveti gyulladások, parenchymás sejtkárosodás, vasculopathia és autoantitestek megjelenése jellemzi. (3,4). A DM-es betegek körülbelül 80%-ánál kimutatható a sérumból valamilyen autoantitest, ezek jelentős része ANA. A myositis-asszociált antitestek (MAA) elsősorban overlap szindrómákban figyelhetők meg. Ezek közé tartozik az anti-Ro/anti-SSA, anti-SSB/anti-La, anti-PM-Scl, anti-snRNPs, anti-Ku, anti-KJ, anti-Fer, anti-Mas és anti-hPMS1. A myositis specifikus antitestek (MSA) a sejtek citoplazmájában vagy sejtmagjában jelenlévő fehérjék elleni specifikus antites-



Valerie Leclair et al: Current Rheumatology Report (2018) 20: 18

1. ábra

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) EULAR/ACR klasszifikációs kritériumai és alcsoportjai

tek, melyek kizárólag az IIM diagnózishoz kapcsolódnak: anti-Mi2, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-TIF1, anti-SAE, anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-SRP, anti-HMGCR és anti-CN1A. Becsült arányuk DM-ben a különböző diagnosztikai módszerek érzékenysége alapján 20% és 50% között mozog (3). A MSA-ek több hónappal a klinikai manifesztációk kialakulása előtt kimutathatók és DM-ben különböző fenotípusos jellemzőkkel járnak, a betegek alcsoportjaira használhatók. Az intersticiális tüdőbetegség (ILD) és a rosszindulatú daganatok előfordulása, a be-

tegség lefolyása és a gyógyszeres válaszreakció az egyes MSA szerinti alcsoportokban eltérő, ezért a MSA-ek jobb ismerete, kulcsfontosságú a prognózis és a kezelés javítása szempontjából. A DM-specifikus antitestek közé tartozik az anti-Mi2, az anti-MDA, az anti-NXP2, az anti-TIF1 és az anti-SAE. Az anti-Jo1 kivételével, mely az antiszintézis szindróma egyik jellemző antitestje, az egyéb myositis specifikus antitesteket még nem építettek be az IIM diagnosztikai kritériumaiba. Az MSA vizsgálat segíti a diagnózis felállítását, főként a klinikailag atípusos DM-esetén.

Osztályozás	Kritériumok	Meghatározott entitások	Haszon és limitációk
EULAR/ACR	Klinikai: életkor, izomgyengeség, és bőrtünetek: (Heliotrop rash, Gottron papula, Gottron jel) Laboratóriumi: pozitív anti-Jo-1 antitest , emelkedett CK, LDH, AST és ALT Egyéb: izombiopsziás minta	Algoritmus határozza meg az IIM formákat PM, IBM, DM, ADM és JDM	Szenzitivitás 93%, Specifititás 88% (izombiopsziás adatokkal) Szenzitivitás 87%, specifitás 82% (izombiopszia nélkül)

1. táblázat

Dermatomyositis EULAR/ACR (2017) kritériumok

Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika 2010 január és 2022 június között dermatomyositisszel gondozott betegeinek klinikai paramétereit tekintettük át. Összesen 50 páciens retrospektív vizsgálatával értékeltük az autoantitestek, MSA-ek és MAA-ek előfordulását, összefüggését ILD megjelenésével és daganat társulásával.

A MSA és MAA vizsgálata a Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag Euroimmun Immunoblot vizsgálattal történt a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben.

Eredmények

A betegpopuláció epidemiológiai és klinikai jellemzői

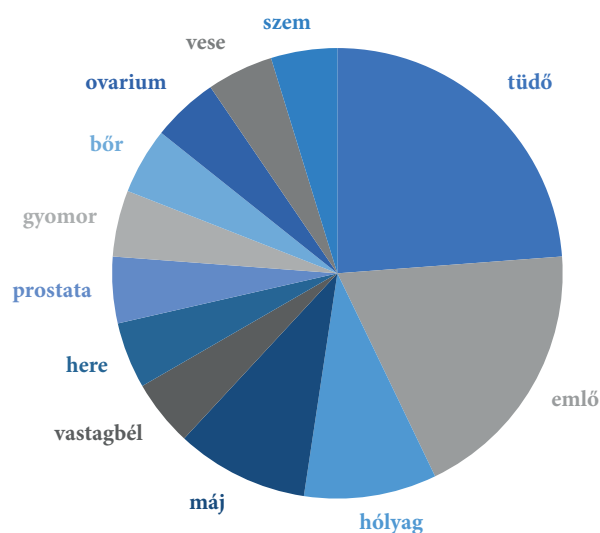
Az 50 dermatomyositises páciens 72%-a nő, a betegség diagnózisakor az átlagéletkor nők esetében 56,4 év, férfiak esetében pedig 55,6 év. A vizsgált felnőtt betegek körében a legfiatalabban diagnosztizált beteg 21 éves, a legidősebb pedig 84 éves, a medián 61 év volt. A betegek átlagos követési ideje 41,78 hónap, medián 18 hónap volt. A betegek közül 11/50 CADM-ben szenvedett. A betegek közül 13/50 esetben interstitialis tüdőbetegség (ILD) volt igazolható HRCT vizsgálattal. A betegek szoros kontrollja során légzésfunkciós vizsgálat és CO diffúziós kapacitás mérés is történt. Ezen betegeknél az átlagos követési idő 62,38 hónap, medián 34 hónap volt. A vizsgált 50 betegből 13 nő és 5 férfi, azaz összesen 18 beteg kórtörténetében fordult elő daganatos betegség. Az átlagos követési idő 18,89 hónap, a medián 13 hónap volt. 8 beteg esetében megfigyelhető volt, hogy a daganat diagnosztizálása később történt, mint az autoimmun betegségé. A követés első évében 7 beteg esetében volt megfigyelhető daganat kialakulása, 1 betegnél pedig a diagnózist követő 2 éven belül alakult ki a daganat. Legnagyobb számban a tüdődaganat volt megfigyelhető (5 beteg). Gyakoriságban ezt az emlőrák követte 4 nőbetegnél, ezeken felül 2-2 esetben hólyagrák, illetve májtumor manifesztálódott. A bőr ritka microcysticus adnexalis carcinómája, a vese, az ovarium, a gyomor, a nyelöcső, a vastagbél, a here és a prostata rosszindulatú daganata, valamint a szemben kialakuló choroidea melanoma 1-1 betegnél volt megfigyelhető. Összességében az egyes szervek daganatos megbetegedés szempontjából az alábbi eloszlás szerint érintettek (2. ábra).

Három beteg esetében a gondozó onkológus küldte a beteget, előrehaladott metasztatikus daganat mellett észlelt bőrtünetek miatt. Ezen esetekben a DM diagnózis felállítása történt meg, de tekintettel metasztatikus malignus betegségre a beteg bőrgyógyászati követésére nem volt lehetőség.

Betegek csoportosítása az MSA-k szerint

Az MSA-k, azaz anti-Mi2, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-TIF1, anti-SAE, anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-SRP, 21 beteg szérumból voltak kimutathatók az alábbi eloszlás szerint (3. ábra).

A dermatomyositis-asszociált MSA-k 18/50 (36%) betegnél voltak megfigyelhetőek. A leggyakrabban meg-



2. ábra

Daganatos betegségek szervi érintettség szerinti eloszlása dermatomyositises betegeinknél

figyelhető antitestnek az anti-TIF1 bizonyult, 7 beteg szérumból volt kimutatható. Gyakoriságban ezt követi az anti-Mi2 5 beteg esetén, majd közel azonos esetszámmal a többi antitest. 1 páciensnél az anti-Mi2 és az anti-NXP2 egyaránt kimutatható volt, egy másik esetben pedig az anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12 és anti-SRP is jelen volt, mely alátámasztotta antiszintetáz-szindróma diagnózisát. Rajtuk kívül további 2 betegnél volt egynél több antitest ebből a csoportból kimutatható az alábbi kombinációkban: anti-TIF1 + anti-SRP, valamint anti-Mi2 + anti-PL12.

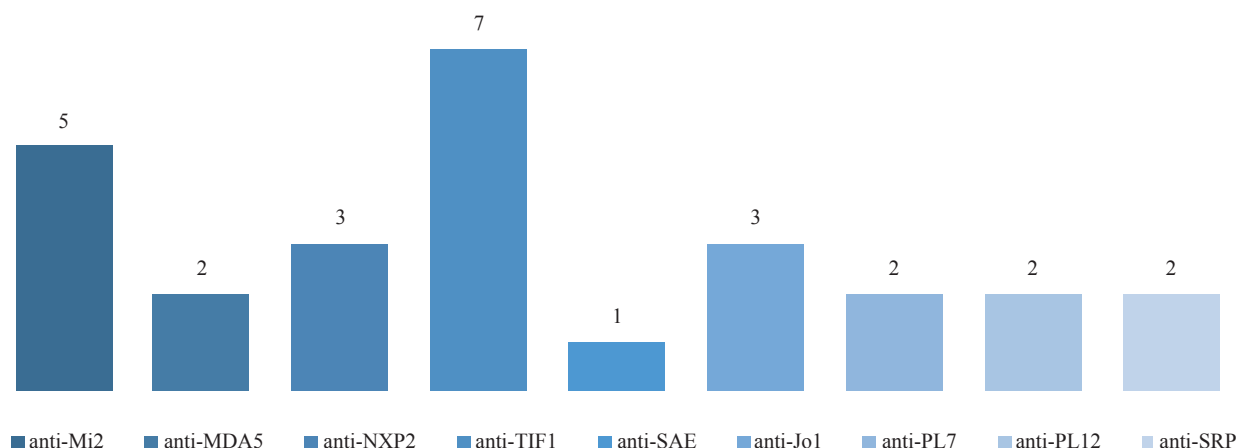
Myositis asszociált antitestek (MAA) közül az anti-SSA 8 betegnél, anti-SSB 2-nél, továbbá az anti-PM/Scl antitest is 2 esetben volt kimutatható, anti-Ku és anti U1-snRNP antitest pedig nem fordult elő a vizsgált betegek körében. A vizsgált betegpopulációban 6 páciensnél mind MSA, mind MAA csoportba tartozó antitest jelen volt, 6 betegnél csak MAA. A fennmaradó 23 beteg közül 5 esetben myositis immunoblot vizsgálat nem történt, 18/50 beteg (36%) esetében pedig negatív volt a vizsgálat eredménye MSA és MAA antitestek szempontjából.

Az antinuklearis antitest (ANA) a betegek 78%-nál, azaz 39 dermatomyositisszel diagnosztizált betegnél volt 1:160-as titerben kimutatható. Ezen felül citoplazma ellenes antitest 7, simaizom ellenes antitest pedig 5 betegnél jelent meg.

Vizsgálatunk limitáló tényezője, hogy egyes páciensekről kevés klinikai információ volt nyerhető, az onkológiai gondozás prioritása miatt, tovább a Covid-pandémia időszaka is nehezítette az autoimmun betegek gondozását.

Megbeszélés

A DM-asszociált MSA-k esetében nagyszámú klinikai vizsgálat alapján elmondható, hogy egyes antitestek jellegzetes klinikai tünetekkel társultan fordulnak elő.



3. ábra

Myositis specifikus antitestek (MSA) dermatomyositiszes betegekben

Meghatározhatják a terápiás választ, illetve azt is, hogy milyen mértékben társul a DM daganatos betegséggel. Az egyes antitestek antigénjeit, gyakoriságát a kapcsolódó klinikai tüneteket és a malignus betegséggel való asszociációt a 2. táblázat mutatja (3). Anti-Mi2 jellemzően klasszikus bőrtünetekkel, szimmetrikus, magas kreatinkináz (CK) értékkel társult proximális izomgyengeséggel jár együtt, a betegek jól reagálnak szteroid terápiára. Az anti-TIF1 antitestek klinikai jelentősége elsősorban abból adódik, hogy jelenlétük akár szolid, akár hematológiai malignus kórképekkel való társulást jelez felnőtt betegek esetében. Létezik olyan hipotézis, mely szerint az antitest a tumor ellenes immunválasz során képződik. Az anti-NXP2 kisebb mértékben, de ugyancsak malignitást jelezhet. Ez utóbbi gyermekek esetében sokkal gyakrabban kimutatható, inkább calcinosis kialakulásával mutat összefüggést. Az anti-MDA5 antitest a betegek 10-30 %-ában mutatható ki, targetjének az antivirális immunválaszban tulajdonítanak szerepet. Főként az ázsiai populáció körében, leginkább CADM-hez társultan észlelhető. Az anti-MDA5 pozitív betegek körében nagyobb valószínűséggel alakul ki ILD, akár rapidan progrediáló (RP-ILD) formája, ami a tüdőparenchyma rövid időn belül bekövetkező gyulladásához, fibrosisához vezet. A mortalitási ráta rapidan progrediáló kórkép esetében az 50 %-ot is eléri az agresszív immunosuppresszív terápia ellenére is. A bőrtünetek közül ehhez az antitesthez társultan gyakrabban jelentkezik ulceratio, inverz Gottron papula (palmaris papula) és panniculitis, valamint az ízületi érintettség is gyakoribb arthralgia, arthritis formájában (5). Irodalmi adatok szerint a betegek 5-8 %-ában mutatható ki az anti-SAE antitest, súlyos bőrérzettséggel társul, enyhe izomtünetekkel kísérve. Az izmokat érintő panaszok súlyosabbá válhatnak az idő előrehaladtával, dysphagia alakulhat ki, valamint a betegek nagy részében szisztémás tünetek is jelentkeznek, pl. láz, fogyás, emelkedett gyulladási markerek megjelenésével. Saját vizsgálatunkban a DM-asszociált MSA 18/50 betegnél volt kimutatható. A leggyakrabban megfigyelhető antitestnek az anti-TIF1 bizonyult, 7 beteg szérumában volt mérhe-

tő. Gyakoriságban ezt követi az anti-Mi2, 5 beteg esetén, majd közel azonos esetszámmal a többi antitest. 1 páciensnél az anti-Mi2 és az anti-NXP2 egyaránt kimutatható volt, egy másik esetében pedig az anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12 és anti-SRP is jelen volt, mely alátámasztotta antiszintetáz-szindróma diagnózisát. Rajtuk kívül további 2 betegnél volt egynél több antitest ebből a csoportból kimutatható az alábbi kombinációkban: anti-TIF1 + anti-SRP, valamint anti-Mi2 + anti-PL12. Az 5 anti-Mi2 pozitív dermatomyositiszes beteg mindegyikének súlyos izomérzettsége volt, egyiknek sem volt társuló tumora és 2 esetben fordult elő ILD. A MSA-k közül az anti-TIF1 és az anti-NXP2 jelenléte hajlamosít daganatok kialakulására, melyek közül előbbi 6, az utóbbi pedig 1 daganatos betegünk esetén volt kimutatható. Vizsgálatunk egyértelműen alátámasztja, hogy az anti-TIF-1 antitest jelenléte jól jelzi a tumorra való társulást, ezért ezekben a magas daganatkockázatú betegekben átfogó minden képalkotót igénybe vevő tumorkutatás kell végezni.

Dermatomyositisben egyik leggyakrabban előforduló szervi manifesztáció az ILD. Betegeink közül 13 esetben mutatott a HRCT vizsgálat az autoimmun betegséghez társuló tüdőeltéréseket, a nemek aránya pedig 84,6%:15,4% a nők javára. Az átlagos követési idő alatt (41,78 hónap, medián 18 hónap) 30 betegnél nem alakult ki ILD, 7 esetben nem történt HRCT vizsgálat, de a mellkas rgtg nem utalt ILD-re. A tüdőérzettséget mutató betegek közül anti-MDA5 antitest csak 1 esetben volt kimutatható, 3 betegnek volt valamilyen anti-szintetáz antitestje. Rapidan progrediáló ILD-t nem észleltünk, a társuló tüdőfolyamat az alkalmazott terápiákra jól reagált. Az antiszintetáz szindróma és az ILD kisebb daganatrizikóval jár irodalmi adatok szerint (6). Saját anyagunkban 13 ILD-ben szenvedő betegből kettőnél lehetett daganatot kimutatni, egyik betegnek sem volt DM-specifikus antitestje.

Összefoglalva, a DM-betegek pontos alosztályozása kulcsfontosságú a kivizsgálás menete, a követés, a terápia kiválasztása és a betegség következményeinek előrejelzése szempontjából (7). Saját vizsgálatunkban az egyes MSA-

Ellenanyag	Cél antigén	Előfordulása	Kapcsolódó klinikai jellemzők	Roszzindulatú társulás
Anti-Mi2	A transzkripcióban részt vevő nukleáris DNS-helikáz	Felnőtt DM 4-35%	„Klasszikus” bőrtünetek, arc dermatosis, vállkendő jel, poikiloderma, flagellált erythema; proximális, szimmetrikus izomgyengeség erősen emelkedett CK-val; szteroid kezelésre jól reagál	Nem jellemző
Anti-TIF1 (korábban anti-p155/140)	Tumorszuppresszor fehérje, amely transzkripciós korepresszorként működik	Felnőtt DM 18-23%	Súlyos, fényérzékeny bőrbetegség, tenyér hyperkeratosis, psoriázisszerű plakkok, ovális palatális foltok, atrófiás hypopigmentált plakkok telangiectasiákkal; gyakran hypomyopatiás; GI érintettség	Erős összefüggés a rosszzindulatú daganatokkal
Anti-MDA5 (korábban CADM140)	RNS-specifikus helikáz, amely részt vesz az antivirális immunválaszban	Felnőtt DM 10-30%	Klinikailag amyopatiás betegség; ILD (gyors progresszív lehet); bőrfekélyek, fájdalmas tenyéri papulák, panniculitis	Nem jellemző
Anti-NXP2	Nukleáris fehérje, amely részt vesz a transzkripció és az RNS-anyagcsere szabályozásában	Felnőtt DM 2-25%	Klasszikus bőrtünetek; perifériás ödéma; calcinosis	A rosszzindulatú daganatok fokozott kockázata
Anti-SAE	A fehérjék poszttranszlációs módosításában részt vevő nukleáris enzim	Felnőtt DM 8%	Erős HLA-asszociációk; súlyos bőrbetegség; progresszív izombetegség dysphagiával; láz és fogyás	Ismeretlen

2. táblázat

Felnőtt dermatomyositisben jellemző MSA-k és klinikai jellegzetességeik

GI – gasztrointesztinális; *HLA* – humán leukocita antigén; *MDA5* – melanoma-differenciálódással összefüggő fehérje 5; *NXP2* – nukleáris mátrix fehérje 2; *RNS* – ribonukleinsav; *SAE* – kisméretű ubiquitin-szerű módosító aktiváló enzim;

TIF1 – anti-transzkripciós intermedier faktor 1

Madeline E. et al: J Am Acad Dermatol (2020) 82: 267-281

ek előfordulási gyakorisága az irodalmi adatokkal összehasonlítva minden antitest tekintetében kisebb arányú volt. Ennek oka lehet, a 2010-es évek elején diagnózisra került betegek, MSA diagnosztikájának metodikai eltérése. Az egyes MSA-ek szerint csoportokban a DM betegek relatív kis esetszáma mértékletességre int a következtetések levonása szempontjából. A világszintű szabványosítás és több kutatás eredményeként várhatóan több antitest teszt épülhet be a DM diagnosztizálását segítő kritériumrendszerekbe.

IRODALOM

1. *I.E. Lundberg, A. Tjärnlund, M. Bottai, és mtsai.:* 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*, (2017) 76, (12), 1955-1964. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.
2. *Valerie Leclair; Ingrid E. Lundberg (2018):* New myositis classification criteria What we have learned since Bohan and Peter.

Current Rheumatology Report (2018) 20 (4), 18 DOI: 10.1007/s11926-018-0726-4

3. *Madeline E. DeWane, Reid Waldman, Jun Lu:* Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis *J Am Acad Dermatol (2020) 82 (2), 267-81 DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309.*
4. *Kinyó Ágnes, Hanyecz Anita, Gyulai Rolland:* A dematomyositis klinikai tünettana és differenciáldiagnosztikai nehézségei *BVSZ (2021) 97 (3), 145-149. DOI 10.7188/bvsz.2021.97.3.3*
5. *Kurtzman DJB, Vleugels RA:* Anti-melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: a concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol.*(2018) 78 (4), 776-785. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.010.
6. *S. Kardes, L. Gupta and R. Aggarwal:* Cancer and myositis: Who, when, and how to screen *Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2022) 36 (2), 101771 DOI: 10.1016/j.berh.2022.101771.*
7. *Reid Waldman, Madeline E. DeWane, Jun Lu:* Dermatomyositis: Diagnosis and treatment *J Am Acad Dermatol (2020) 82 (2), 283-96. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.105.*

Érkezett: 2023.01.09.

Közlésre elfogadva: 2023.01.17.

