

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE



99. ÉVFOLYAM • 2023. 3. SZÁM

100
éves a
BVSZ



**A PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS
ORVOSTUDOMÁNYI KAR BŐR-,
NEMIKÓRTANI ÉS ONKODERMATOLÓGIAI
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 Lívía
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. 3. szám

| | |
|---|-----|
| <i>Lengyel Zsuzsanna dr.:</i> Köszöntő | 172 |
| <i>Lengyel Zsuzsanna dr., Pozsgai Melánia dr., Szabó János dr., Oláh Péter dr., Battyáni Zita dr.:</i> Fényvédőkészítmények napjainkban, amit érdemes tudni | 175 |
| <i>Rózsa Annamária dr., Bognár Máté dr., Kövesdi Dorottya dr., Kondor Ariella Edina dr., Moezzi Mehdi dr.:</i> Anorectalis régiót érintő STI fertőzések | 182 |
| <i>Kádár Zoltán dr., Durkot Patrícia dr., Kovács L. András dr., Németh Csongor dr., Horváth Zsuzsanna dr., Kinyó Ágnes dr.:</i> A hidradenitis suppurativa ellátása a klinikai gyakorlatban a PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán 2013–2023. között | 187 |
| <i>Szlávicz Eszter dr., Major Jutta, Bancsók Tamás dr., Ferencz Zsuzsanna, Takács Hilda dr., Osváth Péter dr., Gyulai Rolland dr.:</i> Pszichoterápiás módszerek alkalmazhatósága a bőrgyógyászati gyakorlatban | 194 |
| <i>KAZUISZTIKA</i> | |
| <i>Bancsók Tamás dr., Keresztes Dorottya dr., Várszegi Dalma dr., Hanyecz Anita dr.:</i> A nagy imitátorok – Szifilisz és szisztémás lupus erythematosus differenciáldiagnosztikája egy eset kapcsán | 203 |
| <i>Németh Csongor dr., Németh Viktória dr., Horváth Szabina dr., Hanyecz Anita dr., Palkovics Tamás dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:</i> Növekvő számú zoonózis subcutan csomóval járó tünettél: <i>Dirofilaria repens</i> fertőzés esete | 206 |
| <i>Praksch Dóra dr., Hanyecz Anita dr., Gyömörei Csaba dr., Kovács László András dr.:</i> Fejnyaki régióra lokalizálódó atípusos fekélyek egy eset kapcsán | 211 |
| <i>Csernus Adriána Evelin dr., Gyömörei Csaba dr., Mayer Anna dr., Nyul Zoltán dr., Fogarasy Anita dr., Gaszner-Gyimesi Aliz dr., Gyulai Rolland dr.:</i> Kisgyermekkori, erythrodermiával járó pustulosus psoriasis | 217 |
| <i>Bognár Máté dr., Gyömörei Csaba dr., Kiss Virág dr., Hanyecz Anita dr.:</i> Terápiarezisztens bullosus pemphigoid esete | 222 |
| <i>Baló-Banga J. Mátyás dr., Vajda Adrienne dr.:</i> A gerincvelő primer intramedulláris melanómája. Esetismertetés | 226 |
| <i>Pónyai Györgyi dr.:</i> Aktualitások az akne lokális terápiájában | 231 |

CONTENTS
Vol. 99. No.3. 2023.

| | |
|---|-----|
| <i>Zsuzsanna Lengyel:</i> Greetings | 172 |
| <i>Zsuzsanna Lengyel, Melánia Pozsgai, Júlia Szabó, Péter Oláh, Zita Battyáni:</i> Sunscreens, what you need to know | 175 |
| <i>Annamária Rózsa, Máté Bognár, Dorottya Kövesdi, Ariella Edina Kondor, Mehdi Moezzi:</i> Anorectal infections caused by sexually transmissible pathogens | 182 |
| <i>Zsolt Kádár, Patrícia Durkot, L. András Kovács, Csongor Németh, Zsuzsanna Horváth, Ágnes Kinyó:</i> Management of hidradenitis suppurativa in the clinical routine between 2013–2023 in the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs | 187 |
| <i>Eszter Szlávicz, Jutta Major, Tamás Bancsók, Zsuzsanna Ferencz, Hilda Takács, Péter Osváth, Rolland Gyulai:</i> Application of psychotherapy in dermatological practice | 194 |
| <i>CASE REPORT</i> | |
| <i>Tamás Bancsók, Dorottya Keresztes, Dalma Várszegi, Anita Hanyecz:</i> The great imitators – Differential diagnosis of syphilis and systemic lupus erythematosus related to a case | 203 |
| <i>Csongor Németh, Viktória Németh, Szabina Horváth, Anita Hanyecz, Tamás Palkovics, Zsuzsanna Lengyel:</i> Emerging zoonosis with subcutan nodule: <i>Dirofilaria repens</i> infection | 206 |
| <i>Dóra Praksch, Anita Hanyecz, Csaba Gyömörei, László András Kovács:</i> Atypical ulcers localized in the head-neck region: a case report | 211 |
| <i>Adriána Evelin Csernus, Csaba Gyömörei, Anna Mayer, Zoltán Nyul, Anita Fogarasy, Alíz Gaszner-Gyimesi, Rolland Gyulai:</i> Juvenile pustular psoriasis with erythrodermia | 217 |
| <i>Máté Bognár, Csaba Gyömörei, Virág Kiss, Anita Hanyecz:</i> Case report of therapy resistant bullous pemphigoid | 222 |
| <i>J. Mátyás Baló-Banga, Adrienne Vajda:</i> Primary intramedullary melanoma of the spinal cord. Case report | 226 |
| <i>Györgyi Pónyai:</i> Actualities in the local therapy of acne | 231 |



2013



2023



Köszöntő

Tisztelt Kollégák!