A transzglutaminázok szerepe dermatitis herpetiformisban

Role of transglutaminases in dermatitis herpetiformis

MALKOVICS TAMÁS DR., GÖRÖG ANNA DR., SÁRDY MIKLÓS DR.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Ezen összefoglaló cikkben a szerzők rövid bevezetés után a dermatitis herpetiformis patogenezisét, patomechanizmusát mutatják be a transzglutamináz enzimes család szemszögéből. Ezek az izoenzimek jelen ismereteink szerint emberben 9 tagból állnak, s ezek közül négy játszik igazolható szerepet a kórkép kialakításában. A fő autoantigén valószínűleg az epidermalis transzglutamináz, de a többi izoenzim szerepe sem elhanyagolható. A gluténszenzitív enteropathia kialakulásának mechanizmusát követően az IgA-epidermalis transzglutamináz immunkomplexek elmélete kerül bemutatásra. A cikk röviden kitér továbbá a vér-alvadási rendszer zavaraira és az asszociált neurológiai kórképekre is.

SUMMARY

In this review article, after a short introduction, the authors present the pathogenesis and pathomechanism of dermatitis herpetiformis from the perspective of the transglutaminase enzyme family. According to our current knowledge, these isoenzymes consist of nine members in humans, and four of them play a role in the development of the disease. The main autoantigen is probably epidermal transglutaminase, but the role of other isozymes cannot be neglected either. The mechanism of the development of gluten-sensitive enteropathy is presented, followed by the theory of formation of IgA-epidermal transglutaminase immune complexes. The article also briefly covers the associated disorders of the blood coagulation system and neurological conditions.

Kulcsszavak:

dermatitis herpetiformis –
transzglutamináz – pathogenesis

Key words:

dermatitis herpetiformis –
transzglutaminase – pathogenesis

Rövidítésjegyzék

DH	dermatitis herpetiformis
DIF	direkt immunfluoreszcens
ELISA	enzime-linked immunosorbent assay
EMA	endomysium antitest
FXIII	faktor XIII
GMD	gluténmentes diéta
GSE	glutén szenzitív enteropathia
IG	immunglobulin
RES	reticuloendothelial system
TG	transzglutamináz
TG1	transzglutamináz 1 (keratinocita transzglutamináz)
TG2	transzglutamináz 2 (szöveti transzglutamináz)
TG3	transzglutamináz 3 (epidermalis transzglutamináz)
tPA	szöveti plazminogén aktivátor

Dermatitis herpetiformis

A dermatitis herpetiformis (DH) egy intenzív viszketéssel és subepidermalis hólyagképződéssel járó, krónikus, autoimmun kórkép. A gluténszenzitív enteropathia (GSE, lisztérzékenység, coeliakia) extraintestinalis formája.

Kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Genetikai hátterre azonos, patogenezise részben megegyezik a coeliakiával. Míg coeliakiában a transzglutamináz 2 (TG2, szöveti transzglutamináz) a fő autoantigén (1), DH-ban a TG3 (epidermalis transzglutamináz), mely a dermalis papillák csúcsán és az erek falában kicsapódva TG3-IgA immunkomplex formájában hozza létre a jellegzetes bőrtüneteket (2, 3).

Genetikai fogékonyság esetén a glutén intolerancia bármely életkorban kialakulhat (4). Esetükben az alapvető gabonafélék kóros adaptív és természetes immunválaszt válhatnak ki, melyek már nem csak a glutén, hanem az ahhoz a bélfalban kovalensen kötődni képes TG2 ellen is irányulnak, és gluténmentes diéta (GMD) estén reverzibilis autoimmun kórkép, a coeliakia alakul ki (5). A TG-

ok közötti epitóp homológia, ill. epitóp terjedés (epitope spreading) vezethet egyéb glutén-indukálta autoimmun kórképek, mint a DH (6), vagy a glutén-indukálta neurológiai megbetegedések, mint glutén ataxia, ill. egyéb glutén neuropátiák kialakulásához (7).

Ma már az Európai Gyermekgyastroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) legfrissebb ajánlásában a GSE-t szisztémás immunmediált kórképként definiálják (8).

Az Európai Bőr- és Nemgyógyászati Akadémia (EADV) támogatásával és az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) együttműködésével 2021-ben egy 27 tagú interdiszciplináris team részvételével bizonyíték- és konszenzus alapú ajánlásokat tettünk a DH korszerű diagnosztikájáról és kezeléséről, melyet korábban publikáltunk (9, 10).

A dermatitis herpetiformis tünetei és diagnosztikája

A DH klinikai képére elsősorban a nyomásnak vagy feszülésnek kitett területeken (pl. a könyökök, térdek és a glutealis régió felett) jelentkező, viszkető, excoriált, polimorf tünetek (csoportosan elhelyezkedő vesiculák, pustulák, excoriált papulák, plakkok, papulovesiculák) jellemzőek, hólyagok ritkán láthatóak. A tünetek megoszlása jellegzetesebb, mint maguk az elemi jelenségek. Súlyos esetben a bőrtünetek kiterjedten, egyéb lokalizációban is megjelenhetnek (11, 12).

Jellegzetesek még az acralis petechiák, purpurák, melyek a kéz-, illetve lábujjakon láthatóak (11, 13). A coeliakiára jellemző gastrointestinalis tünetek (pl. krónikus diarrhoea, puffadás, székrekedés, hasi fájdalom, fogyás, stb.) a páciensek csupán 15-20%-ánál és enyhébb formában jelentkeznek. A gastroenterológiai vizsgálat mellett pajzsmirigy betegség irányában további vizsgálatok javasoltak (14, 15).

A diagnosztika részeként javasolt a formalinban fixált lézionális biopszia rutin szövettani vizsgálata, mely önmagában nem diagnosztikus, viszont differenciáldiagnosztikailag fontos. A DH szövettani képére a subepidermalis hólyagképződés, a perivascularis lymphohistocyter beszűrődés, a dermalis papilla területén neutrophil és kisebb mértékben eosinophil granulocytákból álló microabscessus és fibrin depozitum jellemző (16). A diagnosztika alapja, a „gold standard” a perilezionális ép bőr direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálata. Granuláris/fibrilláris IgA precipitátum látható a dermalis papillák csúcán és a dermoepidermalis junkció mentén (14, 17, 18).

DH-ban a TG2 és TG3 elleni IgA autoantitestek indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) és ELISA módszerrel detektálhatóak. Csak az IgA-típusú autoantitestek játszanak szerepet a diagnosztikában, az IgG-típusú autoantitestek nem szenzitívek és nem is specifikusak, de IgA deficiencia esetén coeliakiában hasznosak lehetnek. Míg coeliakia esetén szenzitivitásuk meghaladja a 95%-ot, DH-ban ez az érték mindössze 70% körüli. Ezért minden esetben indokolt a DIF vizsgálat elvégzése a diagnózis felállításához. Ez segíthet a coeliakiához társuló, de a DH-hoz nem köthető bőrtünetek

differenciáldiagnosztikájában (19, 20). A TG2-n alapuló szerológiai vizsgálatoknak a diagnózis felállítását mellett a GMD monitorozásában (kvantitatív TG2 alapú tesztek) és a differenciáldiagnosztikában van jelentősége. Az IIF (más néven endomysium elleni antitest kimutatás, EMA) a kezeletlen DH-s betegek kb. 60-90%-ánál pozitív, a specificitása közel 100%-os, gyermekeknél általában szenzitívebb (21, 22). A szemikvantitatív EMA és a kvantitatív anti-TG2 IgA ELISA szenzitivitása és specificitása nem mutat szignifikáns különbséget, ezért csak az egyik vizsgálat elvégzése javasolt, hiszen az autoantigén megegyezik. Az ESPGHAN ajánlás az anti-TG2 IgA ELISA-t javasolja elsőként, mert szélesebb körben elérhető, kvantitatív módszer (8).

A DH diagnózisa felállítható a DH-nak megfelelő klinikai tünetek és pozitív bőr DIF vizsgálat együttes fennállása esetén.

A DH leggyakrabban klinikailag tünetmentes, különböző súlyosságú GSE-hez társul. A páciensek negyedénél boholyatrophia egyáltalán nem mutatható ki a vékonybélben (22). A diagnosztika részeként felnőtteknél javasolt a gastroduodenosopia elvégzése a GSE súlyosságának megítélése céljából.

A DH oki terápiája az élethosszig tartó, szigorú GMD. Súlyos, kiterjedt bőrtünetek esetén tüneti terápiaként dapszon adásával egészíthetjük ki. A GMD-t csak a teljes diagnosztikát követően szabad elkezdni.

Jelen összefoglaló célja elsősorban a kórkép patogenezisében kulcsszerepet játszó transzglutamináz enzimes család szerepének az ismertetése. A következő fejezetben ismerkedjünk meg a TG enzimesaláddal!

A transzglutaminázok általában

A TG-k enzimesaládjának tagjai valamennyi sejtben jelen vannak, azaz a baktériumokban, gombákban, növényekben és állatokban is van legalább egy izoenzim. Em-lősökben jelenleg kilenc izoenzim ismert, melyek hatféle reakciót képesek katalizálni (23). Noha az izoenzimek szekvenciája erősen konzervált, funkcióik igen eltérőek, sőt az izoenzimek nem mindig tudják egymást helyettesíteni sem (24, 25).

A TG-k nevüket Waelsch és mtsaitól kapták, akik a kereszt-kötési reakciót elsőként írták le (26). Azonban hamarosan kiderült, hogy az első TG-t két magyar biokémikus észlelte. Laki és Lóránd 1948-ban publikálta, hogy a fibrin oldhatatlanságát egy Ca^{2+} -dependens enzim okozza (27), e TG enzimet később XIII. véralvadási faktornak (Laki-Lóránd faktor) nevezték el (28). A TG-k elnevezését az identifikálhatóság érdekében később számozással oldották meg úgy, hogy TGM rövidítés jelzi a gént, TG a proteint, és minden emlős izoenzim egy számot kapott, kivéve a XIII. faktort és a TG aktivitást nem mutató erythrocyta band 4.2 fehérjét, melyek megtarthatták eredeti nevüket.

A TG-k katalizálta fő reakció, amelyről a nevüket kapták, a szubsztrát protein bizonyos glutamin oldalláncainak kovalens kereszt-kötését eredményezi vagy egy primer aminnal vagy egy (saját vagy másik) protein vagy polipeptid lizinjének oldalláncával (NH_3 felszabadulása közben).

Az utóbbi esetben keletkezett kovalens kötést γ -glutamil- ϵ -lizin izopeptid kötésnek hívjuk, mely fiziológiás környezetben a fehérjék irreverzibilis polimerizációjáért felelős, amely pl. az apoptózis, a véralvadás vagy a keratinizáció során elengedhetetlen. Ha azonban amino-csoport nem áll rendelkezésre, a TG – szignifikánsan lassabban – vízmolekulával is képes reagálni, ebben az esetben *deamidáció* történik, és a (fiziológiás környezetben) pozitív töltésű glutamin helyén negatív töltésű glutamát keletkezik. Nagy mennyiségű enzim és kevés szubsztrát jelenlétében pedig autokatalízis is létrejöhet, azaz egyes TG izoenzimek (XIII. faktor, TG2) keresztköthetik magukat saját vagy más molekulákkal (23, 29).

A bőrben hat TG izoenzim található, öt (TG1, TG2, TG3, TG5 és TG7) főleg az epidermisben ill. a bőrfüggelék hámjában, a XIII. véralvadási faktor pedig a dermalis dendritikus sejtekben. A bőrben lévő TG-k szerepet játszanak az elszarusodás folyamatában, ez a fő szerepük (23, 29).

FXIII-A (Laki-Lóránd faktor, fibrin-stabilizáló faktor, plazma transzglutamináz)

A FXIII-A extra-, és intracellularisan is előfordul, a plazmában fibrinogénhez kapcsoltnan kering. A véralvadási kaskád utolsó enzime. A zimogén plazma FXIII két A és két B alegységből áll. Az A alegységek képezik a tetramer enzimatikusan aktív részét, a FXIII-A-t (30, 31). Aktiválásához trombin és Ca^{2+} szükséges, melyek hatására a B alegység leválik, majd a FXIII-A enzimatikusan aktívvá válik, és a fibrin monomerek között γ -glutamil- ϵ -aminolizin kovalens kötések alakít ki, ezzel stabilizálva a véralvadéket. A haemostasion kívül számos hatását megfigyelték pl. sebgyógyulásban, porc-, csontszintézisben, gyulladásos folyamatokban, tumorprogresszióban (31). Az autoszomális recesszív FXIII-A deficiencia emberi szervezetben vérzékenységet, sebgyógyulási zavart, habituális abortuszt okoz (30, 31), hasonlóan a knockout egérmodellben megfigyelt tünetekhez (31).

A FXIII-A intracellularis formája (celluláris FXIII, cFXIII) egy A2 homodimer (cFXIII-A2), megtalálható a megakaryocytákban és a thrombocytákban is, és az intracellularis Ca^{2+} -koncentráció emelkedés hatására aktiválódik (32, 33). Thrombocyták a cFXIII-on kívül kis mennyiségben TG2-t is tartalmaznak (34). A megakaryocytákon és thrombocytákon kívül monocytákban, macrophagokban, chondrocytákban, osteoblastokban, placentában, astrocytákban, szívizomban, illetve ezek prekursor sejtjeiben is termelődik (35–39). Egyre több adat szól amellett, hogy intracellularis folyamatokban is szerepet játszik, például az alternatív úton történő macrophag aktiváció markereként is leírták (40).

A TG2 tulajdonságai

A TG2 (szöveti, celluláris TG, TGc) egy multifunkcionális enzim, mely szinte valamennyi emlős sejtben, mind extra-, mind intracellularisan megtalálható (23). Szerepet játszik az extracelluláris mátrix stabilizálásában pl. a sebgyógyulás során, a hormon receptor szignáltranszdukció-

ban, a sejtadhézióban, az apoptózisban, ill. a keratinocyták szaruborítékának kialakításában is (41). Ezen funkciói vélhetően más izoenzimek segítségével kompenzálhatóak, mivel a TGM2 knockout egerek teljesen tünetmentesek (42, 43). A TG2 a vékonybél epitheliumában és a stromában is kimutatható (44). A coeliakián kívül számos más betegség kialakulásában is valószínűleg szerepet játszik (pl. SLE, bullosus pemphigoid, rheumatoid arthritis, Crohn betegség, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, egyes rosszindulatú daganatok, cataracta, atherosclerosis, stb.) (45). Többnyire a TG2 fokozott keresztköti aktivitását teszik felelőssé e kórállapotok kialakulásáért, a DH-ban játszott szerep azonban ezen messze túlmutat: itt egyrészt a deamidáló aktivitása is fókuszba kerül a keresztköti aktivitás mellett, másrészt autoantigén szerepebe is kerül.

A TG3 tulajdonságai

A TG3 egy intracellularis fehérje, mely a TG1-hez hasonlóan a keratinocyta szaruboríték („cornified envelope”) stabilizálásában játszik szerepet, így a két enzimnek hasonló (részben azonos) szubsztrátjai vannak, pl. a szaruboríték tömegének háromnegyedét adó lorikrin, valamint az elafin, a filaggrin, a keratinok, az involucrin, a cisztatin α , a „kis prolinban gazdag proteinek”, a dezmozoplakin és a trichohialin (46, 47). Az epidermisben a TG3 expressziója a keratinizációval párhuzamosan fokozódik, azaz nincs jelen a basalis keratinocytákban, de maximális a koncentrációja a stratum granulosumban (2, 29, 48). A papillaris dermis kötőszövetében nem lehet kimutatni, a szőrtüszőkben viszont nagy mennyiségben található, innen ered korábbi neve: szőrtüsző TG. Továbbá ezzel magyarázható, hogy a TG3 hiányának következménye emberben a fésülhetetlen haj szindróma (pili trianguli et canaliculi) (49). A dermisben fiziológiásan nem fordul elő (2, 29). Más szervekben is leírták jelenlétét (pl. vese-, agy- és izomszövet) (2, 50, 51). Működését Ca^{2+} -ionokon kívül limitált proteolízis is szabályozza kifejezett térszerkezet-változást is okozva, melynek hatására aktivitása a proenzim formához képest 2-3 nagyságrenddel is megnő (52). A Ca^{2+} -dependencia miatt csak differenciálódásnak indult keratinocytákban tud aktiválódni.

A TG6 tulajdonságai

A TG3 fehérjét kódoló TGM3 gén szomszédságában található TGM6 gén által expresszált TG6-ot először mRNS szinten mutatták ki humán epidermalis keratinocytákból RT-PCR módszerrel (53, 54). A két gén szekvenciája közt nagyfokú hasonlóság figyelhető meg, ezért filogenetikai vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy tandem génduplikáció eredményeként jöttek létre (55). Ekkor a fehérje élettani szerepe még ismeretlen volt. Ma már tudjuk, hogy a TG6 elsősorban neuronális sejtvonalakban fejlődik ki, ezen kívül még kissejtes tüdőkarinoma sejtekben (H69) igazolták jelenlétét (55).

Egyes eredmények szerint a TGM6 bizonyos autoszomális domináns öröklődésmentet mutató missense mutációi oki szerepet játszanak a spinocerebellaris ataxia 35-ös

típusának kialakulásában (56). Azonban ennek ellentmondó kutatási eredmények is születtek a témában (57).

A DH patogenezise mai ismereteink szerint

Gluténtartalmú diéta mellett a glutén polipeptidjei, pl. a búzában lévő gliadinok, a vékonybél lumenében található TG2-vel, mert a vékonybél epithelsejtjei nagy mennyiségben tartalmaznak intracellularis TG2-t, és sok epithelsejt válik le a bélfalról (akár apoptózis miatt, akár más okból), miközben tartalma a lumenbe jut (58). Megfelelő körülmények esetén a TG2 egyrészt deamidálja a glutén polipeptideket, másrészt kovalens keresztkötések is kialakulhatnak a deamidált peptidek és a TG2 között, TG2-glutén komplexet alkotva (58).

A vékonybélben számos (emberben kb. 30), szabad szemmel is látható, ún. Peyer-plakk található random módon elszórtan, melyek lymphoid szövetszaporulatnak (= GALT, azaz „gut-associated lymphoid tissue”) felelnek meg. A vékonybélbe bekerülő különböző antigének (pl. a táplálék vagy a patogén mikroorganizmusok fehérjéi) immunológiai ellenőrzését a Peyer-plakkokban található antigénprezentáló dendritikus sejtek, B- és T-sejtek, ill. macrophagok végzik. E plakkok hámszövetet alkotnak az epithelsejteken és a macrophagok között. M-sejtek is alkotják kb. 10-15%-ban. Nevüket (*Microfold cells*) onnan kapták, hogy apicalis sejt felszínükön általában nem microvillusok találhatók, mint a szomszédos epithelsejteken, hanem microredők, vagy ha mégis villusok, akkor azok sokkal rövidebbek az epithelsejt microvillusainál. Basalis sejt felszínükön pedig nagyobb beoltások láthatók, amelyek területén a Peyer-plakk többi immunsejtjeihez tudnak csatlakozni. Az M-sejtek a bél immunrendszerének működésében speciális szerepet játszanak. E sejtek ugyanis képesek akár nagy méretű makromolekulákat, sőt mikroorganizmusokat is emésztetlen formában felvenni és az immunsejt számára a bélfalon keresztül változatlan formában transzportálni. Így pl. nagy méretű proteineken kívül baktériumokat, vírusokat, sőt egysejtű parazitákat is képesek a basalis oldalukon csatlakozó immunsejtjeihez eljuttatni. Mivel fiziológiai körülmények között a vékonybél enterocytái között lévő szoros kapcsolat miatt az 500 Da feletti molekulásúlyú polipeptidek ill. fehérjék nem kerülhetnek a bélhámsejt megkerülésével a lamina propria (és így a glutén sem), így az immunogén epitópoknak csak a töredéke érhető el a lamina propria, ha M-sejtek nem léteznének. Viszont csecsemő- és kisgyermekkorban, valamint vélhetőleg egyes gastrointestinalis kórképek (pl. pancreas insufficiencia), metabolikus stressz (pl. nagyobb műtéti beavatkozások) és enteritisek (pl. adenovírus, ld. 59 és 60), ill. már fennálló coeliakiás bélelváltozások kapcsán és az M-sejtek fokozott funkciója révén a bél ezen barrier-funkciója elégtelen lehet, lehetővé téve, hogy a fiziológiai mértéknél nagyobb arányban jussanak immunogén gliadin polipeptidek a lamina propria (61).

Azok a bélfalból kimutatható T-sejt klónok, melyek HLA-DQ2 vagy -DQ8 molekulákat hordoznak a felszínükön, s natív gliadin polipeptidekkel reagálnak, csak kis

számban vannak jelen, és csak mérsékelten reakcióképesek, mert a natív gliadin csak enyhén immunogén (62). A deamidált gliadin polipeptideket azonban e klónok sokkal hatékonyabban felismerik, mivel a DQ2 és DQ8 molekulák antigénkötő helyei sok pozitív töltésű aminosav gyököt tartalmaznak, így erősen vonzzák a deamidált, azaz negatív töltésűvé vált glutamát gyököket (63, 64), sőt ma már azt is tudjuk, hogy a fenti történések *in vivo* is lejátszódnak (65).

Ez normális esetben még mindig csupán heves immunválaszt eredményezne, azonban a bél lumenben feltételezhetően TG2 katalizálta auto-keresztkötés is létrejön, melynek során autoimmunogén neoantigének keletkeznek. Ezt a kórfolyamatot feltételezi Sollid és mtsainak hipotézise (66, 67). A HLA-DQ2 és -DQ8 molekulákat hordozó antigénprezentáló sejtek hatékonyan aktiválják a glutén-specifikus CD4+ Th-sejteket, melyek gyulladást keltenek, és aktiválják mind a humorális, mind a celluláris immunrendszert. A probléma azonban ott van, hogy a szolubilis autoantigénnel szembeni tolerancia a CD4+ Th-sejtek szintjén szabályozott, azaz minden szolubilis autoantigénre léteznek specifikus B-sejtek, melyek csak azért inaktívak, mert az ezen autoantigénre specifikus Th-sejteket az immunrendszer érése során eliminálta a thymusban. A helyzet azonban gyökeresen megváltozik, ha az auto-keresztkötési reakció során egy adott glutén polipeptidhez kovalens kötéssel TG2 kötődik. Ekkor ugyanis a TG2-specifikus B-sejtek felszínükön nem csupán TG2-epitópokat, hanem glutén-epitópokat is prezentálni fognak, azaz természetellenes módon glutén-specifikus T-sejtek tudnak TG2-specifikus B-sejteket aktiválni, aminek hamarosan TG2-ellenes autoantitest képzés lesz az eredménye. Emellett természetesen a deamidált glutén és a glutén-TG2 neoepitóp komplex ellen irányuló antitest termelés is detektálható (68). Amennyiben azonban a gluténfogyasztás megszűnik, a TG2-ellenes autoimmun válasz is lassan lecseng. Vagyis más autoimmun betegségekkel szemben DH-ban hiába van jelen az autoantigén még mindig nagy mennyiségben, a trigger faktor hiányában az autoimmun reakció felfüggesztődik. Hasonló patogenezis figyelhető meg heparin-indukált thrombocytopeniában és thrombosisban is, amelyben a heparin adásának felfüggesztése után a thrombocytá-ellenes autoantitestek titer szintén lecsökken (69).

A B-sejt aktiváció végeredménye mind coeliakiában, mind DH-ban TG2-ellenes IgA antitestek termelése lesz (1, 70), melyek egyrészt kimutathatók a keringésből TG2 ELISA-val és EMA-vizsgálattal, másrészt *in vivo* is kötődnek a beteg különböző kötőszöveteihez, pl. a tápcsatorna részeihez, nyirokcsomókhoz, májhoz, vázizom endomysiumhoz (71). A fenti immun- és autoimmun folyamatok hatására enteropathiához, ill. felszívódási zavarhoz vezető gyulladás alakul ki a vékonybélben. Ennek jelei a vékonybél-biopsziás mintákban látható, jellegzetes eltérések (boholatrophia, intraepithelialis lymphocytosis, crypta hyperplasia, kóros IgA depozitumok, az IgA-tartalmú és a γ/δ receptor pozitív intraepithelialis T-sejtek magas száma).

A vékonybél eltérések DH-ban morfológiailag, funkcionálisan és a klinikai képet tekintve is nagyon hasonlóak a

coeliakiában látottakhoz, noha általában jóval enyhébbek, sőt teljesen hiányozhatnak is (72). Azonban a két kórfórmában jelentősen eltér az antitest repertoár. Ugyan mind coeliakiában, mind DH-ban TG2- és TG3-ellenes IgA ellenanyagok is detektálhatók, coeliakiában az antitestek többsége priméren a TG2 ellen, míg DH-ban TG3 ellen irányul (2). Továbbá DH-ban nem két, hanem három különböző antitest populáció fordul elő: egy csak TG2-ellenes, egy csak TG3-ellenes és egy közös epitópok ellen irányuló (2). Mindhárom antitest populáció glutén-dependensnek bizonyult, s vélhetően epitóp terjedés (73) következtében jönnek létre.

A magas aviditású TG3-ellenes IgA ellenanyagok a keringésbe kerülnek, és IgA-TG3 immunkomplexek formájában csapódnak ki a papillaris dermis kötőszövetében, dominálón a basalmembrán mentén, valamint a dermalis erek falában (74, 75). Ezt jónéhány tudományos megfigyelés, adat alátámasztja. Egyrészt a klasszikus autoimmun bullosisokkal ellentétben DH-ban az IgA antitestek nem kötődnek a bőr egyik strukturális eleméhez sem (76), ami arra utal, hogy a dermisben lévő IgA-TG3 aggregátumok valójában immunkomplexek.

Másrészt a papillaris dermisben az IgA csapadéknak megfelelően, korábban ultrastrukturális vizsgálatokkal kimutatott amorph csomók, „DH testek” is immunkomplexek jelenlétét vetették fel (77). Egy korábbi vizsgálat során DH-s betegek veséjében IgA és C3 pozitív glomeruláris festődést találtak (nephropathiára utaló eltérés nem volt), ami alapján felmerült, hogy az immunkomplexek jelen lehetnek a keringésben is (78). Immunkomplex vasculitis jelei a bőrben gyakran klinikailag is észlelhetők a kezek és lábak pseudopurpuráinak formájában (13, 79), a vese érintettség pedig igen ritkán IgA nephropathia klinikai képében manifesztálódik (80). A szövettani-ultrastrukturális jellemzők is hasonlóak a más keringő immunkomplexek okozta betegségekben megfigyeltékhez (77, 81, 82). Az immunkomplex elméletet támogatta az is, hogy DH-ban és coeliakiában is leírtak korábban hypocomplementaemiát, és DH-ban HLA-B8 hordozással összefüggő, gyengült reticuloendothelialis rendszer (RES) funkciót találtak, ami az immunkomplex clearance zavarához vezethet (83, 84).

Preisz és munkatársai a bőr vizsgálata során kezeletlen DH-s betegek 64%-ánál figyeltek meg szignifikáns IgA és C3 pozitív érfestődést a dermisben, 92%-uknál a festődés kizárólag a papillaris dermis kis ereiben volt kimutatható, 8%-uknál subpapillaris is találtak érfestődést DIF vizsgálattal. Kettős immunfluoreszcens technikát alkalmazva az IgA és a TG3 kolokalizációját írták le a papillaris granulomokban és az érfalakban egyaránt. A dermisben sem TG2, sem TG1 festődést nem észleltek (75).

Kutatócsoportunknak végül 2016-ban szendvics ELISA módszerrel DH-ban keringő TG3-IgA immunkomplexeket sikerült detektálni vérmintákból (3). Kimutattuk, hogy a TG3 ellenanyagok nem csak szabadon, hanem immunkomplexek formájában is jelen lehetnek a keringésben. A keringő TG3-IgA immunkomplexek szintje GMD alatt csökken.

Azt tapasztaltuk, hogy néhány, diéta mellett tünetmentes DH-s betegnél is kimutathatók maradtak az immun-

komplexek, ami nem meglepő, hiszen az IgG és IgA komplexek más immunkomplex betegségben is akár évekkel a teljes remisszió után kimutathatók maradhatnak (3, 85), továbbá ezt klinikai tüneteket nem okozó diétahibák is okozhatták. Keringő TG3-IgA immunkomplexeket olyan betegeknél is detektáltunk, akik a közforgalomban lévő TG3 elleni IgA ELISA-val szeronegatívak voltak.

Érdekes, hogy a TG3-IgA immunkomplex tünetmentes betegeknél évekkel a GMD kezdete után is kimutatható a bőrben (86, 87, 88), és nem sikerült extrahálni sem olyan hagyományos biokémiai módszerekkel, melyekkel az immunkomplexek általában kivonhatók a bőrből (89, 90, 91). Ennek oka valószínűleg az immunkomplex kovalens kötődése az extracelluláris mátrixhoz a papillaris dermisben. Taylor és munkatársai a közelmúltban publikálták, hogy a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását a dermalis immunkomplexen belül, ami egy lehetséges magyarázatot ad az IgA-TG3 precipitátum irreverzibilis kötődésére a bőrben (92). Ismételt glutén fogyasztás mellett az IgA precipitátum újra, egy éven belül megjelenhet (93).

Habár a kóros IgA festődést tünetmentes DH-s bőrterületen is ki lehet mutatni (94), mégis típusos predilekciós helyeken jönnek létre a klinikai tünetek, ezért azt feltételezzük, hogy a tünetek kialakulásához egyéb helyi tényezők is szükségesek (95). Elképzelhető, hogy a TG3 mechanikai hatásra aktiválódik, hasonlóan, mint a TG2 az érfalban (96). De az is elképzelhető, hogy a nyomás, ütés vagy feszülés egyes keratinocyták rupturájához vezet, s így kerül TG3-mal együtt intracelluláris tartalom az epidermis extracelluláris terébe, innen a dermis irányába is diffundálva. Ez pedig fibrinogén felszabaduláshoz, alvadási faktorok és gyulladáscsökkentő fehérjék, citokinek akkumulációjához, majd következményes sejtes infiltrációhoz vezethet, létrehozva a klinikai tüneteket (92, 94). A bőrtünetek jelenléte vagy intenzitása nem áll arányban a kicsapódott IgA-immunkomplexek vagy a C₃ komplement mennyiségével (86, 94).

Az, hogy a TG3-IgA immunkomplexek hol keletkeznek, és hogyan kerülnek a keringésbe továbbra is kérdéses. Ugyan az epidermis gazdag TG3 forrás, TG3 más szervekben is expresszálódik, és a szérumban egészséges egyéneknek is kimutatható. Így az lehetne logikus, hogy a papillaris dermis csúcsán lévő TG3-IgA immunkomplex TG3 forrása az epidermis, viszont az érfalakban ülő részben más szervekből is származik. E hipotézis tisztázása további vizsgálatokat igényel.

Bárhogyan jut is a bőrbe az IgA/TG3 komplex, a jellegzetes predilekciós helyeken valamely egyéb kofaktor(ok) hatására komplementet aktivál (97). Elsőként (CD4+ Th sejtekből álló) perivascularis lymphocytás infiltráció detektálható (94) a citokin-zenekar egyidejű aktiválódásával, mely dominálón – de nem kizárólag – a Th2-válaszra jellemző citokinekből áll (pl. tumor nekrozis faktor α ; interleukin-4, -5, -13; granulocyt/macrophag colonia stimuláló faktor, endothelialis adhéziós molekulák) (98, 99). Aktív DH-ban a keringő neutrophil granulocyták már eleve aktiváltak, így a kemotaktikus hatásokra reagálva könnyen és nagy számban követik a lymphocytákat a papillaris dermisbe (100),

emellett eosinophilek is jelentős számban detektálhatók (98, 99). A gyulladáshoz természetesen nem csak a citokin-zenekar, hanem az extracelluláris mátrix degradációjában részvevő enzimeket (mátrix metalloproteinázok, pl. MMP-1, -3 és -13, urokináz plazminogén aktivátor) is aktiválja, melyek károsítják a basalmembránt, oedema keletkezik subepidermalis vesicula-képződéssel, és létrejön a hevesen viszkető, polimorf dermatitis ill. megjelenhetnek a palmoplantaris pseudopurpurák. A fenti események akár 24 órán belül lejátszódhatnak. A gluténmentes diéta az antitestek képződésének szintjén, a szulfon-származékok, pl. a dapson, pedig a neutrophil leukocyták lysosomális enzimjei, a mieloperoxidáz és a neutrophil chemotaxis gátlása útján avatkozik be a kóros folyamatokba (101, 102).

A TG6 szerepe coeliakiában és dermatitis herpetiformisban

A gluténérzékenységhez köthető, különböző szervrendszereket érintő autoimmun betegségek és ezek hátterében kimutatható TG autoimmunitás által indukált klinikai tünetek diverzitásának magyarázata lehet az eltérő TG izotípusok ellen irányuló specifikus autoimmun válasz. A gluténérzékenységhez köthető neurológiai tünetek megjelenésekor az esetek számottevő részében TG6 ellenes autoimmun válasz azonosítható enteropathiával vagy annak hiányában, TG2 elleni autoimmunitás kíséretében vagy anélkül (103). Következésképpen az esetek egy jelentős hányadában nem-coeliakiás gluténérzékenység talaján alakulhat ki a TG6 ellenes autoimmun reakció, szerológiával igazolt TG2 ellenes autoimmun válasz és klinikailag vagy hisztológiai módszerekkel észlelhető enteropathia nélkül.

DH-ban ezidáig csak kisebb mintán vizsgálták a TG6 ellenes autoantitestek gyakoriságát. A betegek 39%-a (13/33) volt szeropozitív (IgA és/vagy IgG). Érdekes módon, az enteropathia súlyossága fordítottan volt arányos az anti-TG6 autoantitestek előfordulásával. A 13/33 szeropozitív beteg 85%-a (11/13) reagált jól a gluténmentes diéta bevezetésére, közülük 7/13 esetében 1 évet követően már nem volt kimutatható TG6 ellenes autoimmunválasz szerológiával. Érdekes megjegyezni, hogy egy Alzheimer-kórban elhunyt betegen kívül másnál klinikailag igazolható idegrendszeri érintettséget nem írtak le (104).

A neurológiai tünetek patogenezisét illetően ma még csak hiányos ismeretekkel rendelkezünk, de több kísérletes eredmény alapján vonhatunk le következtetéseket. Neurológiai betegek esetén ritkán észlelhető lappangó enteropathia, így a vitamin és nyomelemhiány csak a panaszok elenyésző részéért tehető felelőssé.

Jelen tudásunk szerint a gluténérzékenységhez kapcsolódó neurológiai betegségek elsősorban immunmediáltak, számottevő részben autoimmun folyamat következményei. Ezt post-mortem vizsgálatok is alátámasztják, melyek során a Purkinje-sejtek diszkrét károsodását írták le a kisagyban. Ennek hátterében a Purkinje-sejtek és a glutén fehérje homológ, immunogén epitópjai elleni, keresztreakáló antitestek oki szerepét feltételezik. Megfigyelték a cerebellaris fehérállomány döntően T lymphocyták általi diffúz infiltrációját és a gyulladáshoz sejtek perivascularis beszűrődését is, mely az immunmediált patogenezis elméletét alátámasztja.

A központi idegrendszeri érintettség mellett gyakori a perifériás idegrendszer érintettsége is, azonban itt ritkábban látható lymphocytás infiltráció és perivascularis beszűrődés (103).

Mind coeliakiában, mind DH-ban korábban leírásra kerültek az adott betegségre jellemző lokalizációban különböző transzglutamináz izotípusokra specifikus autoantitest depozitumok. Ilyen pl. coeliakiában a jejunalis lamina propriában a bazálmembrán mentén megfigyelhető lineáris IgA, vagy DH-ban a dermalis papillák csúcán és a dermalis erek falában látható granularis IgA precipitátum. Hasonlóképpen, a glutén ataxiás tüneteket mutató betegek esetében is leírásra került az agyi erek falában transzglutamináz ellenes autoantitesteket tartalmazó csapadék, aminek szerepe lehet a betegség kialakulásában. Az autoantitestek termelődésének helye eddig nem kielégítően tisztázott. Bizonyos, eddig egészében nem publikált kísérletes megfigyelések arra utalnak, hogy a bél lamina propriájában detektálható TG6-specifikus plazmasejtek szekretálják az említett autoantitesteket (104).

Az említett perivascularis beszűrődés és az erek falában kimutatható antitest depozitumok szerepe a vér-agy gát károsításában lehet tetten érhető. Feltehetően ez tárhatja fel a központi idegrendszer potenciálisan autoimmunogén epitópjait, ami az idegrendszer érintettségéhez vezethet. Felmerül a TG2 szerepe is, melyet a simaizomsejtek és endothel sejtek expresszálnak az agyban, és a vér-agy gát integritásának megőrzésében is fontos szerepet játszik. A TG2 ellen termelt, hozzá specifikusan kötődő autoantitestek gyulladáshoz vezetnek ki az agyban. Passzívan, kísérleti állatok agyába intraventricularisan injektálva az anti-transzglutamináz immunglobulinokat azok neurológiai tüneteket váltottak ki (103).

A gluténérzékenységhez köthető idegrendszeri betegségek és panaszok igen széles skálán mozoghatnak. A glutén ellen létrejövő immunválasz mind a központi, mind a perifériás idegrendszer érintettségét előidézheti. A neurológiai kórképek közül a legmeghatározóbbak a glutén ataxia, a glutén neuropatia és a glutén encephalopathia.

Glutén ataxia esetében leggyakrabban széles alapú, ataxiás járás és nystagmus figyelhető meg. A glutén neuropathia okozta tünetek rendkívül diverz formát ölthetnek. Alkalmanként nem csak a vastagrostok érintettsége miatti szenzomotoros, egyéb polineuropathiákban is gyakori tünetegyüttes figyelhető meg, hanem a vékonyrostok diszkrét károsodása következtében fellépő fájdalmas, bizsergő és zsibbadással járó panaszok is előfordulhatnak. Továbbá számolni kell a vegetatív idegrendszer érintettségével is. A glutén encephalopathia pedig a kognitív teljesítmény hanyatlását idézheti elő, ilyenkor a betegek gyakran ún. ködös tudatállapotról számolnak be. A fejfájás ennek kísérőjelenségeként és encephalopathia nélkül is gyakran előfordulhat (105).

A gluténszenzitív neurológiai betegségek közös jellemzője, hogy anti-gliadin antitest (AGA) pozitivitással járnak, valamint a panaszok az időben megkezdett gluténmentes diétára jelentős javulást mutatnak. Kevésbé ideális

esetben, előrehaladottabb, részben irreverzibilis panaszok esetén (pl. Purkinje-sejtek károsodása) a bevezetett diétától a betegség progressziójának számottevő lassulását remélhetjük.

Fibrinogén-fibrin-fibrinolízis patológia DH-ban

Évtizedekkel ezelőtt leírták, hogy DH-ban már az IgA megjelenése előtt extravasculáris fibrinogén, fibrin és fibronektin jelenik meg a papilláris dermisben (94, 106, 107, 108).

Kutatócsoportunk publikálta, hogy kezeletlen betegeknél váratlanul magas a cryofibrinogenaemia előfordulása, míg GMD és/vagy dapson terápia mellett ez jelentősen csökken, vagy megszűnik (109). Előzetes adataink azt is jelezték, hogy a DH tüneti terápiájaként alkalmazott dapson in vitro csökkentheti a cryofibrinogén mennyiségét (110), de a hatásmechanizmusa ismeretlen maradt. A cryofibrinogenaemia DH-ban egy hőmérsékletfüggő, keringő fibrinogénhez kapcsolható patológiára utal.

In vivo tünetes DH-s beteg autológ szérumának subcután bevitele a bőrön az injekció helyén a DH-ra jellemző tüneteket provokált, ugyanez heparinnal, vagy az antifibrinolitikus hatású ϵ -aminokapronsavval előkezelt plazmával már nem provokálható (111). Néhány korábbi tanulmányban beszámolnak a heparin kezelés hatásosságáról súlyos, disszeminált DH-ban szenvedő pácienseknél, akik a szulfonszármazékokat valamilyen ok miatt nem tolerálták (112, 113, 114). A terápiás hatás mögötti mechanizmus ismeretlen.

DH-s betegeknél korábban szignifikánsan alacsonyabb urokináz plazminogén aktivátor-, plazminogén szintet, antiplazmin aktivitást és magasabb plazminogén aktivátor inhibitor-1 és plazmin- α 2-antiplazmin komplex szinteket találtak plazmában (115). A fibrinolitikus faktorok szintjének változása (emelkedett PAI-1, alacsonyabb plazminogén) valószínűleg a fennálló gyulladásnak köszönhető, és ezek a változások szintén csökkent fibrinolízishez vezethetnek a megváltozott fibrinszerkezet litikus következményei mellett.

Airola és munkatársai DH-s bőrben a hólyagképződésnek megfelelő lokalizációban a mátrix metalloproteázok mellett fokozott urokináz plazminogén aktivátor mRNS expressziót írtak le a bazális keratinocytákban (116). A csökkent szisztémás fibrinolitikus háttér mellett az urokináz lokális kifejeződése alternatív célpontok felé tereli a plazmin rendszert, a metalloproteázok aktiválásán keresztül az extracelluláris mátrix gyulladással való átalakulását eredményezheti (117).