Száz év, tíz évtized, 36 500 nap. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ennyi ideje biztosít magas színvonalú, tudományos közleményeket, segítve a bőrgyógyászok szakmai munkáját. Jelen jubileumi lapszámban a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika munkatársainak közleményei olvashatók. A témák választásában szerepet játszott, hogy olyan kórképeket, terápiás lehetőségeket mutassunk be, melyek nem újak, de az elmúlt évtizedekben az ellátásuk, előfordulási gyakoriságuk jelentős változáson ment keresztül az orvostudomány fejlődésének köszönhetően. Esetközléseinkben hangsúlyt fektettünk a differenciáldiagnosztikára, áttekintésre kerülnek a kivizsgálási és terápiás irányelvek, melyek a mindennapi gyakorlati bőrgyógyászati ellátásban nélkülözhetetlenek.

Tíz év, egy évtized, 3650 nap. A pécsi klinika munkatársai ezzel a lapszámmal szeretnék köszönteni *Gyulai Rolland* tanszékvezető professzor urat, abból az alkalomból, hogy tíz éve vezeti a klinikát. Professzor úr 2013-ban érkezett Szegedről Pécsre, ahol korábban húsz évig dolgozott néhány hosszabb külföldi tanulmányúttal megszakítva. Tevékenységének első időszakában fő feladatákként rendkívüli odaadással szervezte, átalakította a klinika infrastruktúráját, pályázatok segítségével fejlesztette az eszközparkot és nagy figyelmet fordított a kollégák, és az egész személyzet fejlődésére, a létszám növelésére, jó munkakapcsolat kialakítására. Vezetésével kutatócsoportok alakultak, melyek lehetővé tették további pályázatok elnyerését, jó kapcsolatot alakított ki elméleti intézetekkel, teret adva, újabb kutatási projektek elindításának. Az elmúlt évtizedben professzori kinevezést szerzett, majd 2017-ben nagydoktor lett. Intézetvezetői feladatai mellett 2019-2022 között a Magyar Dermatológiai Társulat elnöke volt. Számos nemzetközi társaság tagja, hazai és nemzetközi kongresszusok rendszeresen felkért előadója. Irányítása alatt a klinika alappilléreinek tekinthető három terület (gyógyítás, oktatás, kutatás) jelentős fejlődésének lehettünk tanúi, szavaival és tetteivel megmutatta, hogy milyen egy szenvedélyes és céltudatos vezető. Szakmai teljesítményen túl olyan emberi légkört teremtett, ahol az együttműködés és csapatban gondolkodás érvényesül.

A klinika dolgozói szeretettel köszönik *Gyulai Rolland* professzor úrnak az elmúlt egy évtizedben nyújtott folyamatos vezetői támogatását, az inspiráló gondolatait és az átadott tudást.

Lengyel Zsuzsanna

Fényvédőkészítmények napjainkban, amit érdemes tudni

Sunscreens, what you need to know

LENGYEL ZSUZSANNA DR., POZSGAI MELÁNIA DR., SZEBÉNYI JÚLIA DR.,
OLÁH PÉTER DR., BATTYÁNI ZITA DR.
PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A napsugárzás korai és késői biológiai hatásainak kivédésére közel 100 évvel ezelőtt jelent meg az első fényvédőkrém. Az elmúlt években bizonyította hatékonyságát a bőröregedés, pigmentációs zavarok, DNS károsodás és fotokarcinogenezis megelőzésében. Kezdetekben a fő cél az ultraibolya B (UVB) sugárzás okozta károsodások kivédése volt, majd későbbiekben a figyelem az ultraibolya A (UVA) irányába fordult. Ma már azt is tudjuk, hogy a bőr öregedésében a látható és infravörös fény is szerepet játszik, így ezt is figyelembe kell venni, amikor fényvédőt választunk. A szerzők a közleményben röviden összefoglalják a fényvédőkrémekkel kapcsolatos legfontosabb tudnivalókat érintve néhány aktuális kérdéskört.

Kulcsszavak:

ultraibolya sugárzás – látható fény –
fényvédőkrém – UV szűrők

SUMMARY

The first sunscreens for the protection of the skin from harmful effects of ultraviolet (UV) radiation, including the early and late effects of sunlight appeared nearly 100 years ago. In recent years the effectiveness of sunscreens in preventing skin ageing, dyspigmentation, DNA damage and photo-carcinogenesis has been proven.

Initially, the main focus aimed at sun protection from ultraviolet B (UVB) radiation caused damage, later ultraviolet A (UVA) protection attracted attention. We also know that visible and infrared light play a role in skin ageing, so this fact should also be considered when selecting a sunscreen. In this publication, the authors briefly summarize the most important facts about sunscreens, considering on some current issues.

Key words:

ultraviolet radiation – visible light –
sunscreens – UV filters

A napfény bőrre gyakorolt hatása már az ókori időkben ismert volt. Káros hatások, mint napégés elkerülésére az ókori egyiptomiak természetes anyagokat használtak: mandula olaj, jázmin, mézpor, agyag és rizs. Dél- Ázsiai szigetvilágban a meleg trópusi napsugárzás ellen vízi hínár, rizs és fűszerek keverékéből összeállított pasztával védekeztek (*burak*), vagy fakéregből állították elő (1).

1890-es években *Paul Unna* és *Dubreuilh* vetette fel annak a lehetőségét, hogy az ismétlődő és krónikus napfénynek szerepe van a bőrdaganatok kialakulásában (2). 1922-ben két német kutató *Hausser* és *Vahle* nevéhez fűződnek azon ultraibolya (UV) sugárzással kapcsolatos vizsgálatok, melyben igazolták, hogy a hosszabb hullámhosszú UV sugarak elsősorban a bőr pigmentációját okozzák, míg a rövidebb hullámhossznak a bőr eritéma kialakulásában van szerepe. Az első UVB filtert közel száz éve, 1928-ban készítették (benzyl-salicylat, benzy-cinnamat), majd négy évvel később Ausztráliában jelent meg az első naptej, mely *H.A. Milton Blake* kémikus nevéhez fűződik. 1936-ban került először kereskedelmi forgalomban

fényvédőkrém, melyet *Eugene Shueller*, a L’Oreal cég alapítója állított elő (para-aminobenzoésavat tartalmazott (PABA)). *Franz Geiter* osztrák kémikus vezette be a „sun-protection-factor” (SPF) fogalmat, melyet 1978-tól az Amerikai Gyógyszerszabályozási szerv, valamint többi szabályzó szervezet is alkalmaz (Food and Drug Administration, FDA). Későbbiekben a PABA-ról kiderült, hogy nem fotostabil, valamint, hogy allergiás reakciót okoz, az Európai Unióban 2008 óta használatát betiltották. 1970-es években kezdték felismerni az UVA káros hatásait, szerepét a bőr öregedésében. Az első UVA filterek benzophenon származékok voltak. Míg az 1980-as években a fényvédő termékek 1%-a tartalmazott UVA filtert, addig tíz évvel később ez a szám már 35% volt (3).