A közelmúltban igazolták, hogy a dermalis IgA-TG3 csapadékban a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását és fibrinogént köt, mely az IgA-TG3 lokalizációjával megegyezik, és hasonló intenzitású festődést mutat (92). A betegek egy részénél akrálsan a kezujjakon, esetenként a lábujjakon petechiák, purpurák jelennek meg (13, 79). Mindezek alapján azt feltételeztük, hogy a fibrinogén-fibrin-fibrinolízis rendszer is szerepet játszik a DH patomechanizmusában.

Turbidimetriás lízis vizsgálattal kezeletlen DH-s betegeknél szignifikánsan hosszabb lízis időt és magasabb

maximális turbiditást, csökkent fibrinolitikus potenciált igazoltunk, ami részben a megváltozott fibrin szerkezettel függ össze, amit pásztázó elektronmikroszkópiával igazoltunk. A dapson kedvezően befolyásolta a megváltozott fibrin szerkezetet és fibrinolitikus kapacitást, és ez a hatás része lehet kiváló és rapid terápiás hatékonyságának, egy új terápiás aspektust jelenthet az eddig feltételezett hatásmechanizmusok mellett (118). Emellett magyarázná a dapson terápiás hatékonyságát a különböző cryofibrinogenaemia-asszociált kórképekben és a különböző vasculitis formákban (110, 119). A fibrin és a cryofibrinogén szerepének további vizsgálata a bőrtünetek kialakításában új terápiás utakat jelezhet DH-ban.

Összefoglalás

A transzglutaminázok DH-ban alapvető szerepet játszanak, a TG2 és TG3 nélkül jelen ismereteink szerint nem jöhet létre a betegség klasszikus formája. A DH patogenezise meglehetősen komplex, s a genetikai hajlam, a glutén fogyasztás, a transzglutaminázok aktivitása mellett még feltehetően más trigger faktorok is szükségesek, pl. egy viralis enteritis. Az már biztos, hogy a bőrtünetekért részben a papilláris dermisben és az erek falában kicsapódó TG3-IgA immunkomplex tehető felelőssé, azonban a predilekciós helyek, a véralvadás szubklinikus zavarai, a cryofibrinogén és a TG6 szerepe, továbbá több más részlet még tisztázásra vár a patogenezisben. Mindez azért lenne fontos, hogy a DH terápiáját tovább optimalizálhassuk, mert a dapsonnak elég sok mellékhatása van, a gluténmentes diéta pedig az életminőséget jelentősen rontja.

IRODALOM

1. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M és mtsai: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* (1997) 3, 797-801. DOI: 10.1038/nm0797-797
2. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B és mtsai: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* (2002) 195, 747-757. DOI: 10.1084/jem.20011299
3. Görög A, Németh K, Kolev K és mtsai: Circulating transglutaminase 3-Immunoglobulin A immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (2016) 136, 1729-1731. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.039
4. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR.: Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* (2012) 18, 6036-6059. DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
5. Stammaes J, Sollid LM: Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol.* (2015) 27, 343-352. DOI: 10.1016/j.smim.2015.11.001
6. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K: Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95, 917-922. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K: Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95, 917-922.
7. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA és mtsai: Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* (2010) 9, 318-330. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I és mtsai: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pe-*

- diatr Gastroenterol Nutr. (2020) 70, 141-156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497
9. Görög A, Antiga E, Caproni M és mtsai: S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35, 1251-1277. DOI: 10.1111/jdv.17183
 10. Görög A, Malkovics T, Sárdy M: A dermatitis herpetiformis korszerű diagnosztikája és kezelése. *BVSZ.* (2021) 97, 204-216.
 11. Kárpáti S: Dermatitis herpetiformis: Close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci.* (2004) 34, 83-90. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.11.004
 12. Bolotin D, Petronic-Rosic V: Dermatitis herpetiformis: Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 64, 1017-1024. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.777
 13. Kárpáti S, Török É, Kósnai I: Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis Duhring. *Cutis.* (1986) 37, 184-187.
 14. Caproni M, Antiga E, Melani L és mtsai: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23, 633-638. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x
 15. Reunala T, Collin P: Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1997) 136, 315-318.
 16. Warren SJP, Cockerell CJ: Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol.* (2002) 24, 305-308. DOI: 10.1097/00000372-200208000-00003
 17. Dmochowski M, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M: An update on direct immunofluorescence for diagnosing dermatitis herpetiformis. *Postep dermatologii i Alergol.* (2019) 36, 655-658. DOI: 10.5114/ada.2019.91415
 18. Barnadas MA: Dermatitis herpetiformis: A review of direct immunofluorescence findings. *Am J Dermatopathol.* (2016) 38, 283-288. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000420
 19. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R és mtsai: European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* (2019) 7, 583-613. DOI: 10.1177/2050640619844125
 20. Muddasani S, Rusk AM, Baquerizo Nole KL: Gluten and skin disease beyond dermatitis herpetiformis: a review. *Int J Dermatol.* (2021) 60, 281-288. DOI: 10.1111/ijd.15098
 21. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J és mtsai: Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol.* (2001) 98, 378-382. DOI: 10.1006/clim.2000.4983
 22. Kasperkiewicz M, Dähnrich C, Probst C és mtsai: Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66, 583-588. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.02.025
 23. Lóránd L, Graham RM: Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2003) 4, 140-56. DOI: 10.1038/nrm1014
 24. Huber M, Rettler I, Bernasconi K és mtsai: Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* (1995) 267, 525-8. DOI: 10.1126/science.7824952
 25. Becker K, Csikós M, Sárdy M és mtsai: Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. *Exp Dermatol* (2003) 12, 324-9. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2003.120313.x
 26. Sarkar NK, Clarke DD, Waelsch H: An enzymically catalyzed incorporation of amines into proteins. *Biochim Biophys Acta* (1957) 25, 451-2. DOI: 10.1016/0006-3002(57)90512-7
 27. Laki K, Lóránd L: On the solubility of fibrin clots. *Science* (1948) 108, 280. DOI: 10.1126/science.108.2802.280
 28. Bruner-Lóránd J, Urayama T, Lóránd L: Transglutaminase as a blood clotting enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* (1966) 23, 828-34. DOI: 10.1016/0006-291x(66)90562-6
 29. Candi E, Oddi S, Paradisi A és mtsai: Expression of transglutaminase 5 in normal and pathologic human epidermis. *J Invest Dermatol* (2002) 119, 670-7. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01853.x
 30. Lorand L, Losowsky MS, Miloszewski KJ: Human factor XIII: fibrin-stabilizing factor. *Prog Hemost Thromb.* (1980) 5, 245-290.
 31. Lorand L, Iismaa SE: Transglutaminase diseases: from biochemistry to the bedside. *FASEB J.* (2019) 33(3), 4653. DOI: 10.1096/fj.201801544R.
 32. Bagoly Z, Katona E, Muszbek L: Factor XIII and inflammatory cells. *Thromb Res.* (2012) 129(2), 77-81. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.040
 33. Bagoly Z, Koncz Z, Harsfalvi J és mtsai: Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res.* (2012) 129, 382-387. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.040
 34. Puszkin EG, Raghuraman V: Catalytic properties of a calmodulin-regulated transglutaminase from human platelet and chicken gizzard. *J Biol Chem.* (1985) 260, 16012-16020.
 35. Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M és mtsai: Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol Rev.* (2014) 94, 383-417. DOI: 10.1152/physrev.00019.2013
 36. Adany R, Belkin A, Vasilevskaya T és mtsai: Identification of blood coagulation factor XIII in human peritoneal macrophages. *Eur J Cell Biol.* (1985) 38, 171-173.
 37. Muszbek L, Adany R, Szegedi G és mtsai: Factor XIII of blood coagulation in human monocytes. *Thromb Res.* (1985) 37, 401-410. DOI: 10.1016/0049-3848(85)90069-6
 38. Nurminskaya M, Magee C, Faverman L és mtsai: Chondrocyte-derived transglutaminase promotes maturation of preosteoblasts in periosteal bone. *Dev Biol.* (2003) 263, 139-152. DOI: 10.1016/s0012-1606(03)00445-7.
 39. Nurminskaya MV, Recheis B, Nimpf J és mtsai: Transglutaminase factor XIIIa in the cartilage of developing avian long bones. *Dev Dyn.* (2002) 223, 24-32. DOI: 10.1002/dvdy.1230
 40. Töröcsik D, Bárdos H, Nagy L és mtsai: Identification of factor XIII-A as a marker of alternative macrophage activation. *Cell Mol Life Sci.* (2005) 62, 2132-2139. DOI: 10.1007/s00018-005-5242-9
 41. Aeschlimann D, Thomázy V: Protein crosslinking in assembly and remodelling of extracellular matrices: the role of transglutaminases. *Connect Tissue Res* (2000) 41, 1-27. [összefoglaló cikk] DOI: 10.3109/03008200009005638
 42. De Laurenzi V, Melino G: Gene disruption of tissue transglutaminase. *Mol Cell Biol* (2001) 21, 148-55. DOI: 10.1128/MCB.21.1.148-155.2001
 43. Nanda N, Iismaa SE, Owens WA és mtsai: Targeted inactivation of Gh/tissue transglutaminase II. *J Biol Chem* (2001) 276, 20673-8. DOI: 10.1074/jbc.M010846200
 44. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ: Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. *Clin Sci* (1985) 68, 573-9. DOI: 10.1042/cs0680573
 45. Kim SY, Jeitner TM, Steinert PM: Transglutaminases in disease. *Neurochem Int* (2002) 40, 85-103. DOI: 10.1016/s0197-0186(-01)00064-x
 46. Steinert PM, Marekov LN: The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodipeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem* (1995) 270, 17702-11. DOI: 10.1074/jbc.270.30.17702
 47. Csász E, Keresztessy Zs, Fésüs L: Transglutaminase substrates: from test tube experiments to living cells and tissues. *Minerva Biotec* (2002) 14, 149-53.
 48. Bogнар P, Nemeth I, Mayer B és mtsai: Reduced inflammatory threshold indicates skin barrier defect in transglutaminase 3

- knockout mice. *J Invest Dermatol.* (2014) *134*, 105-111. DOI: 10.1038/jid.2013.307
49. *Basmanav FBÜ, Cau L, Tafazzoli A és mtsai:* Mutations in three genes encoding proteins involved in hair shaft formation cause uncombable hair syndrome. *Am J Hum Genet* (2016) *99*, 1292-1304. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.10.004
 50. *Kim SY, Grant P, Lee JH és mtsai:* Differential expression of multiple transglutaminases in human brain. Increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2 in Alzheimer's disease. *J Biol Chem* (1999) *274*, 30715-21. DOI: 10.1074/jbc.274.43.30715
 51. *Choi YC, Park GT, Kim TS és mtsai:* Sporadic inclusion body myositis correlates with increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2. *J Biol Chem* (2000) *275*, 8703-10. DOI: 10.1074/jbc.275.12.8703
 52. *Ahvazi B, Kim HC, Kee SH és mtsai:* Three-dimensional structure of the human transglutaminase 3 enzyme: binding of calcium ions changes structure for activation. *EMBO J* (2002) *21*, 2055-67. DOI: 10.1093/emboj/21.9.2055
 53. *Aeschlimann D, Koeller MK, Allen-Hoffmann BL, Mosher DF:* Isolation of a cDNA encoding a novel member of the transglutaminase gene family from human keratinocytes. Detection and identification of transglutaminase gene products based on reverse transcription-polymerase chain reaction with degenerate primers. *J Biol Chem.* (1998) *273*, 3452-60. DOI: 10.1074/jbc.273.6.3452
 54. *Grenard P, Bates MK, Aeschlimann D:* Evolution of transglutaminase genes: identification of a transglutaminase gene cluster on human chromosome 15q15. Structure of the gene encoding transglutaminase X and a novel gene family member, transglutaminase Z. *J Biol Chem.* (2001) *276*(35), 33066-78. DOI: 10.1074/jbc.M102553200
 55. *Thomas H, Beck K, Adamczyk M és mtsai:* Transglutaminase 6: a protein associated with central nervous system development and motor function. *Amino Acids.* (2013) *44*, 161-77. DOI: 10.1007/s00726-011-1091-z
 56. *Wang JL, Yang X, Xia K és mtsai:* TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain.* (2010) *133*, 3510-8. DOI: 10.1093/brain/awq323
 57. *Cheng HL, Dong HL, Liu DS és mtsai:* TGM6 might not be a specific causative gene for spinocerebellar ataxia resulting from genetic analysis and functional study. *Gene.* (2021) *779*, 145495. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145495
 58. *Iversen R, Sollid LM:* The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol* (2022) in print. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634
 59. *Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ és mtsai:* Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* (1984) *160*, 1544-57. DOI: 10.1084/jem.160.5.1544
 60. *Arató A, Kósnai I, Szőnyi L, Tóth M:* Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* (1991) *80*, 1101-2. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11792.x
 61. *Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C és mtsai:* Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* (2003) *125*, 696-707. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01049-7
 62. *Lundin KE, Sollid LM, Anthonsen D és mtsai:* Heterogeneous reactivity patterns of HLA-DQ-restricted, small intestinal T-cell clones from patients with celiac disease. *Gastroenterology* (1997) *112*, 752-9. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01049-7
 63. *Molberg Ø, McAdam SN, Korner R és mtsai:* Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* (1998) *4*, 713-7. DOI: 10.1038/nm0698-713
 64. *Van der Wal Y, Kooy Y, van Veelen P és mtsai:* Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* (1998) *161*, 1585-8.
 65. *Molberg Ø, McAdam S, Lundin KE és mtsai:* T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* (2001) *31*, 1317-23. DOI: 10.1002/1521-4141(200105)31:5<1317::AID-IMMU1317>3.0.CO;2-I
 66. *Sollid LM, Molberg Ø, McAdam S, Lundin KE:* Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase – guilt by association? *Gut* (1997) *41*, 851-2. DOI: 10.1136/gut.41.6.851
 67. *Sollid LM:* Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* (2000) *18*, 53-81. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
 68. *Freitag T, Schulze-Koops H, Niedobitek G és mtsai:* The role of the immune response against tissue transglutaminase in the pathogenesis of coeliac disease. *Autoimmun Rev* (2004) *3*, 13-20. DOI: 10.1016/S1568-9972(03)00054-5
 69. *Arepally G, Cines DB:* Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmun Rev* (2002) *1*, 125-32. DOI: 10.1016/s1568-9972(02)00031-9
 70. *Dieterich W, Laag, E, Bruckner-Tudermann L és mtsai:* Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* (1999) *113*, 133-6. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1999.00627.x
 71. *Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Zs és mtsai:* In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* (2004) *53*, 641-8. DOI: 10.1136/gut.2003.024836
 72. *Fry L:* Dermatitis herpetiformis. *Baillière Clin Gastr* (1995) *9*, 371-94. DOI: 10.1016/0950-3528(95)90036-5
 73. *Vanderlugt CJ, Miller SD:* Epitope spreading. *Curr Opin Immunol* (1996) *8*, 831-6. DOI: 10.1016/s0952-7915(96)80012-4
 74. *Van der Meer JB:* Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol* (1969) *81*, 493-503. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb16024.x
 75. *Preisz K, Sárdy M, Horváth A, Kárpáti S:* Immunoglobulin, complement, and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005) *19*, 74-9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.01132.x
 76. *Dick HM, Fraser NG, Murray D:* Immunofluorescent antibody studies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (1969) *81*, 692-6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb16210.x
 77. *Kárpáti S, Meurer M, Stolz W és mtsai:* Dermatitis herpetiformis bodies. Ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labeling. *Arch Dermatol.* (1990) *126*, 1469-1474.
 78. *Reunala T, Helin H, Pasternack A és mtsai:* Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* (1983) *9*, 219-223. DOI: 10.1016/s0190-9622(83)70132-5
 79. *Zaghi D, Witheiler D, Menter AM:* Petechial eruption on fingers. Dermatitis herpetiformis. *JAMA Dermatol.* (2014) *150*, 1353-1354. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.2278
 80. *Helin H, Mustonen J, Reunala T, Pasternack A:* IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch Pathol Lab Med* (1983) *107*, 324-7.
 81. *Yaoita H, Katz SI:* Immunoelectronmicroscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* (1976) *67*, 502-6. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12664534
 82. *Stingl G, Honigsmann H, Holubar K, Wolff K:* Ultrastructural localization of immunoglobulins in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* (1976) *67*, 507-12. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12664537
 83. *Mohammed I, Holborow EJ, Fry L és mtsai:* Multiple immune complexes and hypocomplementaemia in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Lancet.* (1976) *1*, 487-490. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)90787-x
 84. *Lawley TJ, Hall RP, Fauci AS és mtsai:* Defective Fc-receptor functions associated with the HLA-B8/DRw3 haplotype: studies in patients with dermatitis herpetiformis and normal

- subjects. *N Engl J Med.* (1981) *304*, 185-192. DOI: 10.1056/NEJM198101223040401
85. *Ferrari S, Palavra K, Gruber B és mtsai:* Persistence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* (2014) *99*, 779-787. DOI: 10.3324/haematol.2013.094151
 86. *Fry L, Haffenden G, Wojnarowska F és mtsai:* IgA and C3 complement in the uninvolved skin in DH after gluten withdrawal. *Br J Dermatol* (1978) *99*, 31-7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb01957.x
 87. *Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA és mtsai:* 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1994) *13*, 541-545. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08557.x
 88. *Reunala T, Salmi TT, Hervonen K és mtsai:* IgA antiepidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis: a significant but not complete response to a gluten-free diet treatment. *Br J Dermatol.* (2015) *172*, 1139-1141. DOI: 10.1111/bjd.13387
 89. *Eterman KP, Nefkens MJ, van der Meer JB:* Failure to detect specific gluten antigens associated with the immune aggregates in the skin in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol Res* (1977) *260*, 247-52. DOI: 10.1007/BF00561420
 90. *Egelrud T, Bäck O:* Dermatitis herpetiformis: Biochemical properties of the granular deposits of IgA in papillary dermis. Characterization of SDS-soluble IgA-like material and potentially antigen binding fragments released by pepsin. *J Invest Dermatol* (1985) *84*, 239-45. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12265294
 91. *Jones P, Kumar V, Beutner EH, Chorzelski TP:* A simple method for elution of IgA deposits from the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol Res* (1989) *281*, 406-10. DOI: 10.1007/BF00455326
 92. *Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ és mtsai:* Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol.* (2015) *135*, 623-625. DOI: 10.1038/jid.2014.368
 93. *Leonard J, Haffenden G, Tucker W és mtsai:* Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med.* (1983) *308*, 816-819. DOI: 10.1056/NEJM198304073081406
 94. *Reitamo S, Reunala T, Kontinen YT és mtsai:* Inflammatory cells, IgA, C3, fibrin and fibronectin in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1981) *105*, 167-177. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1981.tb01202.x
 95. *Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA és mtsai:* Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (2007) *127*, 1268-1271. DOI: 10.1038/sj.jid.5700682
 96. *Huelsz-Prince G, Belkin AM, VanBavel E és mtsai:* Activation of extracellular transglutaminase 2 by mechanical force in the arterial wall. *J Vasc Res.* (2013) *50*, 383-395. DOI: 10.1159/000354222
 97. *Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ és mtsai:* Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol* (2001) *167*, 2861-8. DOI: 10.4049/jimmunol.167.5.2861
 98. *Caproni M, Feliciani C, Fuligni A és mtsai:* Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (1998) *138*, 242-7. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02068.x
 99. *Amerio P, Verdolini R, Giangiacomi M és mtsai:* Expression of eotaxin, interleukin 13 and tumour necrosis factor-alpha in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (2000) *143*, 974-8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03765.x
 100. *Smith AD, Streilein RD, Hall RP:* 3rd. Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (2002) *147*, 1109-17. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.05004.x
 101. *Bozeman P, Learn D, Thomas E:* Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol* (1992) *44*, 553-563. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90449-s
 102. *Debol S, Herron M, Nelson R:* Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol* (1997) *62*, 827-836. DOI: 10.1002/jlb.62.6.827
 103. *Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA és mtsai:* Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* (2010) *9*, 318-30. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X
 104. *Hadjivassiliou M, Reunala T, Hervonen K és mtsai:* TG6 Auto-Antibodies in Dermatitis Herpetiformis. *Nutrients.* (2020) *12*, 2884. DOI: 10.3390/nu12092884
 105. *Zis P, Hadjivassiliou M:* Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol.* (2019) *21*, 10. DOI: 10.1007/s11940-019-0552-7
 106. *Mustakallio KK, Blomqvist K, Salo OP:* Papillary fibrin in dermatitis herpetiformis. *Arch Belg Dermatol Syphiligr.* (1970) *26*, 441-447.
 107. *Salo OP, Laiho K, Blomqvist K és mtsai:* Papillary deposition of fibrin in iodide reactions in dermatitis herpetiformis. *Ann Clin Res.* (1970) *2*, 19-21.
 108. *Jakubowicz K, Dabrowski J, Maciejewski W:* Deposition of fibrin-like material in early lesions of dermatitis herpetiformis. *Ann Clin Res.* (1971) *3*, 34-38.
 109. *Bognár P, Görög A, Kárpáti S:* High prevalence of cryofibrinogenemia in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) *30*, 517-518. DOI: 10.1111/jdv.12913
 110. *Kárpáti S, Marschalkó M, Horváth A:* New clinical approach in treatment of cryofibrinogenemia – diamino-diphenyl-sulfone seems to decrease the amount of cold precipitated serum-proteins-in vitro. *J Invest Dermatol.* (1997) *109*, 463.
 111. *Cox NH, Friedmann PS:* Induction of lesions of dermatitis herpetiformis by autologous serum. *Br J Dermatol.* (1991) *124*, 69-73. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb03284.x
 112. *Alexander JO:* The treatment of dermatitis herpetiformis with heparin. *Br J Dermatol.* (1963) *75*, 289-293. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1963.tb15687.x
 113. *Tan CC, Sale JE, Brammer C és mtsai:* A rare case of dermatitis herpetiformis requiring parenteral heparin for long-term control. *Dermatology.* (1996) *192*, 185-186. DOI: 10.1159/000246356
 114. *Shah SA, Ormerod AD:* Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol.* (2000) *25*, 204-205. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2000.00615.x
 115. *Wankiewicz A, Iwan-Zietek I, Kotschy M és mtsai:* Selected parameters of fibrinolysis system in patients with dermatitis herpetiformis. *Med Sci Monit.* (2002) *8*, CR189-192.
 116. *Airola K, Vaalamo M, Reunala T és mtsai:* Enhanced expression of interstitial collagenase, stromelysin-1, and urokinase plasminogen activator in lesions of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (1995) *105*, 184-189. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12317093
 117. *Kolev ZRK:* Matrix metalloproteinases at key junctions in the pathomechanism of stroke. *Open Life Sciences.* (2011) *6*, 471-485.
 118. *Görög A, Németh K, Szabó L és mtsai:* Decreased fibrinolytic potential and morphological changes of fibrin structure in dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci.* (2016) *84*, 17-23. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.005
 119. *Goesser MR, Lianos V, Wetter DA:* A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol.* (2014) *15*, 299-306. DOI: 10.1007/s40257-014-0076-6

Érkezett: 2023.01.13.

Közlésre elfogadva: 2023.01.18.

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Sézary szindróma miatt kezelt betegeivel szerzett tapasztalatok összefoglalása

Experiences with Sézary syndrome. Review of 23 cases treated at the Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology of the Semmelweis University, Budapest

SZAKONYI JÓZSEF DR.¹, SZEPESI ÁGOTA DR.², TREMMEL ANNA DR.³,
HOLLÓ PÉTER DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet. Budapest²
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati
és Onkológiai Klinika Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A primer cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) egy súlyos klinikai megjelenési formája az erythrodermával, nyirokcsomó- és vérérintettséggel járó Sézary szindróma. Retrospektív adatbázis-alapú vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2016.01.01-2022.06.30. között észlelt, diagnosztizált és kezelt 23 Sézary szindrómában szenvedő beteg, 8 nő és 15 férfi anyagát tekintettük át.

A betegek medián követési ideje 42 (6-167) hónap volt. Kórlefolyás szerint 17,4% komplett remisszióba került, 30,4% parciális remissziót ért el, 13 %-uk állapota stabil maradt, míg progressziót 39,1% esetén láttunk.

A leggyakrabban alkalmazott terápiás entitások az extracorporalis photopheresis (95,6%), a bexarotén (52,2%), methotrexat (43,5%) és az acitretin (34,8%) kezelés voltak.

Az Sézary szindróma diagnosztizálása, kezelése jelentős kihívást jelent. Minden erythroderma esetén javasolt szövettani mintavétel, CTCL igazolódása esetén a TNMB-besoroláshoz szükséges vizsgálatok elvégzése. A betegség korai szakaszában fontos a hozzáférés a bőrre irányuló (fénykezelés, radioterápia) és immunmoduláns szisztémás kezelésekhez (ECP, retinoidok, MTX), ugyanakkor a progressziót mutató betegek ellátásában elengedhetetlen az együttműködés hematológiai, őssejt-transzplantációs centrummal.

Kulcsszavak:

**Sézary szindróma – CTCL – erythroderma –
klonalitás – fénykezelés – ECP**

SUMMARY

Sézary syndrome is a primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with severe clinical manifestations characterized by erythroderma, lymph node and blood involvement. In our retrospective database-based study we reviewed data of 23 patients (8 women and 15 men) diagnosed and treated with Sézary syndrome at our Institute from 1st January 2016 to 30th June 2022.

The median follow-up time of patients was 42 (6-167) months. According to the course of the disease, 17.4% of patients went into complete remission, 30.4% achieved partial remission, 13% remained stable, while progression was seen in 39.1% of the cases.

The most frequently used therapeutic entities were extracorporal photopheresis (95.6%), bexarotene (52.2%), methotrexate (43.5%) and acitretine (34.8%).

The diagnosis and treatment of Sézary syndrome remains a significant challenge. In all cases of erythroderma, histological sampling is recommended, and if CTCL is confirmed, staging examinations for TNMB classification should be performed. In the early stages of the disease, access to skin-directed therapies (phototherapy, radiotherapy) and immunomodulatory systemic treatments (ECP, retinoids, MTX) is crucial, while cooperation with hematological and stem cell transplantation centers is essential in the care of patients showing progression.

Key words:

**Sézary syndrome – CTCL – erythroderma –
clonality – phototherapy – ECP**

Rövidítések jegyzéke

alloSCT	allogenic stem cell transplantation (allogén őssejt-átültetés)
BV	brentuximab-vedotin
CHOP	Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisonon polikemoterápia
CLIPi	Cutaneous Lymphoma International Prognostic index
CLIC	Cutaneous Lymphoma International Consortium
CR	komplett remisszió
CTCL	cutan T-sejtes lymphoma
ECP	extracorporalis photopheresis
EESzT	Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESHAP	Etoposid, methylprednisolon, cytarabin, cysplatin polikemoterápia
ESMO	European Society for Medical Oncology
IFN:	interferon
KT	kemoterápia
LCT	large cell transformation (nagysejtes transzformáció)
LDH	laktát dehidrogenáz enzim
MSWAT	Modified Severity-Weighted Assessment Tool
MTX	methotrexat
NbUVB	narrow band (keskeny hullámhossz-spektrumú) ultraibolya-B fénykezelés
PCL	primer cutan lymphoma
PCR	polymerase chain reaction (polimeráz láncreakció)
PD	progresszív betegség
PR	parciális remisszió
PROCLIPi	PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index
PTCL-NOS	perifériás T-sejtes lymphoma – másként nem osztályozható
PUVA	Psoralen + ultraibolya-A fénykezelés
RTG	Röntgen
RT	radioterápia
SD	stabil betegség
TCR	T-sejt receptor
TSEBT	total skin electron beam therapy (teljes bőrfelület elektronsugár kezelése)
WHO	World Health Organization

Primer cutan lymphomának (PCL) azon lymphoproliferatív megbetegedéseket nevezzük, amelyek a tünetek észleléskor és az azt követő ½ évben nem járnak szisztémás érintettséggel. A betegségcsoport klasszifikációja (WHO-EORTC, 2018) ide sorolja a bőr mellett vér- és nyirokcsomóérintettséggel járó Sézary szindrómát (SS) is (1).

Hazai epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, de nemzetközi vizsgálatok az incidencia és prevalencia növekedését észlelték mycosis fungoides (MF) és még kifejezettebben SS esetében. Hollandiában 2000-2019 között 0,19-ről 0,46/100000-re növekedett az MF, 0,013-ről 0,075-re az SS incidenciája (2, 3), Finnországban 1998-2016 között MF esetén 2,04-ről 5,38/100 000-re nőtt a prevalencia, míg SS esetén ez változás 0,16-0,36/100 000 volt (4). Az Amerikai Egyesült Államokban 2000-2018 között MF esetében évente átlagosan 1,34%-kal, SS esetén évente 3,83%-kal növekedett az incidencia. (5,6) Emellett összefüggést észleltek az incidencia-növekedés és az régió

iparosodottságának mértéke között, felhívva a figyelmet környezeti faktorok esetleges szerepére (7, 8).

A Sézary szindróma legmarkánsabb klinikai tünete az erythroderma, amelyről a bőrfelület több mint 80%-át érintő erythema fennállásakor beszélhetünk. Az erythrodermás betegek diagnosztizálása és menedzmentje komoly kihívás a bőrgyógyászok számára, mert a felnőttkorban kialakuló erythroderma hátterében a cutan lymphomán kívül többféle kórfolyamat is állhat (9-13).

SS diagnózisának felállításához az erythrodermás bőr szövettani, immunhisztokémiai vizsgálata mellett a perifériás vér áramlási cytometriás vizsgálata, a nyirokcsomó- és viscerális érintettség megítélését szolgáló képalkotó vizsgálatok és a bőr-, vér-, nyirokcsomó-mintákból klonalitás meghatározása szükséges molekuláris genetikai (TCR génátrendeződés) vizsgálattal (1, 2, 16-18). Vérérintettség nélkül, vagy határérték alatti keringő lymphomasejtszám esetén a folyamat erythrodermás mycosis fungoides variánsként diagnosztizálható (9-12). A TNMB besorolás alapján a Sézary-szindróma T4 N2-3 M0 B2 CTCL-ként definiálható (19-22).

Anyag – módszer

Célunk az intézetünkben SS-val kezelt betegek demográfiai összetételének, a kórlefolyásnak és a terápiás gyakorlatnak ismeretése valamint a nemzetközi adatokkal történő összevetése volt.

Betegek és módszerek

Retrospektív adatbázis-alapú vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2016.01.01-2022.06.30. között észlelt, diagnosztizált és kezelt 23 SS-ban szenvedő beteg anyagát tekintettük át. Forrásként a Semmelweis Egyetem kórházinformatikai rendszeréből (Medsol) és az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térben (EESzT) hozzáférhető dokumentumokat használtuk fel. Minden beteg esetében áttekintettük az évek során elvégzett, morfológiai és immunhisztokémiai leírást tartalmazó szövettani leleteket, képalkotó vizsgálatok eredményeit, az áramlási-cytometriás leleteket és az esetleges csontvelő-, illetve nyirokcsomó-biopsziából származó leleteket, valamint a bőrből, perifériás vérből, esetlegesen egyéb mintákból elvégzett molekuláris genetikai vizsgálatok eredményeit. A betegek többségének diagnózisát a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Hematopatológiai Munkacsoportjának munkatársai állították fel. Más intézményben készült szövettani lelettel érkező betegek mindegyikénél történt ismételt mintavétel. A diagnózis felállításánál az ISCL/EORTC kritériumokat vettük alapul (1, 2, 11, 16, 17, 21, 22).

A non-Hodgkin lymphoma k.m.n. (C8590), mycosis fungoides (C8400), Sézary szindróma (C8410) diagnózissal klinikánkon észlelt betegek közül kiválogattuk azon, intézetünkben, vagy társklinikákkal együtt kezelt 23 beteget, akiknél a szövettani vizsgálat MF/SS diagnózisát állította fel az erythroderma hátterében és a B2-stádiumnak megfelelő vérerintettséget mutattak. A nyirokcsomó-státusz klinikai, képalkotó vizsgálattal és szövettani mintavétellel történő megítélése nem volt minden betegben fellelhető, emiatt az N2-3 stádiumot nem szabtuk a beválogatás feltételül.

A klinikum, kezelés, kórlefolyás megítélésére a klinikai dokumentációt használtuk. A vizsgálatból a 6 hónapnál rövidebb ideig követett betegek adatait kizártuk. A beteg utolsó megjelenése utáni történésekről, a beteg szem elől vesztésének okáról kevés esetben találtunk pontos információt. Ez fokozottan igaz volt a COVID-19 pandémia időszakában a gondozás alól kikerült betegekre.

Eredmények

Demográfiai adatok, stádiumbeosztás

A vizsgálatban szereplő 23 beteg 34,8%-a nő (8 beteg), 65,2%-a férfi volt (15 beteg). A nő:férfi arány 1:1,87 volt. Az átlagéletkor a tünetek jelentkezésekor 62 (medián 62, 34-82) év, nők esetében 71 év (medián 71 év, 59-82), a férfiaknál 57 év (medián 61 év, 34-80) volt (1. ábra).

A diagnózisig eltelt idő mediánja 14 (6-144) hónap, nők esetén 19 hónap (3-60), férfiaknál 13 hónap (6-144) volt (1. táblázat, 1. ábra, 2. ábra).

22 beteg esetén a betegség kezdetén IVA1, 1 beteg esetén IVA2 (4. sz. beteg) betegségstádium volt megállapítható. A betegséglefolyás során további 2 (7., 23. sz.) betegnél (összesen 13%) igazolódott szövettanilag N3 nyirokcsomó érintettség és 1 betegnél (4,3%) viscerális propagáció (9. sz. beteg).

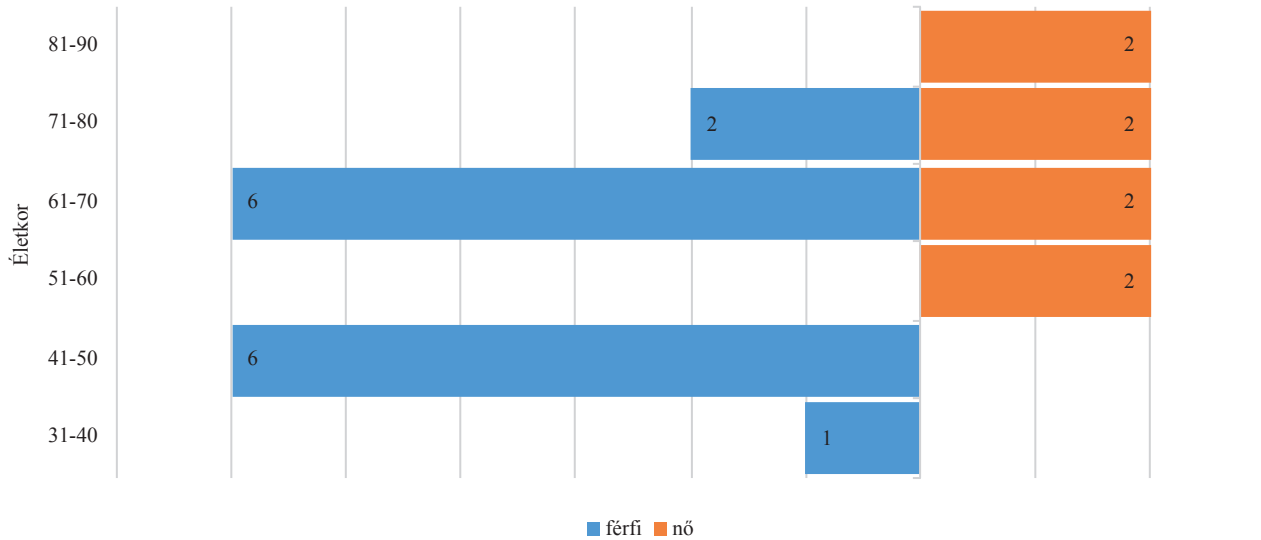
A szövettani jellemzők közül a rossz prognosztikai értékkel bíró nagysejtes transzformációt 2 betegünkél detektáltuk. Egyikük elvesztésében ez egyértelműen szerepet játszott, míg a másik beteg stabilan remisszióban van minimális reziduális bőrtünettel. Bőrből kimutatott klonalitás (52,2%-a) esetén valamivel gyakoribb a progresszív lefolyás (klonális: 41,7%, nem-klonális: 36,4%), és jelentősen

No	Nem	Kor	T _D	LCT	LDH ↑	Klón bőr	Klón vér	Sézary sejt (G/l)	Terápiás vonal	Lefolyás	Követés	Él	Exit. SS	Exit. egyéb	Elvesztett
1	N	59	24			+		18,0	7	PD	94		+		
2	N	60	60		+	+		1,0	6	SD	148	+			
3	N	68	10		+	+		20,5	4	PR	47		+		
4	N	68	0		+			12,0	4	PR	23				+
5	N	74	13		+	+		1,0	2	CR	42				+
6	N	75	28					1,8	2	PD	40			+	
7	N	81	12		+		+	5,0	4	PR	17	+			
8	N	82	24				+	2,1	3	PR	22	+			
9	F	34	0		+	+		1,2	7	PD	13		+		
10	F	42	12					1,2	6	SD	57	+			
11	F	46	9		+			23,0	2	PD	24				+
12	F	47	120	+		+		1,5	3	PD	26		+		
13	F	48	6		+	+	+	13,2	4	CR	117	+			
14	F	49	60		+		+	3,8	7	PR	167	+			
15	F	50	27		+		+	1,0	4	PR	34			+	
16	F	61	14		+		+	2,0	3	CR	122	+			
17	F	61	8		+	+	+	1,1	7	PD	114		+		
18	F	62	8		+	+		1,7	2	CR	53				+
19	F	62	15				+	1,1	2	PD	49				+
20	F	66	72			+		1,7	1	SD	6	+			
21	F	67	144		+	+		5,5	3	PD	58		+		
22	F	79	10	+	+			5,5	3	PR	21	+			
23	F	80	6		+	+	+	1,1	2	PD	13		+		

1. táblázat

Sézary szindrómával gondozott betegek

N: nő, F: férfi, T_D: diagnózisig eltelt idő (hónap), LCT: nagysejtes transzformáció, LDH ↑: tejsav-dehidrogenáz emelkedés, Klón: igazolt monoklonalitás



1. ábra

Sézary szindrómával gondozott betegek koreloszlása

nagyobb a lymphoma-specifikus halálozás aránya (50% vs. 9%).

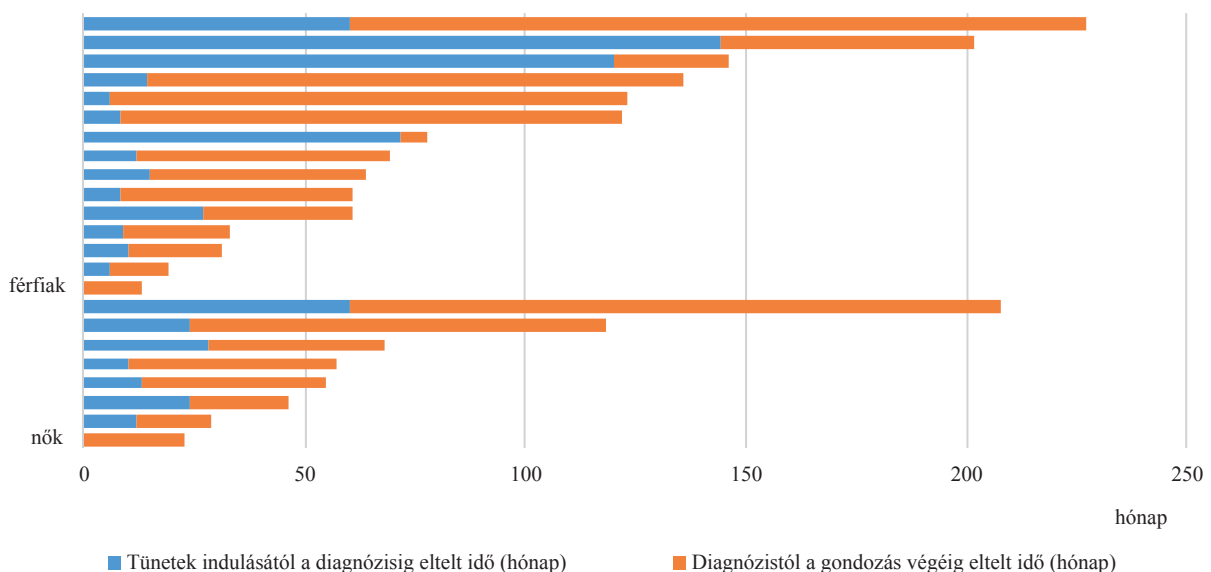
A magas koncentrációjú (≥ 5 G/L) Sézary-sejttel rendelkező betegeink esetében (8 beteg) kedvezőtlen betegségfolyást láttunk. Kezelésre ezen betegek fele nem reagált, és a SS-val kapcsolatos elhalálozás is 50% volt. A rutinszerűen elvégzett LDH vizsgálat a hagyományos cut-off érték mellett nem volt alkalmas prognosztikai csoportok elkülönítésére: normális LDH-értéket mutató 6 beteg kórfolyamatából 4 progresszív volt (66,7%), 2 beteg hunyt el a betegség miatt (33,3%). Emelkedett LDH esetén (17 beteg) a progresszió és halálozás aránya 29,4% volt.