Napfény biológiai hatása

A napfény számos pozitív hatása mellett ismert, hogy az UV sugárzás olyan fotokémiai és fotobiológiai reakciókért felelős, melyek a bőrben változó mértékű károsodást

okoznak. Ennek mértékét számos tényező befolyásolja, mint a napsugárzásnak kitett idő, a földrajzi lokalizáció és az egyéni variabilitás (bőr fototípus, életkor, viselkedés, meglévő betegségek, immunológiai faktorok). Az UV sugárzás hosszútávú hatásai szerepet játszanak a bőr korai öregedésében, a precancerosus elváltozások és a bőrtumork kialakulásában (4-6).

Az azonnali hatásoknál az UVB sugárzás felelős a bőr eritéma (napégés) kialakulásáért és közvetlen DNS károsodást okozva a ciklobután pirimidin dimerek (CPDs) és 6-4 pirimidin-pirimidon (6-4PP) fototermekek képződéséért. Az UVA sugárzás a bőrben egy azonnali pigmentációt okoz, mely későbbiekben egy hosszantartó barnulásban mutatkozik meg (7). Az UVA sugárzás kevésbé karcinogén, mint az UVB, de indirekt folyamatokon keresztül – reaktív oxigén gyökök (ROS) – szintén mutációk kialakulásához vezet. Mivel az UVA sugárzás mélyebbre hatol a bőrben, mint az UVB, így a biológiai hatásai érintik a dermist felépítő struktúrákat is (ereket, elasztikus rostokat), így ezek károsodása megfelelő védelem hiányában korai bőröregedéshez vezet. A fotobiológiai hatásokat figyelembe véve az UVA sugárzás tartományát két részre osztjuk rövid UVA (UVA2; 320-340 nm) és hosszú UVA (UVA1; 340-400 nm). Az UVA1 sugárzás epidermális és dermális károsodást, az alapvető biológiai útvonalak gén- és fehérjeexpressziójának megváltozását, ROS-ok keletkezését, valamint tartós hiperpigmentáció kialakulását idézi elő, még az erősen pigmentált bőrű egyéneknél is (8). Fototoxicitásért és fényérzékenyítésért döntően az UVA sugárzás felelős (9). A közelmúltban egyre több közlemény erősítette meg, hogy az UV sugárzás mellett a látható-, és az infravörös fénysugárzás is szabad gyökképződést indukál a bőrben, fokozza a mátrix metalloproteinázok expresszióját (10). A látható fény (LV), különösen a magas energiájú VL (400-450 nm, HEVL) intenzívebb és tartósabb

bőrpigmentációt képes előidézni, mint az UVA1 sugárzás, a VL és az UVA1 sugárzás kombinációjakor ez a hatás tovább fokozódik. Kutatások leírták, hogy a VL és az UVA1 sugárzás kombinációja világos bőrű egyéneknél eritémát idézett elő, amit korábban elsősorban az UVB és UVA2-nek tulajdonítottak. Ezek alapján a VL és UVA1 együttesen fokozza a fototoxicitást világosabb bőrtípusnál, míg a poszt-inflammatórikus hiperpigmentációt, ill. melasma kialakulását sötétebb bőrtípusú egyéneknél (11). Az 1. táblázatban fényvédelmi ajánlás olvasható néhány kórképnél.

A fényvédőkrémek összetevői

A fényvédőkrémek fő összetevői az UV filterek és a vivőanyag, emellett tartalmazhat antioxidánsokat, vitaminokat, gyulladáscsökkentő hatású molekulákat, valamint színezett termék esetén különböző pigmenteket. Az UV filterek lehetőség szerint széles spektrumúak és fotostabilak legyenek. A vivőanyag esetében fontos, hogy az aktív anyag részére egyenletes eloszlást biztosítson, könnyen kenhető legyen, ne folyjon szét alkalmazáskor és a bőrre felkenve ne okozzon kellemetlen érzést, valamint az egészségre, és a környezetre ne legyen káros. A további különböző összetevők elősegítik a termék fotostabilitását, hozzájárulnak az UV sugárzás káros fotobiológiai hatásainak csökkentéséhez.

UV-filterek

Két fő típusú UV filtert különböztetünk meg, az anorganikus/szervetlent (fizika vagy mineral) és az organikus/szervezet (kémiai) (2. táblázat).

A fizikai szűrők alkalmazásával az UV sugárzás és/vagy a látható fény a bőr felületéről visszaverődik. Lefedi az egész UV spektrumot, így széles UV spektrumú védel-

| Kórkép | Aktiváló spektrum | Ajánlott fényvédelem |
|--|--|---|
| Polymorf fény exanthaema | UVB, UVA | Széles spektrumú fényvédőkrém (UVA+UVB); SPF50+ |
| Gyógyszer okozta fényérzékenység | | |
| Lupus erythematosus | | |
| Herediter fényérzékenységgel járó kórképek | | |
| Fotokarcinogenezis megelőzése (aktinikus keratosis, nem-melanoma bőrdaganatok, melanoma) | | |
| Melasma | UVB, UVA, magas energiájú látható fény | Széles spektrumú fényvédőkrém (UVA+UVB); SPF50+, látható fény blokkolása pl. vas-oxid (színezett) |
| Posztinflammatorikus hiperpigmentáció | UVB, UVA, magas energiájú látható fény | |
| Kután porfiria | látható fény | |
| Krónikus aktinikus dermatitis | UVB, UVA, látható fény | |
| Solaris urticaria | UVB, UVA, rövidhullámhosszú látható fény | |

1. táblázat

Fényvédelmi ajánlás egyes kórképeknél

met biztosítanak, fotostabilak és általában nem okoznak kontaktérzékenységet. Organikus szűrőkkel együtt is alkalmazhatók a készítményekben. A fizikai szűrőt tartalma-

zó externák a felkenést követően fehéres színt hagynak a bőrön, mely miatt használatuk egy időben háttérbe szorult. Ma a gyógyszeripari technológia fejlődésével (pl. mikro-

| UV-filter | Max. koncentráció | Védelem |
|---|-------------------|--------------------|
| Fizikai szűrők | | |
| Titanium dioxid*-TiO ₂ | 25% | UVB, UVA2, UVA1 |
| Cink oxid*-ZnO | 25% | UVB, UVA2, UVA1 |
| Kémiai szűrők | | |
| Tinosorb M* (Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol) | 10% | UVB, UVA1, UVA2 |
| Tinosorb S (Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenol triazine) | 10% | UVB, UVA1, UVA2 |
| Tinosorb A2B (Tris-Biphenyl Triazine) | 10% | UVB, UVA2 |
| Neo Heliopan AP (Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate) | 10% | UVA1 |
| Mexoryl XL (Drometrizole trisiloxane) | 15% | UVA, UVB |
| Uvinul T 150 (Octyl triazone, ethylhexyl triazone) | 5% | UVB |
| Uvinul A Plus (Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate) | 10% | UVA2 |
| Uvasorb HEB (Diethylhexyl butamido triazone) | 10% | UVB, UVA1 |
| Parsol SLX (Polysilicone-15) | 10% | UVB |
| Amiloxat (Isopentyl-4-methoxycinnamate, Isoamyl p-Methoxycinnamate) | 10% | UVB |
| 4-Methylbenzylidene camphor (Enzacamene) | 4% | UVB |
| Ecamsule (Mexoryl SX, terephthalylidene dicamphor sulfonic acid) | 10% | UVA1, UVA2 |
| Avobenzon (Butyl methoxy dibenzoylmethane) | 5% | UVA1 |
| Sulisobenzon (Benzophenone-4) | 5% | UVB, UVA2 |
| Octyl salicylat (Ethylhexyl salicylate) | 5% | UVB, UVA2 |
| Octinoxate (Ethylhexyl methoxycinnamate) | 10% | UVB, UVA2 |
| Octocrylen | 10% | UVB, UVA2 |
| Homosalate | 7% | UVB, UVA2 |
| Oxybenzon (Benzophenone-3) | 6%; 2,2% | UVB, UVA2 |
| Phenylbenzimidazole szulfát sav (PBSA) | 8% | UVB, UVA2 |
| Bis-(diethylaminohydroxybenzoyl benzoyl) piperazine* | 10% | UVB, UVA |
| Methoxypropylamino Cyclohexenylidene Ethoxyethylcyanoacetate (MCE) | 3% | UVA1 |
| Phenylene bis-diphenyltriazine (TriAsorB) | 5% | UVB, UVA, kék-fény |
| Benzylidene camphor szulfát sav | 6% | UVB, UVA |
| PEG-25 PABA | 10% | UVB |
| Ethylhexyl Dimethyl PABA | 8% | UVB |
| Polyacrylamidomethyl benzylidene camphor | 6% | UVB |

* nano formátum is elérhető

2. táblázat
Az Európa Unióban engedélyezett UV-szűrők

nizáció), a részecskeméret csökkentésével nano formulációban is alkalmazzák ezen filtereket, és ebben a formában nem festi fehérre a bőrt, valamint a fényvédő spektrumuk is kiszélesedett. Két ismert formája a titánium-oxid (TiO₂) és a cink-oxid (ZnO). A nano részecskékkel kapcsolatban, kezdetben felmerült a bőrön keresztüli felszívódás lehetősége, azonban in vivo vizsgálatok igazolták, hogy nem penetrálnak át a stratum corneumon. Az európai szabályozó rendszer előírása alapján nano- titánium-oxidot (nano-TiO₂) spray vagy por formátumú fényvédő nem tartalmazhat, annak belégzésének lehetősége miatt. A gyermekeknek szánt fényvédőkrémekben általában fizikai filtert alkalmaznak, nem –nano formátumban (2, 9).

A kémiai szűrők alkalmazásakor a filterek elnyelik a beeső fénysugarakat, majd ezt követően gerjesztett állapotba kerülnek és az energiatöbbletet magasabb hullámhosszú sugárzásként emittálják (látható fény vagy infravörös tartomány). Fontos, hogy ezt a reakciót a molekula számtalan alkalommal tudja elvégezni, degradáció nélkül. A szerves filtereket feloszthatjuk azok alapján, hogy mely hullámhosszúságú UV sugarat nyelik el, azaz UVA, UVB és szélesspektrumú UVA+UVB filtereket különböztetünk meg. Abban az esetben, amikor az UV szűrő nem fedi le az egész UV spektrumot, akkor ennek elérése céljából a termékben több UV filtert (kémia és/vagy fizikai) kombinálnak (12). Napjainkban UV filtereket hajápolási termékekben (sampon, kondicionáló) is megtalálhatjuk, leggyakrabban a benzophenon-4 és ethylhexyl methoxycinnamatot alkalmazzák (13).

Fotostabilitás, antioxidánsok, DNS hibajavítók

A fotostabilitás egy kritikus tényező a fényvédő krémek hatékonyságának meghatározásában, jelenleg ennek biztosítására több stratégiát alkalmaznak pl. UV-szűrők kombinációja, amelyek stabilizálják egymást a fotodegradáció ellen; az UV-szűrők mikro- és nanokapszulázása; antioxidánsok, például E-vitamin vagy koffein hozzáadása és fotostabil molekulák létrehozása (pl. terephthalylidene dicamphorsulfonsav-TDSA) (14).