A betegség lefolyásának értékelése (CR/PR/SD/PD) a klinikus kórlapba rögzített véleménye alapján történt. Sem

a bőr érintettség mSWAT szerinti értékeléséhez, sem képalkotó vagy laboratóriumi vizsgálatok eredményéhez nem kötöttük a lefolyási csoportba sorolást.

Az onkológiai vizsgálatoknál szokványos túlélési időt (OS) adathiány miatt nem tudunk számolni. Ehelyett a betegút végpontjának az utolsó regisztrált megjelenést tekintettük, bár a betegek elmaradását nem csak a betegség miatti elhalálozás, de más betegségek megjelenése, esetleg javulás, gyógyulás, illetve nem egészségügyi faktorok is okozhatták. A követési idő nagyon nagy szórást mutatott (1-167 hónap). A medián követési idő nők esetében 41 (17-148), férfiak esetén 49 (6-167) hónap volt.

A gondozás során a betegek 17,4%-a komplett remisszióba került, 30,4% parciális remissziót ért el, 13 %-uk



2. ábra

Sézary szindrómával gondozott betegek diagnózisig eltelt és követési ideje betegenként, nemenként

állapota stabil maradt, míg progressziót 39,1% esetén látnak. A 23 betegből 9 áll jelenleg is gondozás alatt, a betegség következtében 7 beteget (30,4%) vesztettünk el, 2 beteg egyéb okból (pneumonia és colitis) hunyt el. 7 beteg esetében az utolsó megjelenés utáni történésekről nincs pontos dokumentáció.

Kezelési gyakorlat

Betegeink gondozása során a kezelési vonalak mediánja 3 (1-7) volt. A kezelések megoszlása vonalankénti bontásban a 3. ábrán látható.

A bőrre irányuló kezelések (SDT) között a lokális emolliens és kortikoszteroid externák használatát nem vizsgáltuk, mert azokat szinte mindegyik beteg alkalmazta átmeneti vagy kiegészítő kezelésként. SDT közül betegeinknél a fénykezelés (nbUVB, PUVA) illetve radioterápia (felületi lágy RTG kezelés, TSEB kezelés) alkalmazását vizsgáltuk. Fénykezelés többnyire az első vonalakban (1-2. vonalban 2, illetve 3 kezelés) történt, 1 beteg a 2. és 6. kezelési vonalban is kapott fénykezelést. Radioterápiás eljárások közül 1 beteg részesült TSEB kezelésben, 1 beteg pedig palliatív felületi irradiációt kapott (2. ill. 6. kezelésként).

A kezdeti kezelési vonalakban a domináns eljárás az ECP volt (1. vonal: 12 beteg (52,2%), 2. vonal: 7 beteg (30,4%)). Betegségkarrierje során 22 beteg kapott ECP-kezelést (95,6%).

A farmakoteniipiban retinoidokat alkalmaztunk leggyakrabban. Acitretint 1. vonalban 6 beteg (26,1%), 2. vonalban 4 beteg (17,4%), összesen 9 beteg (34,8%), míg bexarotent 2. vonaltól összesen 12 beteg (52,2%) kapott. 10 beteg (43,5%) kapott methotrexatot, amely szinte mindegyik terápiás vonalban alkalmazásra került. Interferont összesen 6 beteg kapott (26,1%). 7 CD30 pozitív betegségben szenvedő beteg esetén brentuximab vedotin

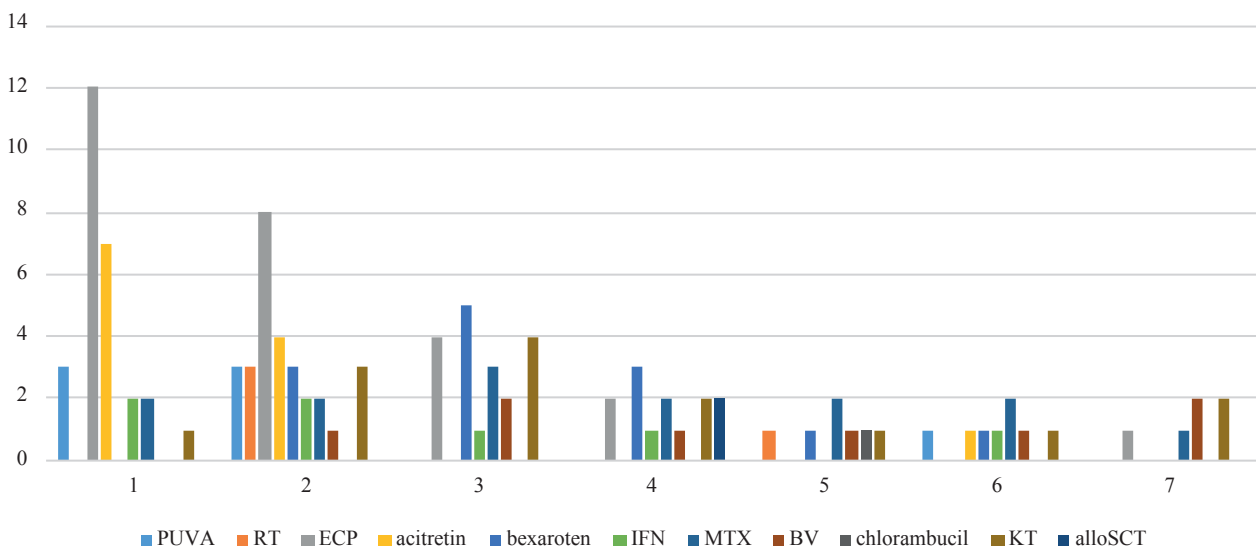
is szerepet kapott. Utóbbit 2 beteg monoterápiában (1., 14. sz. betegek), 4 beteg (15., 17., 22., 23. sz. beteg) bendamustinnal kombinációban kapta. 2 beteg gemcitabin, 1 bendamustin monokemoterápiában részesült (2. vonaltól). 2 beteg kapott chlorambucil+methylprednisolon kezelést. Egy betegnél más centrumban CHOP-val kezdték a kezelést, és egy kemorezisztens beteg több vonalban részesült cytotoxikus kezelésben (gemcitabin, ESHAP, HD MTX, cytarabin). 2 férfibeteg esetében történt allogén őssejtátültetés.

Megbeszélés

Betegeink kor- és nembeli eloszlása megfelel a nemzetközi tapasztalatoknak (23, 24). Vizsgálatunkban a medián életkor 62 év volt, *Quaglino és munkatársai* által vizsgált előrehaladott (IIB-IVB) MF/SS-ban szenvedő 853 fős betegpopulációban 64 év, míg *Miyashiro* által vizsgált erythrodermás beteganyagban SS-val diagnosztizált betegek medián életkora 62,5 év volt. Betegeink közt a nők életkora volt magasabb (71 vs. 61 év). A nő:férfi arány betegeink közt 1:1,87 volt, a fenti tanulmányokban ezt 1:1,61-nek, illetve 1:1,41-nek találták. Ez alátámasztja, hogy a férfi nem fokozott kockázatot jelent a súlyos betegség kialakulása szempontjából (25-28).

A diagnózisig eltelt idő mediánja 14 (6-144) hónap volt, ami pontosan megfelel a PROCLIFI vizsgálatban tapasztalt értéknek (28). Ez jelentősen rövidebb, mint amit korai MF esetén tapasztaltak (36 hónap). Ugyanakkor voltak betegek, akik bőrtünetek 5 évnél (5 beteg), vagy akár 10 évnél régebbre visszanyúló (2 beteg) fennállásáról számoltak be.

Vannak arra vonatkozó adatok, hogy az erythroderma jellege prognosztikai szempontból jelentőséggel bírhat. *Rocuzzo és mtsai* a következő stádiumokra osztják az erythrodermát: E0: suberythroderma (foltok, plakkok),



3. ábra
Kezelések gyakorisága terápiás vonalanként

E1: erythematosus erythroderma, E2: infiltratív erythroderma, E3: melanoderma. 144 betegen vizsgálták a klinikai kép progresszióját, és különbséget találtak a stádiumok közt a túlélés tekintetében (29).

A szövettani jellemzők közül a bőrből kimutatott klonalitás mellett a keringésben megjelenő magas (>5 G/L) Sézary-sejt szám volt kapcsolatba hozható a kedvezőtlen betegségfolyással és az emelkedett lymphoma-specifikus halálozással.

Az irodalomban felvetett biomarkerek, mint a T-plasztin, Twist, KIR3DL2, NKp46, Tox, miRNS meghatározása sajnos még nem a rutindiagnosztika része. (30) A vizsgálat alatt álló biomarkereket *Csányi és munkatársai* ismertették (31).

Az általunk vizsgált kohorszban a medián követési idő 42 (6-167) hónap volt, ami jelentősen hosszabb, mint Quaglino és mtsai (20,7 hónap), illetve mint *Myashiro és mtsai* (14,1 (7,3-33,9) által leírt túlélési idő (23, 24).

Kezelési gyakorlat összehasonlítása az irodalmi adatokkal

A SS-ban kuratív kezelés nem ismert, minden terápia palliatívnek tekinthető, melynek célja a beteg tüneteinek javítása, az életminőség növelése, az immunkompetencia megőrzése, a progresszió lassítása és így a túlélés megnövelése. A SS-ban szenvedő betegek ellátása során bőrre irányuló kezelések és szisztémásan ható farmakológiai kezelések alkalmazhatók. A kezelések önmagukban is, de gyakrabban kombináltan alkalmazhatóak. A betegcsoportra jellemző a nem kielégő terápiás eredmény, néha a mellékhatások miatti terápiaváltás, így a kezelési vonalak magas száma. Bár a terápiás döntést nemzetközileg elfogadott irányelvek alapján hozza meg az orvos, a terápia során mégis számos egyéb szempont mérlegelésére van szükség (32-34). Saját anyagunkban 7-ig regisztráltuk a kezelési vonalakat. Ezek mediánja 3 (1-7+) volt.

Saját gyakorlatunkban a bőrre irányuló eljárások közül a fototerápia SS kezelésében kisebb szerephez jut, mint I-III stádiumú MF-es betegek esetén. Radioterápiát 1. vonalban nem alkalmaztunk, az palliációként alacsony N-és B-stádium esetén javasolható többedik vonalban (SRT és TSEBT is).

A bőrre irányuló kezelések között a lokális emolliens és szükség esetén kortikoszteroid externák nem elkerülhetők a szubjektív panaszok enyhítése, a barrier-funkció megtartása érdekében, akárcsak a megfelelő antiszeptikus lokális kezelés a bőr *Staphylococcus aureus* kolonizációjának megelőzése szempontjából (35, 36). A klórmetin gél az erythroderma kezelésében nem játszik szerepet.

A jelenleg ismert irányelveket a III-IV. stádiumú MF/SS kezelésére az 2. táblázat mutatja be. Az ESMO és EORTC ajánlások alapján SS esetén 1. vonalban ECP javasolt önmagában vagy interferonnal, retinoiddal kombinálva. Esetenként interferon és fotokemoterápia (PUVA), chlorambucil+prednisolon vagy alacsony dóziszú MTX választható. (34) Az NCCN javaslata első vonalban a fen-

tek mellett tartalmazza a bexarotent, a mogamulizumabot és az Európában nem hozzáférhető HDAC-inhibitorokat. (36) (2. táblázat) A SS-ban szenvedő betegek többsége ECP (52,2%) illetve acitretin (26,1%) kezelésben részesült. Az acitretin könnyű hozzáférhetősége miatt gyakran használt gyógyszer, jól kombinálható fénykezeléssel (REPUVA). Az interferon-alfa-2a piacról való eltűnésével a hatóanyag alkalmazása csökkent. Szükség esetén pegilált formában adható (peginterferon-alfa-2a). Az MTX szintén kiszámítható mellékhatásprofilja, könnyű hozzáférhetősége miatt kedvelt terápia. Kumulatív toxicitásával számolni kell hosszú betegkövetés esetén.

Az ajánlások alapján másodvonalon monokemoterápia (gemcitabin v liposzomális doxorubicin), kombinált kemoterápia, alacsony dóziszú alemtuzumab vagy allogén őssejtátültetés jön szóba. A tengerentúli ajánlásokban megjelenik a PD-1 gátló pembrolizumab is. Klinikánk gyakorlatában a 2. vonaltól ECP mellett a bexarotent és MTX kezelés volt a leggyakoribb (52,2-43,5%). A bexarotent mellékhatás-spektruma miatt jelenthet problémát, ugyanakkor a jól reagáló betegek körében a hosszú távú betegségkontroll kiváló eszköze. Szintén 2. vonalban jelenik meg a 2018-óta CTCL indikációval is bíró brentuximab vedotin (30,4%).

Magas kockázatú IV. stádiumú betegség esetén (IVA2, IVB) első vonalban is javasolt kemoterápia (gemcitabin vagy liposzomális doxorubicin, illetve CD30-ellenes antitest-toxin konjugátum (brentuximab vedotin). A másodvonali terápiák között a kombinált kemoterápia, őssejt-traszplantációt szerepel, illetve itt is megjelenik az alemtuzumab és mogamulizumab (NCCN). Kemoterápiák közül gemcitabin mellett az együttműködő hematológiai centrumban bendamustin monokemoterápia, bendamustin+brentuximab-vedotin kombináció a gyakorlat. Sajnos mogamulizumab adására intézetünkben még nem volt lehetőség.

Az allogén őssejt-átültetésnek MF/SS kezelésében az első vonalbeli terápiára nem reagáló, és az eljárásra alkalmas állapotban lévő betegek kezelésében van szerepe. Egy részről ez az egyetlen eljárás, mely a gyógyulás lehetőségét kínálja (PFS: 36%, OS: 59%), másrészt magas a relapszus-arány (25-61%) és a transzplantációval kapcsolatos mortalitás (22-36%). (38, 39) Betegeink közül egy férfi stabilan komplett remisszióban van az alloSCT óta, másik férfibetegünk bőrtünetei a transzplantáció után részben recidiváltak.

A jövőben előrelépést jelentő új terápiákról magyarul is olvashatunk összefoglalót (40).

A Sézary szindrómában szenvedő betegek életminőségét talán leginkább befolyásoló panasz a pruritus. Ennek felmérése, kezelése, monitorozása kiemelt jelentőséggel bír, melyről részletes tájékoztatást kaphatunk *Jakab és munkatársai* összefoglalójából. (41) Saját gyakorlatunkban a nem-szedáló és szedáló antihisztaminok mellett fénykezeléssel, esetenként amitriptilin, gabapentin/pregabalin illetve off-label engedély birtokában aprepitant adásával próbáljuk uralni a viszketést.

ESMO	MF St. III	SS	IV A2/IVB	
1. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • SDT ± retinoidok, IFN α • ECP± IFN±retinoidok alacsony dóziséjú MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • ECP ± IFN α ± retinoidok • IFN ± PUVA • Chlorambucil + prednisolon • Alacsony dóziséjú MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Doxorubicin • Brentuximab-vedotin 	
2. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • TSEB 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Kombinált kemoterápia • Alacsony dóziséjú alemtuzumab • Allo-SCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinált kemoterápia • Allo-SCT 	
EORTC	MF St. III	SS	IVA2/IVB	
1. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • SDT ± retinoidok, IFN α • ECP ± IFN α ± retinoidok • Alacsony dóziséjú MTX • TSEB 	<ul style="list-style-type: none"> • ECP • Chlorambucil + prednisolon • ECP/PUVA ± IFN α ± retinoidok • Alacsony dóziséjú MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Monokemoterápia <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Polikemoterápia (CHOP, -szerű) • Radioterápia • Alemtuzumab • Allo-SCT 	
2. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • Monokemoterápia <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Allo-SCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Monokemoterápia <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Polikemoterápia (CHOP, -szerű) • Alemtuzumab • Allo-SCT 		
NCCN	St. III MF	SS (<5 G/l)	SS (>5 G/l)IV	MF IVA2, IVB
Preferált	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Bexaroten • Brentuximab-vedotin • ECP • IFN α • MTX • Mogamulizumab • Romidepsin Kombinált terápia: <ul style="list-style-type: none"> • ECP + IFN α /Retinoid • Fototh. + IFN/Retinoid • Fototh + ECP • Retinoid + IFN 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Bexaroten • ECP • IFN α • MTX • Mogamulizumab • Romidepsin • Vorinostat Kombinált terápia: <ul style="list-style-type: none"> • ECP + IFN α ±/ Retinoid • Fototh.+ IFN/Retinoid • Fototh.+ ECP • Retinoid + IFN α 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Mogamulizumab • Romidepsin Kombinált terápia: <ul style="list-style-type: none"> • Fototh.+ ECP • Fototh.+ IFN/Retinoid • ECP + IFN α ±/ Retinoid • Retinoid + IFN α 	Szisztémás kezelés + RT <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab-vedotin • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin
Ajánlott	<ul style="list-style-type: none"> • Vorinostat 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Brentuximab-vedotin • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Pembrolizumab • Pralatrexate 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Bexarotene • Brentuximab-vedotin • ECP • Gemcitabin • IFN α • Liposomális doxorubicin • MTX • Pembrolizumab • Pralatrexate • Vorinostat 	<ul style="list-style-type: none"> • Mogamulizumab • Polikemoterápia
Hasznos	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • Alemtuzumab • Gemcitabin • IFN γ-1b • Isotretinoin • Liposomális doxorubicin • Pembrolizumab • Pralatrexate Bőrre irányuló kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Fototh. • TSEBT 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • IFN γ-1b • Isotretinoin 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • IFN γ-1b • Isotretinoin 	MF-LCT <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin • Polikemiterápia • Pembrolizumab

2. táblázat

MFSS terápiai ajánlások

MF: mycosis fungoides, SS: Sézary szindróma, SDT: skin directed therapies (bőrre irányuló kezelések), IFN: interferon, ECP: extracorporalis photopheresis, MTX: methotrexat, TSEBT: total skin electron beam therapy (teljes bőrfelület elektronsugár kezelése), PUVA: Psoralen+ultraibolya A-fénykezelés, Allo-SCT: allogenic stem-cell transplantation (allogén őssejt-átültetés), RT: radioterápia, LCT: large cell transformation (nagysejtes transzformáció)

Megbeszélés

Az erythrodermával jelentkező beteg diagnózisának felállítása, a beteg ellátása továbbra is jelentős kihívást jelent. Fontos, hogy ilyen betegnél mindig történjen szövettani mintavétel, ha szükséges, több alkalommal is. (39, 40) A kezdeti vizsgálat részét képezi a nyirokcsomó-régiók fizikális vizsgálata, a beteg általános állapotának felmérése. CTCL igazolódása esetén a perifériás vér vizsgálata áramlási cytometriával, a nyirokcsomó-régiók értékelése képalkotó vizsgálattal (preferált a CT, PET-CT), klinikailag megnagyobbodott nyirokcsomók core-biopsziás vizsgálata javasolt/szükséges. Magas rizikójú betegek esetén hematológiai konzílium, cytotoxicus kezelés, alkalmas beteg esetén alloSCT megfontolása szükséges.

A szisztémás kezelések palettája széles. A terápia megválasztását a szakmai irányelvek mellett befolyásolja a gyógyszer toxicitása, hozzáférhetősége, finanszírozása. Az ECP kiemelt szereppel bír a SS-ban szenvedő betegek ellátásában. A kevésbé toxikus eljárást gyengébb erőállapotú betegek is jól tolerálják. Megfelelő ütemezéssel kombinálható immunmoduláns (IFNa, bexaroten, alacsony dózisu MTX) és cytotoxicus (chlorambucil+prednisolon) kezeléssel is. Nagy előrelépést jelentett a CD30+ betegek kezelésében a brentuximab-vedotin CTCL indikációban történő jóváhagyása. A kezelés során fontos a mellékhatások monitorozása.

Fontos minden erythrodermás beteg követése, még akkor is, ha a kezdeti vizsgálatok során nem született meg lymphoproliferatív betegség diagnózisa. Lényeges a tüneti kezelés, a megfelelő viselkedéscsillapítás, lokális kezelés biztosítása és a pszichés szupportáció.