Az antioxidánsok fontos szerepet játszanak a szabad gyökök hatástalanításában és ezáltal az oxidatív stressz kivédésében (15). Bár szervezetünk képes saját antioxidánsok termelésére, azonban az UV-sugárzás és más stresszorok miatt ezekre nagyobb mennyiségben lehet szükség (16). Az antioxidánsok fényvédő krémekbe való integrálásával pótolhatjuk a hiányos endogen készleteket és így csökkenthető a bőrt érő oxidatív stressz mértéke. Számos kutatás bizonyította már, hogy a lokális antioxidánsok csökkentik a reaktív oxigén szabadgyökök kialakulását, a citokinek és az 1-es típusú mátrix metalloproteinázok expresszióját, UV besugárzást követően (8). A fényvédő krémekben található antioxidánsok hatékonysága sokban függhet az adott termék összetételétől. Fontos a stabilitás és a magas koncentráció, hogy áthatolva a stratum corneumon még képes legyen az epidermisben és a dermisben is kifejteni jótékony hatását (16). A leggyakrabban alkalmazott antioxidánsok közé tartozik a C-vitamin. A C-vi-

tamin egy kofaktorként vesz részt a kollagénszintézisben, csökkenti az elasztin akkumulációját, illetve fokozza az E-vitamin bőrben való felszívódását. Klinikai vizsgálatok során az E-vitamin hatékonynak bizonyult a lipidperoxidáció, a fény általi öregedés, az immunszuppresszió és a fotokarcinogenezis csökkentésében egyaránt. (14, 16). Az E-vitamin és a ferulasav képesek stabilizálni a C-vitamin szerkezetét, valamint az E-vitamin fokozza a C-vitamin antioxidáns tulajdonságát. Murray és mtsai. által végzett klinikai vizsgálat során a szoláriumnak megfelelő UV mennyiséggel besugárzott bőrterületet előzetesen 15% l- aszkorbinsavat, 1% alfa-tokoferolt és 0,5% ferulinsavat tartalmazó készítménnyel kenték be. Négy napig tartó vizsgálat során igazolódott, hogy az antioxidánsokkal előkezelt bőrterületen szignifikánsan csökkent az UV-indukált erythema, a 'sunburn' sejtek, a timin-dimerek kialakulása és a p53 indukció, a kezeletlen bőrrel összehasonlítva (17). Az A-vitamin származékok hatékonysága jól ismert a fény általi öregedés megelőzésében, azonban tekintettel az instabil szerkezetükre, fényvédőkrémekben kevésbé alkalmazhatóak (13). Az irodalomban számos egyéb antioxidáns is találkozhatunk, mint például: a szójakivonatok, polifenolok, melatonin, alga kivonat és Polypodium leukotomos kivonat (15). Ezen anyagok hatékonyságát és a fényvédőkben való alkalmazhatóságát azonban további klinikai vizsgálatok során kell még igazolni.

A nikotinamid a NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) és a NADP (nikotinamid adenin dinukleotid foszfát) nevű koenzimek előalakja és tanulmányok igazolták, hogy képes a DNS hibajavító mechanizmust fokozni. In vitro keratinocita és ex vivo humán bőr modellben a nikotinamid csökkentette a CPD-ek és a 8-oxo-2-deoxi-guanozin (8oxoG) kialakulását (18). UV indukálta DNS hibák (CPD és pirimidin-pirimidon) javítására alkalmas a fotoliáz enzim, mely bizonyos baktériumokban és állatokban fordul elő (pl. madarak, halak), azonban emberben nem (19). A számos klinikai vizsgálat igazolta hatékonyságát, az egyikben a betegek multiplex aktinikus keratosis (AK) miatt PDT kezelésben részesültek, majd ezt követően egy részük fotoliázt tartalmazó fényvédőt, másik részük SPF50+ fényvédőt alkalmazott 9 hónapon át, az új AK-ok kialakulása szignifikánsan alacsonyabb volt a fotoliáz tartalmú fényvédőt alkalmazó csoportban és jelentősen kevesebb betegnél volt szükség ismételt PDT kezelésre (20). A fotoliáz nem csak a prevencióban fontos, hanem képes a meglévő DNS károsodást is javítani.

Színezett fényvédők

A színezett fényvédők vas-oxidot és pigmentált titánium – oxidot tartalmaznak és a látható fény okozta hatások megelőzésére alkalmas, melyet in vitro és klinikai vizsgálatokban is igazoltak (21). A színezett fényvédők különböző árnyalata a vas-oxidok (sárga, vörös és fekete) és a pigmentált titán-dioxid eltérő mennyiségeinek kombinálásával érhető el, így mindegyik bőrfototípus megtalálja a számára megfelelő színt. A vas-oxidok vas-szulfátból előállított pigmentek, az oxidációs állapotuk határozza meg a

színüket. Mellékhatásként igen ritkán kontakt dermatitisről számoltak be egy-egy eset kapcsán. A színezett fényvédő krémek használata mindenképpen előnyös a látható fény által kiváltott fotodermatózisban szenvedő betegeknél (pl. urticaria solaris, kután porfiria) és az egyéb hiperpigmentációs rendellenességek esetén, mint melasma, posztinflammatorikus hiperpigmentáció (22).

Fényvédők egészségügyi hatásai

Jelenleg a közvéleményben több aggodalom is felmerült a kémia UV-filterek egészségkárosító hatásával kapcsolatban. Ismert, hogy bizonyos szerves fényvédők irritatív és allergiás kontakt dermatitist válthatnak ki. Ezek közül az oxybenzone (benzophenon-3) az egyik leggyakoribb, mely az említett körképek mellett fotokontakt dermatitis is okozhat. Fotoallergiás reakciót okozó egyéb kémia UV filter a benzophenonok és a cinnamatok (23). Az irodalmi adatok alapján az oxybenzone a korábban felleltélezettekkel szemben nagyobb mértékben szívódik fel a bőrben és megjelenik a vérplazmában, kimutatták az anyatejben, a vizeletben és a magzatvízben. Beszámoltak endokrin rendszert (pl. ösztrogén receptor aktiválása) érintő hatásáról is, ugyanakkor ezen megfigyelések klinikai jelentősége az eddig rendelkezésünkre álló adatok alapján nem egyértelmű (24). Európában a széles UV spektrumú oxybenzont ma már gyakran egyéb UV filterrel helyettesítik.

Az Amerikai Gyógyszerügynökség (Food and Drug Administration, FDA) által végzett klinikai vizsgálatban négy kémiai szűrő (avobenzon, oxybenzone octocrylen és ecamsule) bőrön keresztül történő felszívódását vizsgálták, 24 felnőttél, maximális mennyiségű alkalmazásuk mellett. A résztvevők 2 mg/cm² mennyiségű fényvédőkrémet használtak, a test 75%-át bekenték és napi 4x alkalmazták, négy napon keresztül. Mind a négy kémiai filter koncentrációja a vérben már az első napon meghaladta a 0,5 ng/ml-t (FDA által meghatározott max. vérplazma koncentráció ismeretlen anyag esetén) és a 4 hatóanyagból 3 esetében a 7. napon is detektálható volt. A szerzők vizsgálatukkal igazolták, a fényvédők összetevőinek szisztémás felszívódását, de ezen eredmények klinikai jelentőségének meghatározására további vizsgálatokat kell végezni (25). A fényvédőkrémek használata továbbra is javasolt, hiszen ismert/bizonyított az UV sugárzás karcinogén hatása. A vizsgálattal kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy a résztvevők a fényvédőkrémet az előírásoknak megfelelően használták, mely a való életben ritkán valósul meg, egyes tanulmányok szerint az átlagos felhasználó kb. 0,8 mg/cm² mennyiséget alkalmaz (26).

Az elmúlt években esetismertetések és megfigyeléses vizsgálatok felvetették a fényvédőkrémek szerepét a frontális fibrotizáló alopecia kialakulásában, jelenleg a rendelkezésre álló adatok alapján ez nem bizonyított (27). Összefoglalva az UV filterek az emberi szervezetre gyakorolt szisztémás hatásainak meghatározására további klinikai vizsgálatok végzése szükséges.

Fényvédőkrém és a D-vitamin

Gyakori kérdés a páciensek részéről, hogy naptej használata mellett a D3-vitamin szintézis megfelelő-e. A témában a közelmúltban megjelenő összefoglaló közleményből négy experimentális-, három klinikai vizsgálat (kettő randomizált vizsgálat volt) és 69 megfigyeléses vizsgálat eredményeit dolgozta fel. A szerzők a rendelkezésre álló adatok alapján azt találták, hogy bár a kísérletes vizsgálatok alátámasztják annak kockázatát, hogy a napvédő krémek használata hatással lehet a D-vitamin szintézisre, ezzel szemben a terepvizsgálatokból és megfigyelési tanulmányokból származó adatok azt bizonyítják, hogy ennek a kockázat alacsony (28). *Young és mtsai* által végzett terepvizsgálatban a páciensek egyik csoportja egy 1 hétig Tenerifén nyaralt és SPF15-ös fényvédőt (eltérő UVA-protéktív faktórral (UVA-PF) rendelkezett-alacsony vs. magas) 2 mg/cm² vastagságban alkalmaztak. Egy hét elteltével a csoportban nem volt napégés és jelentősen nőtt a szérumban a 25(OH)D3 vitamin szintje. A szerzők továbbá azt találták, hogy azonos SPF mellett az UVA-PF növelésével a D3 vitamin termelés nő. Ezek alapján elmondhatjuk, hogy a fényvédő krémek (SPF 15) megfelelő vastagságban alkalmazva megakadályozzák a napégést egy egyhetes, nagyon magas UV-indexű helyen történő nyaraláskor és a D3-vitamin szintézis sem károsul (29). A jövőben azonban további kutatások szükségesek a témában, mivel a mindennapi életben SPF 30-as vagy magasabb faktorszámú készítmény használatát javasoljuk a lakosságnak az optimális védelem érdekében.

A nemzetközi társulat ajánlása alapján, azon betegcsoportokban (genetikai vagy szerzett fotoszenzitivitással járó betegség, szervtranszplantáltak, anamnézisben bőrdaganat szerepel), ahol kiemelt fényvédelem szükséges egész évben, SPF50+, magas UVA elleni védelem, D-vitamin hiány alakulhat ki, így ezen populációkban D-vitamin pótlás szükséges (30).

Fényvédő és a környezet

Számos hír számolt be az elmúlt években, hogy az UV-szűrők veszélyt jelentenek a vízi élővilágra, kiváltéppen a korallokra és azok ökoszisztémájára. A víz szennyeződését nem csak a fürdőzés közben lemosódó naptej okozza, hanem számolnunk kell a csatornarendszerbe kerülő fényvédőkrém maradványokkal is. Egy francia tanulmány a Földközi-tenger partján lévő strandokon fürdőzők bőréről a tengerbe lemosódó UV szűrők mennyiségét 15,7 kilogrammra becsülte naponta 3000 főre vetítve a nyári szezonban (31). A korallok lebomlásában a jelenleg rendelkezésünkre álló vizsgálatok alapján jelentős szerepet játszik a globális klímaváltozás, a tengervíz egyéb szennyeződése, valamint a hínárok. Ezek a tényezők mind hatással vannak a korallok és szimbiotikus algák (pl. *Symbiodinium* spp) együttélésére, melynek megbomlása a korallok kifehéredéséhez vezethet. Laboratóriumi vizsgálatok alapján a korallokra leginkább veszélyes UV-filterek az octocrylen (OC), 2-ethylhexyl salicylat (EHS) és a BP-3.