IRODALOM

1. *Willemze R, Cerroni L, Kempf W, és mtsai.*: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. (2019) *133*(16), 1703-1714. *Blood*. (2019) Sep 26 *133*(13), 1112. Erratum for: *Blood*. (2019) Apr 18 *133*(16), 1703-1714. doi: 10.1182/blood.2019002852.
2. *Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA.*: Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. (2023) Jan 193-209. doi: 10.1002/ajh.26760.
3. *Ottevanger R, de Bruin DT, Willemze R, és mtsai.*: Incidence of mycosis fungoides and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol*. (2021) Aug *185*(2), 434-435. doi: 10.1111/bjd.20048.
4. *Keto J, Hahtola S, Linna M, Väkevä L.*: Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a population-wide study on prevalence and health care use in Finland in 1998-2016. *BMC Health Serv Res*. (2021) Feb 22 *21*(1), 166. doi: 10.1186/s12913-021-06109-9.
5. *Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M.*: Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* (2013) *149*, 1295–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5526.
6. *Cai ZR, Chen ML, Weinstock és mtsai.*: Incidence Trends of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma in the US From 2000 to 2018: A SEER Population Data Analysis. *JAMA Oncol*. (2022) Nov 1 *8*(11), 1690-1692. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3236.
7. *Ghazawi FM, Nechiporouk E, Rahme E és mtsai.*: Comprehensive analysis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) incidence and mortality in Canada reveals changing trends and geographic clustering for this malignancy. *Cancer* (2017) *123*, 3550–67. doi: 10.1002/cncr.30758.
8. *Kayishunge D, Ly S, Su J, Wong HK.*: Epidemiologic Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma in Arkansas Reveals Demographic Disparities. *Cancers* (Basel). (2022) Sep 4 *14*(17), 4329. doi: 10.3390/cancers14174329.
9. *Yuan XY, Guo JY, Dang YP és mtsai.*: Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol*. (2010) May-Jun *20*(3), 373-7. doi: 10.1684/ejd.2010.0943.
10. *Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR és mtsai.*: Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol*. (2019) Sep *32*(3), 239-252. doi: 10.1016/j.beha.2019.06.004.
11. *Moriarty B, Whittaker S.*: Diagnosis, prognosis and management of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol*. (2015) Apr *8*(2), 159-71. doi: 10.1586/17474086.2015.984681.
12. *Miyashiro, D., Sanches, J.A.*: Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep* *10*, 9774 (2020). doi: 10.1038/s41598-020-66040-7.
13. *Karadağ AS, Parisi LC.*: Sarcoidosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. (2019) May-Jun *37*(3), 240-254. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.005.
14. *Pileri A, Pellegrini C, Agostinelli C és mtsai.*: Erythroderma and non-Hodgkin T-cell lymphoma: what else, apart from Mycosis Fungoides and Sézary syndrome? *Eur J Dermatol*. (2017) Feb 1 *27*(1), 49-53 doi: 10.1684/ejd.2016.2915.
15. *Lim PN, Fox CP, Pammi M, Patel A.*: Paraneoplastic erythroderma: unusual presentation secondary to diffuse large B cell lymphoma. *BMJ Case Rep*. (2019) May 30 *12*(5), e228412. doi: 10.1136/bcr-2018-228412.
16. *Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, és mtsai.*: Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome) Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* (2014) *70*(2), 205.1-16 doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
17. *Klemke, C., Booken, N., Weiss, C. és mtsai.*: Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol*, (2015) *173*, 93-105. doi: 10.1111/bjd.13832.
18. *Vega F, Luthra R, Medeiros LJ és mtsai.*: Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course. *Blood*. (2002) Nov 1 *100*(9), 3369-73. doi: 10.1182/blood.V100.9.3369.
19. *Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, és mtsai.*: Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. (2010) *28*, 4730–9. 3. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7665.
20. *Olsen EA.*: Evaluation, Diagnosis and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin*. (2015) *33*(4), 643-654. doi: 10.1016/j.det.2015.06.001.
21. *Scarlsbrick JJ, Hodak E, Bagot M és mtsai.*: Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. (2018) Apr *93*, 47-56. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.076.
22. *Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G és mtsai.*: Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* (2002) *46*, 95–106 doi: 10.1067/mjd.2002.118538.
23. *Quaglino P, Maule M, Prince HM és mtsai.*: Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sézary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol*. (2017) Oct 1 *28*(10), 2517-2525. doi: 10.1093/annonc/mdx352.
24. *Miyashiro, D., Sanches, J.A.*: Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep* *10*, 9774 (2020). doi: 10.1038/s41598-020-66040-7.

25. *Scarlsbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH és mtsai.*: Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* (2015) Nov 10 33(32), 3766-73. doi: 10.1200/JCO.2015.61.7142.
26. *Benton EC, Crichton S, Talpur R és mtsai.*: A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* (2013) Sep 49(13), 2859-68. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.018.
27. *Danish HH, Liu S, Jhaveri J és mtsai.*: Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma.* (2016) Dec 57(12), 2813-2819. doi: 10.3109/10428194.2016.1173210.
28. *Scarlsbrick JJ.*: The PROCLIPi international registry, an important tool to evaluate the prognosis of cutaneous T cell lymphomas. *Presse Med.* (2022) Mar, 51(1), 104123. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104123.
29. *Rocuzzo G, Giordano S, Avallone G és mtsai.*: Different Erythroderma Morphological Features with Proposal for a Clinical Score System. *Cells.* (2022) Jan 20, 11(3):333. doi: 10.3390/cells11030333.
30. *Dobos G, De Cevins C, Ly Ka So S és mtsai.*: The value of five blood markers in differentiating mycosis fungoides and Sézary syndrome: a validation cohort. *Br J Dermatol.* (2021) Aug 185(2), 405-411. doi: 10.1111/bjd.19719..
31. *Csányi I., Ócsai H., Korom I. és mtsai.*: A mycosis fungoides prognosztikai faktorai két betegünk kapcsán BVSZ (2020) 96, (5), 223-229. • doi 10.7188/bvsz.2020.96.5.3:
32. *Trautinger F, Eder J, Assaf C és mtsai.*: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer.* (2017) May 77, 57-74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.
33. *Kempf, W. és Mitteldorf, C.*: (2021), Cutaneous T-cell lymphomas—An update 2021. *Hematological Oncology,* (2021) Jun 39 *Suppl. 1,* 46-51. doi: 10.1002/hon.2850.
34. *Willemze R, Hodak E, Zinzani PL és mtsai.*: ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2013) Oct 24 *Suppl 6,* vi149-54. doi: 10.1093/annonc/mdt242.
35. *Talpur R, Bassett R, Duvic M.*: Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosisfungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* (2008) 159, 105–112. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08612.x
36. *Lewis DJ, Holder BB, Duvic M.*: The „Duvic regimen” for erythrodermic flares secondary to Staphylococcus aureus in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Int J Dermatol.* (2018) Jan 57(1), 23-124. doi: 10.1111/ijd.13832.
37. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Primary Cutaneous Lymphoma Version 2.*(2022) June 8. 2022.
38. *Giordano A, Pagano L.*: The Treatment of Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: a Hematologist’s Point of View. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* (2022) Mar 1 14(1), e2022029. doi: 10.4084/MJHID.2022.029.
39. *Virmani P, Zain J, Rosen ST és mtsai.*: Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin.* (2015) Oct 33(4), 807-18. doi: 10.1016/j.det.2015.05.014.
40. *Tósoki Á., Remenyik É.*: Újdonságok a Mycosis fungoides és a Sézary szindróma patogenezisében. *BVSZ* (2020) 96 (5), 236–246. doi: 10.7188/bvsz.2020.96.5.5
41. *Jakab K., Marschalkó M., Szakonyi J. és mtsai.*: A viszketés monitorizálása és kezelése Sézary szindrómában. *BVSZ* (2020) 96 (5), 230–235. doi 10.7188/bvsz.2020.96.5.4

Érkezett: 2023.01.13.

Közlésre elfogadva: 2023.01.18.

Cutan leishmaniasis gyermekkorban

Cutaneous leishmaniosis in childhood

KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Egy 5 éves leánygyermeknél diagnosztizált, korai cutan leishmaniasis klinikai tünetei és a bőr dermatoszkópos vizsgálatának eredménye kerül bemutatásra. A tünetek 5-6 hónapja jelentkeztek, kialakulásukat egy Közel-Keleten tett látogatás előzte meg. Az eseteírás során röviden áttekinthetőre kerül a parazitózis cutan formájának a diagnosztikája, dermatoszkópos sajátosságai és kezelése gyermekkorban.

SUMMARY

Clinical symptoms and dermoscopic features of an early cutaneous leishmaniosis diagnosed in a 5-year-old girl are presented. The symptoms started 5-6 months ago, following an earlier short visit to the Middle-East. The report also summarizes the diagnosis, dermoscopic features and the treatment of this cutaneous parasitosis in children.

Kulcsszavak:

gyermekkori – cutan – leishmaniasis – dermatoszkópia

Key words:

pediatric – cutaneous – leishmaniosis – dermatoscopy

A leishmaniázist (L) a homoklegyekhez sorolható lepkeszúnyog (*Phlebotomus*) szúrásával terjedő, egysejtű, flagellált protozoonok, különböző *Leishmania* (L.) fajok okozzák. Állati hordozóik rendszerint fertőzött rágcsálók és kutyák. Előfordulásuk szerint mind az ún. új-és óvilági kórkép is elsősorban a trópusi és szubtrópusi országokban fordul elő, így Közép-és Dél-Amerika (újvilági L), valamint Afrika, Közel- és Távkelet esős régióiban (óvilági L). Európa déli országaiban, elsősorban a Földközi-tenger mentén is gyakori (óvilági L). Utazókon, áttelepülőkön azonban ma már bárhol találkozhatunk a kórképpel. A fertőzés inkubációs ideje hosszú, 1-3 hónap-több év között változhat. Szeropozitivitás kialakulása 8 héten belül nem várható. Két fő klinikai típusa a bőrre lokalizált és a visceralis forma. Elsősorban a visceralis L orális nyálkahártya fekélyéből a bőrre terjedve alakul ki az ún. mucocután L.

Esetismertetés

Az esetismertetés célja egy korai stádiumban levő cutan gyermekkori L klinikai tüneteinek és dermatoszkópos jellegzetességeinek bemutatása, melyek egy feltételezett diagnózist már a vizsgálat során is megerősíthetnek.

A cutan L tünetei egy 5 éves leánygyermeken igazolódtak, aki egy alkalommal, nyáron jelentkezett Klinikánkon 5–6 hónapja fennálló bőrtünete miatt. Korábban rövid ideig Közel-Keleten tartózkodott rokonoknál. A szülő L gyanújával érkezett, ennek kizárását kérte. Bár a tünetek

első pillanatra morsus insectinek tűntek, a kórtörténet és a részletes vizsgálat során észlelt számos szokatlan klinikai és dermatoszkópos sajátosság egy korai, pre-ulcerosus cutan leishmaniosisra utalt.

Klinikai kép

A jó állapotú, panaszmentes gyermek első tünete a felkaron, a könyök felett keletkezett, lassan növekedett, majd a közepén néhány hete kis hámsíny alakult ki. A mintegy 6-7 mm-s lapos, erythemás, kissé fénylő, középen fehéres, keratotikus, finom lemezekben hámló plakk körül számos 0,5-1-1,5 mm-s bőrszínű, kissé fénylő papula látszott, részben erythemás alapon (1. a ábra). A plakkon egy kb. 1,5x2 mm-s száraz, varral fedett felületes hámsíny, a környéki kis papulák között pedig egy-egy bevérzett kapillaris keresztmetszete is feltűnt. A törzsön és a fartájon összesen még 3 kisebb, 3-4 mm-s erythemás papula látszott, melyek közül egynél tüszúrásnyi papulák széli szóródása volt észlelhető (1. b ábra). A szülő elmondása szerint a tünetek nem viszkettek.

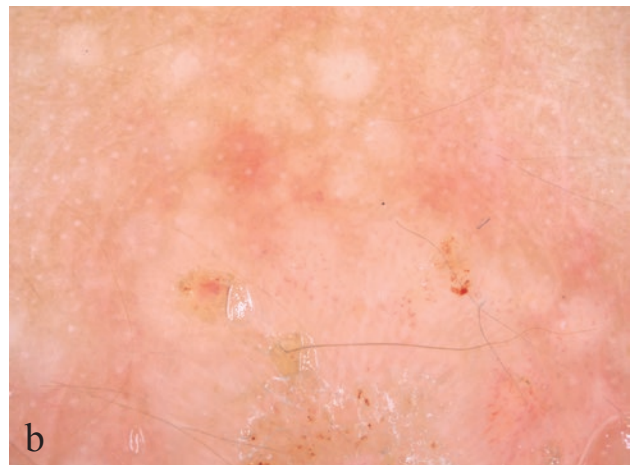
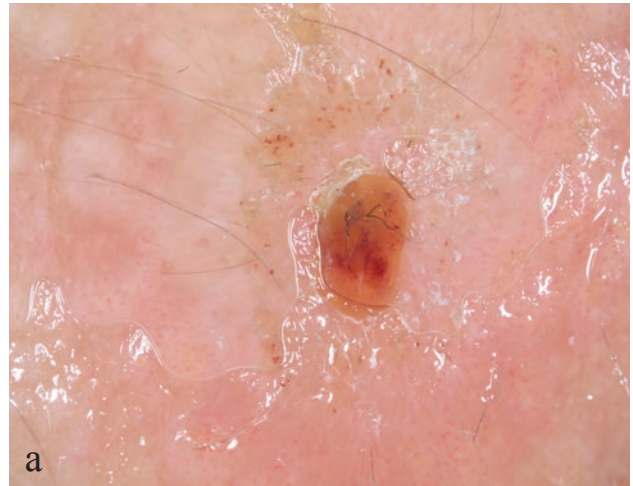
A dermatoszkópos vizsgálat során néhány L-ra jellemző tünet is észlelhető volt. Domináltak a meglehetősen monomorf, de kissé eltérő méretű fehér, helyenként sárgásfehér globulusok az apró és nagyobb papulákban is, részben erythemás alapon, melyek kevéssé a lanugo szőrszálak körül, inkább attól függetlenül keletkeztek (2. a, b. ábra). A globulusok leginkább granulomatosus



1. a, b ábra

- a: A hónapok óta fennálló lassan növekedő erythemás plakk szélén és körülötte fehéres, kissé fénylő apró papulák és nodusok sejtetik a feltehetően amastigótákkal fertőzött granulomatosus L struktúrák terjedését, részben erythemás alapon szóródva. A plakkon néhány vékony, lemezes fehér hyper/parakeratosis, egy apró hámszáj és felette 1 óra körül megnyílt kapillárisok.
- b: Hasonló, induló, túszerűségi szóródó fénylő papulák a felső, újabban kialakult erythemás csomó körül, a másikat pedig erythemás gyűrű övezi.

L struktúráknak feleltek meg. Hasonló fehéres vagy sárgás, ovális, kerek vagy csepp alakú képleteket különböző néven L-ban is leírtak (pl. yellow tears) (2, 3, 4, 5). A legelső, legnagyobb bőrtünetben gazdag, változó érstruktúra is látszott a globulusok között, és a hámszáj felett sugaras, radier elrendeződésű fehér, vonalas rajzo-



2 a, b. ábra

A két dermatoszkópos kép az 1. a. ábrán látható legnagyobb tünetről készült.

- a: Számos kisebb-nagyobb monomorf, fehéres globulus látható részben erythemás alapon, de fehéres foltokká összefolyó globulusok, és halvány, sugárszerű fehéres csíkok is megfigyelhetők, melyek között több vonalas érrajzolat sejtethető. A vesszőszerű kapillárisok mindkét DS képen láthatóak, itt a felületes hámszáj felett jobbra fent, 2 óra körül radier elrendeződésben. Ez utóbbi és az ulcus között körülírt mozaik-szerű hyper/parakeratotikus mintázat. 3 óra és 1/2 6 között, valamint fél 9 felé pontozott kapilláris conglomerátumok, kapillárisok láthatók. A kis ulcus alján bevézések, kapillárisok, felette feltehetően a hámszáj tovább terjedését jelző kapilláris vézések láthatók.
- b: Az ábra felső részén még jól kivehető az ép bőrfelszín rajzolata, az eccrin verejtékmirigyek és a lanugó szőrök, de jól látszanak a közöttük kialakult erythemás foltok, valamint a különböző átmérőjű kerek fehér foltok is, a kis L granulomák, melyek az ábra középső- alsó felén csaknem konfluálnak. Itt jelennek meg a különböző kapilláris struktúrák és átmetszetek, kis bevézések. A kép jobb alsó részén itt is jól kivehető 1/2 5 körül a radier elrendeződésű, vessző-szerű kapillárisok (ld.1. a ábra), és az alsó szélről félkörösen felnyúló fehér striák, közöttük a halvány linearis és sötétebb, kisebb, szabálytalan érstruktúrák.

lat is kivehető volt (2. b ábra), ami szintén ismert, főleg ulcerált cután L formában. A halvány, sugárszerű fehér csíkok között több vonalas érrajzolat sejthető. Több körülírt, halvány, pontozott kapillaris konglomerátum, valamint néhány megnyílt kapillaris mellett vessző-szerűen hajlott radier elrendeződésű érstruktúrák is kivehetőek (2. a, b ábra).

A kórtörténet, a klinikai és a dermatoszkópos kép alapján a vizit során vérvétel történt, melyet a NEAK Mikrobiológiai Laboratóriumában bevizsgálva mind a L. IgG ELISA, mind a Westernblott L. IgG teszt pozitívnak bizonyult. Szövetteni mintavétel a vizsgált esetben nem történt.

Morsus insecti és strophulus ellen szólt, hogy a gyermek tünetei nem viszkettek, és szokatlanul apró, szatellita jelenségek formájában, nagyon lassan, a hónapok alatt részben a szél felé terjedtek és szóródtak. Hónapok alatt még összesen 3 új távoli, az elsőhöz hasonló erythemás papula is kialakult a törzsön és a fartájon. Bár a gyermek általános állapota jó volt, ami még az eset ellátásához hozzáfűzhető, a pozitív leletek birtokában a rutin vérvétel, máj- vesekeímia, gyulladáshoz paraméterek vizsgálata, és gyermekorvosi vizsgálat mindenképpen szükséges.

A gondos, jól szituált szülő vizsgálat után a gyermekkel kontrolra nem jelentkezett, a leleteket a hivatalos úton megkapta, és valószínűleg nemzetközi infektológiai központokban keresett terápiás tanácsot.

Az eset kezelésében, a szakemberek aktuális véleménye szerint, amennyiben kevesebb, mint 5 bőrtünet látható – mint ebben az esetben is –, lokális kryoterápia vagy intralézionális antimon injektálás (nincs forgalomban hazánkban- megrendelhető) egyaránt hatásos lehet, de a kető kombinációja effektívebb (1).

Megbeszélés

Az anamnézis alapján a kórokozó az ún. óvilági L. fajok közé sorolható. A cutan L ezen formáit leginkább a L. major és a L. tropica okozzák, Közép-Keleten a L. aethiopia is gyakori, míg a L. infantum elsősorban a Földközi Tenger mentén fordul elő. Ez utóbbi cutan formái a L. major tüneteihez hasonlítanak, de annál gyorsabban gyógyulnak. A bőrre lokalizált L. esetekben spontán regresszió előfordulhat, de átmeneti gyógyulást követően recidíva és szóródás évek múlva is kialakulhat (1).

Az endémiás területeken az első cután L. fertőzés után már gyermekkorban megtörténik. A szúrás követő 2-4 hét múlva, vagy később jelentkeznek az első tünetek, kis erythemás vagy bőrszínű papulaként, amely hetek és hónapok alatt lassan növekedik, környezete erythemás vagy lividvörös, és néha apró szatelliták tűnnek fel mellettük, vagy subcutan csomók esetén a drenáló nyirokutat mentén. A papula közepe idővel ulcerálódik.

A L. az infektív eredetű granulomatosis kórképek közé sorolható. A bőrtünetek szövettanában a granulomatosis, denz dermális lymphocyter, plazmasejtes beszűrődés mellett, a parazitákkal, azaz a L. amastigótákkal zsúfolva telt makrofágok dominanciája jellemző, különösen az új primer tünetekben (jelen eset) és az anergiás, diffúz cutan

formákban. Klinikailag granulomatosis gyulladás sejtető esetünkben a nagyobb és az apró papulák formájában a periférián szóródó tünetek háttérében is (1. a, b ábra). Ezek dermatoszkópiával észlelt fehér globulusoknak, és az irodalomban hasonló fehér, sárgásfehér ovalis vagy kerek struktúráknak megfelelhetnek (2,3,4,5). A histiocytákban makrofágokban az amastigóták mind a haematoxin-eozin, mind a Giemsa festéssel jól láthatóak. Ritkán, kisebb mennyiségben a keratinocytákban és a corneocytákban is kimutathatók. Az epidermisben fokális eróziók, hyperparakeratózis és az akanthosis mellett gyulladáshoz sejtek is megjelenhetnek.

A diagnosztikus lehetőségek közül a L. ELISA és a Western blott mellett mintegy 90%-ban megbízható az L. intradermális bőr(skin)teszt (LST, vagy Montenegro bőr(skin)teszt, MST), mely utóbbi a késői, celluláris immunválasz kialakulását vizsgálja. A PCR tesztnek a L. fajta azonosítása miatt prognosztikai és kiterjedt szisztémás esetekben terápiás jelentősége lehet. A DNS vizsgálatok között még a Loop-mediated isothermal reaction (LAMP) is széleskörűen alkalmazott (1).