A kémia szűrők mellett, a TiO₂ és ZnO nano formájának toxikus hatását is megfigyelték a tengeri mikroalgákra és zooplanktonokra. A TiO₂ minimális változásokat okozott a szimbiotikus kapcsolatokban és nem okozott kifehéredést az Acropora nemzetséghez tartozó korallok esetében, így ezen filter nagyobb öko-kompatibilitással rendelkezik (32). A vizsgálatok eredményeképpen elsőként a csendes-óceáni szigetország Palau kormánya tiltotta be az oxybenzon és octinoxat tartalmú készítmények használatát a korallok védelmében. Későbbiekben Hawaii-, Bonair-szigete és Thaiföld (tengeri nemzeti parkok) is hasonlóan járt el.

Fényvédők hatásági szabályozása és mérőszámok

Fényvédőkrémeket a világon mindenhol használnak, azonban a rájuk vonatkozó szabályozások eltérőek lehetnek, mely a különböző UV szűrők elérhetőségét befolyásolja az adott országban. Az Egyesült Államokban, Kanadában, Új-Zélandon és Ausztráliában a naptejekre a gyógyszer regulációs szabályok vonatkoznak, míg az Európa Unióban, Kínában, Japánban és Dél-Afrikában kozmetikumoknak minősülnek (33). Az EU-ban az UV filterek meghatározása a Cosmetics Regulation (EC N. 1223/2009) szabályzat alapján történik. Az Annex VI tartalmazza az elfogadott UV filtereket (összesen 29), valamint ebben a dokumentumban követhetjük nyomon az időnkénti változtatásokat (34) (2. táblázat). Például 2022 júliusában módosították a benzophenon-3 maximális koncentrációját a testre alkalmazható fényvédőkrémekben vagy permetben, a korábbi 6%-ot, 2,2 %-ra csökkentették, míg arci termékekben, valamint kézkrémekben maradt a 6%.

Az Egyesült Államokban (US) az FDA 2019-ben a fényvédőkrémeket három kategóriában sorolta (összesen 19 db UV filter) a biztonságuk és hatékonyságuk alapján (Generally Recognized As Safe and Effective, GRASE). Az I-es kategória a GRASE termékek, ide tartozik a két szerves UV-filter, a II-es kategóriába a nem-GRASE filtereket sorolták (PABA és trolamine salicylat), ma már nem találhatóak meg az US-ban forgalomba lévő termékekben és végül a III-as kategóriába az előző két csoportba nem besorolható UV filterek kerültek (35).

A fényvédő hatás mértékét a készítményen jelzik. UVB esetében a fényvédő faktor (sunprotection factor, SPF) ismerete szükséges, melynek meghatározása ISO irányelvek (ISO 24.444:2019) mentén történik in vivo. Az SPF érték a fényvédővel védett (2 mg/cm²), és nem védett bőr mellett jelentkező minimális eritémiás dózis (MED) arányából adódik. Az érték megmutatja, hogy a fényvédő alkalmazása mellett mennyivel növekszik meg a minimális bőrgyulladás kialakuláshoz szükséges idő hossza. Európában a minimális SPF érték 6-os, a maximális jelzés 50+ (3. táblázat). Az UVA fényvédelmet in vitro és in vivo vizsgálattal mérik, szintén ISO szabvány alapján (ISO 24442:2011, 24443:2012). Az in vivo vizsgálatban, az UVA protektív faktor (UVA-PF) meghatározása törté-

| Fényvédő faktor (SPF) | Hatékonyság | Kiszűrt UVB mennyiség |
|-----------------------|--------------|-----------------------|
| 6 | Alacsony | |
| 10 | | |
| 15 | Közepes | 93,3% |
| 20 | | |
| 25 | | |
| 30 | Magas | 96,7% |
| 50 | | 98% |
| 50+ | Nagyon magas | |

3. táblázat

Fényvédőkrémek hatékonyságának jelölése Európában

nik, mely a minimális pigmentációs dózis (MPD) arányát mutatja a fényvédett-, és nem fényvédett bőrön. Az érték leolvasása a besugárzást követően 2-4 óra között történik. Európai előírás, hogy az UVA-PF-nek az UVB védelem min. egy harmadának kell megfelelnie. Széles UV spektrumú védelmet nyújt egy fényvédőkrém, amennyiben a kritikus hullámhossz > 370 nm. Az európai irányelvek (Colipa) alapján egy termék csak akkor nevezhető vízállónak, ha az SPF érték több mint 50%-a megmarad két húsz perces vízbe merülést követően, nagyon-vízállóak esetében négy merülést követően (36).

Összefoglalás

A megfelelő fényvédelem alkalmazása elengedhetetlen a napsugárzás korai és késői káros hatásainak elkerülésére. Az elmúlt időszakban egyre több adat bizonyítja, hogy bizonyos kórképek kialakulásban, mint pl. a melasma, a látható fénynek is szerepe van, így a pácienseinknek olyan terméket javasoljunk, mely nem csak az UV tartományt fedi le. Számos hatékony fényvédőkrém áll rendelkezésünkre, azonban továbbra is több kérdés vár válaszra, mint pl. UV filterek hatása a környezetre, kémiai UV filterek biológiai hatása az emberi szervezetre. Fontos megemlíteni, hogy a fent ismertetett fényvédők alkalmazása mellett a napsugárzás károsító hatásának megelőzésére pácienseink figyelmét hívjuk fel a sapka, napszemüveg és hosszú ujjú ruházat viselésére, valamint, hogy lehetőség szerint ne tartózkodjanak a napon a legerősebb UV sugárzás idején (10 és 15 óra között).

IRODALOM

1. Urbach F.: The historical aspects of sunscreens. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* (2001) 64, 99–104.
2. Ma Y, Yoo J.: History of sunscreen: An updated view. *J. Cosmet. Dermatol.* (2021) 20, 1044–1049.
3. Jesus A, Augustu I, Duarte J, és mtsai.: Recent trends on UV filters. *Appl. Sci.* (2022) 12(23), 12003
4. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, és mtsai.: Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update. *Anticancer Res.* (2018) 38, 1153- 1158.