A non-invazív diagnosztikák között első helyen találjuk a dermatoszkópiát (más néven az infektológiai kórképekre szakosodott ún. entomodermoszkópiát), mely a cutan L. specifikus jellemzőit is összegezi. Ilyen dermatoszkópos sajátosságok a generalizált erythema, a fent leírt halvány-fehér, sárgás-fehér globulusok, a hyperkeratosis, valamint a radier irányú fehér vonalas mintázat, rendszerint kis ulcerált léziók körül. Számos érrendszeri eltérés is látható, így a vessző alakú, vagy hajtű alakban hajlott, máskor linearis, szabálytalan erek, a pontozott erek, elágazó teleangiectasiák, dugóhúzó erek, glomeruláris erek (2,3,4,5). A cután tüneteket perilezionális livid szín vagy anaemiás gyűrű kísérheti. In vivo konfokális mikroszkópiával és RCM (reflectance confocal microscopic imaging) módszerrel is keresik a nem invazív diagnosztikus lehetőségeket (6).

Elsősorban az endémiás területeken ennek a globális infektológiai problémát jelentő, gyakori betegségnek a kezelése nehezen hozzáférhető, így emiatt és a fokozódó rezisztencia miatt a L. ellátása, vakcina hiányában pedig széleskörű prevenciója sem megoldott. A kezelést elhúzódoan adott im. pentavalens antimon derivátumok (nátrium-stibogluconat vagy megluminantimonat – nálunk nincsenek forgalomban); vagy másodsorban az iv. alkalmazott amphotericin B készítmények jelentik. Mindkettőt elsősorban viscerális formákban alkalmazzák, a lehetőségeket a mellékhatások és az anyagi hozzáférhetőség is korlátozzák (1). Cutan L-ban jó eredmény érhető el fotodinamias kezeléstől, kiterjedt bőrtünetek esetében is (7). A lokális kryo- és injekciós terápiák és a fotodinamias kezelés mellett a hőkezelések (infravörös, UH, exotermias kristályosítás, rádiófrekvenciás vagy mikrohullámú terápiák) hatásosságáról is beszámoltak (8). Roncsoló hőhatás (pl. elektrokauter kezelés) néha paradox progressziót is kiválthat.

A cutan L. gyermekkorban is gyakori, különösen az endémiás területeken, a nehéz körülmények között élő családokban. Törökországban, a déli határ mentén a szíriai

háború idején ugrásszerűen megnőtt a gyermekkori estek száma, elsősorban az itt menedéket kereső családok között. Ez a jelenség, enyhébb vagy súlyosabb formában, globálisan is megfigyelhető. Egyre sürgetőbb egy biztonságos, nagyfokú védelmet nyújtó vakcina forgalomba hozatala és átfogó, preventív alkalmazása. Az elmúlt néhány év globális koronavírus járványainak tapasztalatai alapján nehezen érthető, hogy jelenleg sines forgalomban levő L. vakcina, és a közeljövőben is mindössze egy oltóanyag elérhetősége várható a tesztelési fázist követően (9,10).

Köszönetnyilvánítás:

Külön köszönet Mátrahegyi Ritának a részletgazdag klinikai és DS fotókért.

IRODALOM

1. *de VriesHJC, Schallig HD.*: Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments *Am J Clin Dermatol* (2022) 23, 823–840, <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00726-8>
2. *Muhsin A. Al-Dhalimi MA, Jasim SH.*: Dermoscopic evaluation of cutaneous leishmaniasis. *Arch. Dermatol. Res.* (2022) <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02387-3>, <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02387-3>
3. *Llambrich A, Zaballos P, Terrasa F és mtsai.*: Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *Br. J. Dermatol.* (2009) 160, 756–61. DOI 10.1111/j.1365-2133.2008.08986.x
4. *Yücel A, Günaslı S, Denli Y és mtsai.*: Cutaneous leishmaniasis: new dermoscopic findings *Int J Dermatol.* (2013) 52, 831-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05815.x.
5. *Errichetti E, Stinco G.*: Dermoscopy of Granulomatous Disorders. *Dermatol Clin* (2018) 36, 369–375. doi: 10.1016/j.det.2018.05.004.
6. *Yaman B, Karaarslan I, Akalin T és mtsai.*: In vivo reflectance confocal microscopic imaging of Leishmania amastigotes (Leishman bodies): A case report. *J Cutan Pathol.* (2021) 48, 807–810. DOI: 10.1111/cup.14006
7. *Bay Bay H, Elloudi S, Benkirane S és mtsai.*: Leishmaniasis of the ear treated successfully by photodynamic therapy. *Clin Case Rep Rev*, (2018) doi: 10.15761/CCRR.1000410
8. *Cabral FV, Souza THDS, Sellera FP és mtsai.*: Towards effective cutaneous leishmaniasis treatment with light-based technologies. A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *J Photochem Photobiol B.* (2021) 221, 112236. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112236.
9. *Zhang WW, Karmakar S, Gannavaram S és mtsai.*: A second generation leishmanization vaccine with a markerless attenuated Leishmania major strain using CRISPR gene editing. *Nat Commun.* (2020) 11, 1–14. doi: 10.1038/s41467-020-17154-z.
10. *Malvolti S, Malhame M, Mantel C és mtsai.*: Human leishmaniasis vaccines: use cases, target population and potential global demand. *PLoS Negl Trop Dis.* (2021) 15, e0009742. doi: 10.1371/journal.pntd.0009742.

Érkezett: 2023.01.09.

Közlésre elfogadva: 2023.01.13.

Világjárvány vagy egy új STI– Majomhimlős esetek a Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán

Pandemy or a new STI – Monkeypox cases at the Semmelweis University Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology

BLÁGA KINCŐSÓ DR., TAMÁSI BÉLA DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A koronavírus okozta világjárványt követően egy újabb járvány kezdett kibontakozni, mely a lakosságban ismét félelmet keltett. Ezt az új járványt a majomhimlő vírusa okozza és Afrikából indult ki. Főképp MSM (men who have sex with men) populáció körében terjed, ezért egy újfajta nemi úton terjedő betegségként is értelmezhető a fertőzés.

Kulcsszavak:

majomhimlő – járvány – STI – prevenció

SUMMARY

After the global pandemic caused by the coronavirus, another epidemic began to unfold, which again induced fear in the population. This new epidemic is caused by the monkeypox virus and originated in Africa. It mainly spreads among MSM (men who have sex with men) population, so it can be interpreted as a new type of sexually transmitted infection.

Key words:

monkeypox – pandemic – STI – prevention

A majomhimlő vírusát leelőször 1959-ben izolálták és azonosították, amikor Szingapúrból egy dán kutatóintézetbe szállított majmok megbetegedtek. Majd csak 1970-ben volt első megerősített emberi eset, amikor a Kongói Demokratikus Köztársaságban egy himlőgyanús gyermekből tudták izolálni a vírust.

Etiológiai szempontból a majomhimlő a *Poxviridae* családba, a *Chordopoxvirinae* alcsaládba és az *Orthopox* vírus nemzetségbe tartozik. Elektronmikroszkóppal vizsgálva a vírus viszonylag nagy 200-250 nm, téglalakú, lipoprotein burok veszi körül és lineáris kétszálú DNS-t tartalmaz (1).

A majomhimlő zoonozisként állatokról emberre terjed – úgy gondolják, hogy a betegség hordozója a mókus, a patkány, a prérikutya, a sündisznó, a sertés vagy az egér lehet, a majom csak végső gazdaként játszik benne szerepet. Zoonozisként leginkább Közép- és Nyugat-Afrikában honos, főképp a Kongói Demokratikus Köztársaságban fordul elő (2). A tudomány jelenlegi állása szerint eddig genetikailag két különálló altípusát azonosították a vírusnak. A kongói (közép-afrikai) altípus gyakoribb, mint a nyugat-afrikai és emberről emberre is terjedhet, míg a nyugat-afrikai nem.

Előfordulást tekintve a szakirodalom említi korábbi sporadikus megjelenéseket, például 2003-ban Ghánából importált gambiai óriáspatkányok megfertőztek egy

egyesült államokai házikedvencként tartott prérikutyát, ami később 53 ember megbetegedését okozta. 2018-ban Izraelben, 2019-ben pedig Singapurban dokumentáltak majomhimlős megbetegedést, mind két esetben egy nigériai utazó volt a vírus forrása.

2022. május 7. óta számos európai ország majomhimlő okozta megbetegedést jelentett a WHO felé – hirtelen világjárvánnyá nőtte ki magát, szinte minden kontinensen megjelent és főképp az MSM populáció körében terjedt el.(8.) Ezt igazolja egy spanyol tanulmány is, mely szerint 595 igazolt majomhimlős esetből a fertőzöttek 99% MSM populációba tartozott (1, 3, 5).

A majomhimlő vírusa főképp fertőzött állatról emberre terjed, mérsékelten képes emberről emberre terjedni. A vírussal történő fertőződés lehet cseppfertőzéssel (oropharyngealis, nasopharyngealis), bőrelváltozással történt szoros kontaktussal (intim kontaktussal), testváladékkal illetve a fertőző hólyagtartalommal kontaminált tárgyakkal. A vírus terjedésének kockázata nem szoros kontaktusban álló személyek, az átlag lakosság körében alacsony.

A fertőzés inkubációs ideje 7-14 nap, de a leghosszabb inkubációs idő akár 21 nap is lehet. A virális infekció kezdeti szakaszában prodromális tünetek, láz, fejfájás, fáradtság érzés, izomfájdalom, torokfájás és lymphadenopathia

jelentkezhet, majd ezt követően alakulnak ki a típusos bőrtünetek. A bőrtünet primer elemi jelenségként macula, papula, vesicula és pustula formájában látható, főképp a behatolási kapuban – ezért látjuk az MSM populációknál genitálisan, perianalisan (1. és 2. ábra) – de testszerte is ugyanúgy megjelenhet (5. 6. és 7. ábra).

A papulák legfőbb ismertetője, hogy umbilicáltak – mely az orthopox vírusok okozta fertőzések jellemzője (3. ábra) (4). Az infektív folyamat előre haladtával a bőrtünetek erodálódhatnak, pörkösödhetnek (4. ábra), majd 2-4 hét alatt tüneti terápia mellett önmagától gyógyulnak.



1. ábra
Anális tünetek



2. ábra
Genitalis tünet



3. ábra
Umbilicált papula



4. ábra
Kerek ulcus



5. ábra
Erythemas környezetű kerek erosio



6. ábra
Erythemas környezetű vesiculák

Mivel a beteg fertőző képes – a bevezető tünetek megjelenésétől kezdve egészen a bőrjelenségek különböző stádiumán át azok teljes gyógyulásáig – 21 nap karantén kötelező illetve a kontaktoknak is kerülni kell a szoros testi illetve szexuális kapcsolatot (5).

A bőrtünetek lokális szövődménye lehet a bakteriális szuperinfekció, hegesezés, hypo- vagy hyperpigmentáció. A szisztémás fertőzés szövődményeként pneumonia, encephalitis és ocularis infekció alakulhat ki, mely főképp 8 év alatti gyermekeknél, terheseknél vagy immunszupprimáltaknál valószínű, mortalitási aránya 1-11% (1).

Differenciál diagnosztikai szempontból egyéb poxvírus infekcióktól, herpes vírus fertőzéstől, bárányhimlőtől, disszeminált zostertől, szifiliszől, ekcema herpeticumtól, bakteriális bőrfertőzéstől, gyógyszer okozta adverz reakciótól vagy kéz-láb-száj betegségtől kell elkülöníteni. Ez utóbbinak különösen kedvezett az idei őszi melegebb idő, mivel klinikánkra több majomhimlő gyanús esetet is küldtek kéz-láb-száj betegséggel (1).

A Nemzeti Népegészségügyi Központ 2022.május 26-án kiadott útmutatása értelmében a majomhimlő (BNO: B04H0) diagnózisát laboratóriumi vizsgálatokkal kell igazolni. A magyar eljárásrend értelmében vírus kimutatására legalkalmasabb a friss bőrlaesioból, hólyag exsudatumból vett kenet. De mintát vehetünk az oropharingealis, genitális régióból, anusból, vizeletből PCR teszt céljából, emellett levett vérmintából szerológiai vizsgálat végezhető (5).

A tudomány jelenlegi állása szerint nincs specifikus klinikailag bizonyított kezelés a majomhimlő fertőzésre. A legtöbb vírusos megbetegedéshez hasonlóan csak szupportív terápia elegendő. Per os adható brincidofovir, amely a cidofovir prodrugja, virális DNS-polimeráz inhibitor, illetve a vírus release inhibitor hatású (gátolja a VP37 vírusburok fehérjét) tecovirimat, míg intravénásan vaccinia immunoglobulinnal kezelhető. Ezek pontos hatékonysága még nem kellően tisztázott a majomhimlő terápiája szempontjából. Súlyos esetben kipróbálható a brincidofovirral és tecovirimattal végzett kettős terápia is (9). A brincidofovirt a himlő kezelésére engedélyezték az Egyesült Államokban. A vaccina immunoglobulin FDA engedéllyel rendelkezik a himlőoltás szövődményeinek kezelésére (10).



7. ábra
Testszerte erythemas udvarú papulák, erosio

Viszont a járvány megelőzhető a megfelelő óvintézkedések betartásával – a fertőzött személyek karanténban tartásával (a bőrtünetek teljes gyógyulásáig) és sebészi maszk viselésével. Egy másik módja a járvány megelőzésének a vakcináció (5).

Jelenleg két fajta védőoltás érhető el a JYNNEOS és az ACAM2000. A JYNNEOS egy élő, módosított, legyengített, nem-replikálódó othopoxvírust tartalmaz, az oltóanyag 85%-ban hatékony a majomhimlő ellen. Az ACAM2000 viszont élő vaccinia vírust tartalmaz és ugyancsak aktív immunizálásra alkalmas. A két oltóanyag között a különbség még, hogy ACAM2000 bőrreakciókat, ekcema vaccinatum-ot okozhat mellékhatásként. Ezen felül az ACAM2000 adverz reakcióként gyakrabban okoz myopericarditis és post-vakcinációs encephalitist, mint a JYNNEOS. Emellett a különböző irányelvek nem javasolják az ACAM2000 adását immunszupprimált személyekben. Érdekesség még, hogy a JYNNEOS védőoltás postexpozíciós profilaxisként is alkalmazható. Ha az első adag védőoltást a beteg az infekciót követő 4 napon belül megkapja a betegség megelőzhető. Ha 4-14 napon belül kapja a vakcinát csak a betegség tünetei enyhíthetőek (6).

Anyagok és módszerek

Jelenlegi közleményünkben 2022.06.01.-2022.11.15. között a Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika általános ambulanciáján és Országos STD Centrumában jelentkező majomhimlővel diagnosztizált eseteket mutatjuk be.

Összesen 46 majomhimlő gyanús betegünk volt, ebből minden esetben szabályos mintavétel történt és a mintákat a Nemzeti Népegészségügyi Központba küldtük. 46 esetből 31 volt igazoltan majomhimlős. A pozitívan megerősített esetből mindegyik férfi. Az átlag életkor 34.7 év volt, a legfiatalabb 19 éves, a legidősebb 53 éves volt. A férfiak nagy része MSM, bár a legtöbb esetben az orvosi dokumentációban a partner neme nem került rögzítésre, és a kontakt kutatás is nehezített volt a nagyszámú anonim partner miatt. A Nemzeti Népegészségügyi Központ honlapján 2022.12.01-án hivatalosan közzétett adatok szerint majomhimlővel diagnosztizált esetek száma Magyarországon 80 fő, vagyis ezen betegek majdnem egyharmadát klinikánkon diagnosztizáltuk (7).

A majomhimlő fertőzés mellett 9 beteg volt ismerten HIV pozitív, 16 volt szifilisz, 9 esetben *Chlamydia trachomatist*, 1 esetben *Mycoplasma genitaliumot*, 1 esetben *Ureaplasma ureolyticumot*, 12 esetben *Neisseria gonorrhoeaet*, 3 esetben lymphogranuloma venereumot, 2 esetben condyloma acuminatumot, 1 esetben pediculosis pubist, 1 esetben HBV-t diagnosztizáltak (1. táblázat).

A tüneteket tekintve láz, köhögés, inguinalis nyirokcsomó megnagyobbodás, testszerte és genitoanalis vesiculák, pustulák, erythemas papulák és erosiok voltak a leggyakoribbak (2. táblázat).

A betegek retrospektív követése során letális kimenetellel szerencsére nem találkoztunk.

2022.10.17-től Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikánkon elkezdtek a majomhimlő elleni vakcinációt JYNNEOS oltóanyaggal. 2022.10.17.-2022.11.27. között 66 beteg kapott oltást és 34 beteg kapta meg a második vakcinát is.

Korábbi nemi betegség	Esetszám
HIV	9 –29%
Szifilisz	16 (51,6%)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12 (38,7%)
<i>Chlamydia trachomatis</i> D-K	9 –29%
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 (3,22%)
<i>Ureaplasma ureolyticum</i>	1 (3,22%)
LGV	3 (9,67%)
Condyloma	2 (6,45%)
pediculosis pubis	1 (3,22%)
HBV	1 (3,22%)

1. táblázat

Majomhimlővel fertőzött betegek korábban átvészelt STD infekciói

Tünetek	Esetszám
Láz	6 (19,35%)
Hőemelkedés	4 (12,9%)
Köhögés	2 (6,45%)
Inguinalis nyirokcsomó megnagyobbodás	6 (19,35%)
Testszerte bőrtünetek	19 (61,29%)
Genitalis tünetek	15 (48,38%)
Analís tünetek	9 (29,03%)

2. táblázat

Majomhimlővel fertőzött betegek tünetei

Megbeszélés

Összességében a majomhimlőről elmondható, hogy egy zoonózis, ami egy új nemi úton terjedő betegségként is felfogható és főképp a MSM populáció körében gyakori. Megfelelő járványügyi szabályok betartásával, barrier védekezéssel és vakcinációval hatékonyan megelőzhető fertőzés. Az orvosok feladata a pontos differenciáldiagnosztika, a betegek stigmatizáció-mentes ellátása, és a prevenció fontosságára felhívni az átlag lakosság figyelmét!

Köszönetnyilvánítás:

A jelen tudományos közleményt a szerzők a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 100 éves fennállásának évfordulójára készítették, mely a Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemkórtani és Bőronkológiai Klinika Járóbeteg Ambulanciájának és STI ambulanciájának orvos és szakdolgozó munkatársai nélkül nem jöhetett volna létre.

IRODALOM

1. *Marlyn J. Moore; Balram Rathish; Farah Zahra*: Monkeypox StatPearls (2022.10.08.).
2. *Sklenovská N, Van Ranst M.*: Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front Public Health* (2018) 4, 6:241 doi: 10.3389/fpubh.2018.00241.
3. *Iñigo Martínez J, Gil Montalbán E, Jiménez Bueno S és mtsai.*: A. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, *Euro Surveill* (2022 Jul27) (27), 2200471. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.27.2200471.
4. *Jeannette Guarner, Carlos del Rio, Preeti N. Malani*: Monkeypox in 2022—What Clinicians Need to Know *JAMA* (2022 Jul 12) 328(2), 139-140. doi: 10.1001/jama.2022.10802.
5. *Dr. Müller Cecília*: Nemzeti Népegészségügyi Központ: Eljárásrend és tájékoztatás majomhimlővel kapcsolatban 2022.05.26.
6. *John G. Rizk, Giuseppe Lippi, Brandon M. Henry és mtsai*: Prevention and Treatment of the Monkeypox Springer (2022) 82, 957–963. doi: 10.1007/s40265-022-01742-y.
7. <https://www.nnk.gov.hu/index.php/jarvanyugyi-es-infekcioekontroll-foosztaly/292-majomhimlo/kozlemanyek-a-majomhimlovel-kapcsolatban/1777-ujabb-majomhimlo-fertozottet-azonositottak-hazankban-2>
8. *Eva Orviz, Anabel Negredo, Ana Vázquez és mtsai.*: Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): Clinical and virological aspects, *Epub* (2022 Oct) 85(4), 412-417. doi: 10.1016/j.jinf.2022.07.005.
9. *Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y.*: Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*. (2022 Jun) 82(9), 957-963. doi: 10.1007/s40265-022-01742-y.
10. *Wittek R.*: Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis*. 2006 doi: 10.1016/j.ijid.2005.12.001.

Érkezett: 2022.12.12.

Közlésre elfogadva: 2023.01.18

Hazai Hírek

A Portugál Dermatológiai és Venerológiai Társaság (SPDV) 2022. november 12-i ünnepélyes ülésén tiszteletbeli tagjává választotta *Prof. Dr. Gyulai Rollandot*, a Pécsi Tudományegyetem tanszékvezető egyetemi tanárát, a Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika igazgatóját.



Prof. Dr. Antonio Massa, az SPDV elnöke és Prof. Dr. Gyulai Rolland (a SPDV tradicionális talárjában és kalapjában) az avatási szertartást követően