5. *Shain AH, Bastian BC.*: From melanocytes to melanoma. *Nat Rev Cancer.* (2016) *16*(6), 345-358.
6. *Cadet J, Douki T.*: Formation of UV-induced DNA damage contributing to skin cancer development. *Photochem Photobiol Sci* (2018) *17*, 1816–1841.
7. *Marrot L, Meunier JR.*: Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol.* (2008) *58*, S139–148.
8. *Yeager DG, Lim HW.*: What's new in photoprotection: a review of new concepts and controversies. *Dermatol Clin.* (2019) *37*, 149-157.
9. *Serpone N.*: Sunscreens and their usefulness: have we made any progress in the last two decades? *Photochem Photobiol Sci.* (2021) *20*(2), 189-244.
10. *Narla S, Kohli I, Hamzavi IH és mtsai.*: Visible light in photodermatology. *Photochem Photobiol Sci.* (2020) *19*, 99-104.
11. *Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C.*: Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2022) *38*(6), 515-521.
12. *Young AR, Claveau J, Rossi AB.*: Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* (2017) *76* (3S1), S100-S109.
13. *Leite MGA, Maia Campos PMBG.*: Photoprotective Effects of a Multifunctional Hair Care Formulation Containing Botanical Extracts, Vitamins, and UV Filters. *Photochem Photobiol.* (2018) *94*(5), 1010-1016.
14. *Berkey C, Oguchi N, Miyazawa K és mtsai.*: Role of sunscreen formulation and photostability to protect the biomechanical barrier function of skin. *Biochem Biophys Rep.* (2019) *19*, 100657.
15. *Guan LL, Lim HW, Mohammad FT.*: Sunscreens and Photoaging: A Review of Current Literature. *American Journal of Clinical Dermatology* (2021) *22*, 819–828.
16. *Chen L, Hu JY, Wang SQ.*: The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol.* (2012) *67*, 1013–1024.
17. *Lin FH, Lin JY, Gupta RD, és mtsai.*: Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol.* (2005) *125*, 826–832.
18. *Murray JC, Burch JA, Streilein RD, és mtsai.*: A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol.* (2008) *59*, 418–425.
19. *Snaidr VA, Damian DL, Halliday GM.*: Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: a review of efficacy and safety. *Exp Dermatol.* (2019) *28*, 15-22.
20. *Luze H, Nischwitz SP, Zalaudek I, és mtsai.*: DNA repair enzymes in sunscreens and their impact on photoageing—A systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2020) *36*(6), 424–432.
21. *Eibenschutz L, Silipo V, De Simone V, és mtsai.*: A 9-month, randomized, assessor-blinded, parallel-group study to evaluate clinical effects of film-forming medical devices containing photolyase and sun filters in the treatment of field cancerization compared with sunscreen in patients after successful photodynamic therapy for actinic keratosis. *Br J Dermatol.* (2016) *175*, 1391-1393.
22. *Lyons AB, Trullas C, Kohli I, és mtsai.*: Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol.* (2021) *84*(5), 1393-1397.
23. *Boukari F, Jourdan E, Fontas E, és mtsai.*: Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol.* (2015) *72*(1), 189-190.
24. *Li H, Colantonio S, Dawson A, és mtsai.*: Sunscreen application, safety, and sun protection: the evidence. *J Cutan Med Surg.* (2019); *23*, 357-369.
25. *Wnuk W, Michalska K, Krupa A, és mtsai.*: Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: is it really safe for children and pregnant women? *Adv Dermatol Allergol.* (2022) *1*, 26–33.
26. *Matta MK, Zusterzeel R, Pilli NR, és mtsai.*: Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* (2019) *321*(21), 2082-2091.
27. *Dang J, Reserva J, Tung-Hahn E, és mtsai.*: Sunscreen application technique amongst patients with a history of skin cancer. *Arch Dermatol Res.* (2020) *312*(10), 739-746.
28. *Robinson G, McMichael A, Wang SQ, és mtsai.*: Sunscreen and frontal fibrosing alopecia: a review. *J Am Acad Dermatol.* (2020) *82*, 723-728
29. *Neale RE, Khan SR, Lucas RM, és mtsai.*: The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *Br J Dermatol.* (2019) *181*(5), 907-915.
30. *Young AR, Narbutt J, Harrison GJ, és mtsai.*: Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *Br J Dermatol.* (2019) *181*(5), 1052-1062.
31. *Passeron T, Bouillon R, Callender V, és mtsai.*: Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* (2019) *181*(5), 916-931.
32. *Labille J, Slomberg D, Catalano R, és mtsai.*: Assessing UV filter inputs into beach waters during recreational activity: a field study of three French Mediterranean beaches from consumer survey to water analysis. *Sci Total Environ* (2020) *706*, 136010.
33. *Lebaron P.*: UV filters and their impact on marine life: state of the science, data gaps, and next steps. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) *36* (Suppl 6), 22-28.
34. *Narla S, Lim HW.*: Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact. *Photochem Photobiol Sci.* (2020) *19*, 66-70.
35. https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/CO-SING_Annex%20VI_v2.pdf
36. *Pantelic MN, Wong N, Kwa M, és mtsai.*: Ultraviolet filters in the United States and European Union: A review of safety and implications for the future of US sunscreens. *J Am Acad Dermatol.* (2023) *88*(3), 632-646.
37. *Sant'anna Addor FA, Barcaui CB, Gomes EE, és mtsai.*: Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. *An Bras Dermatol.* (2022) *97*(2), 204-222.

Érkezett: 2023.05.23.

Közlésre elfogadva: 2023.05.26.

Anorectalis régiót érintő STI fertőzések

Anorectal infections caused by sexually transmissible pathogens

RÓZSA ANNAMÁRIA DR.¹, BOGNÁR MÁTÉ DR.¹, KÖVESDI DOROTTYA DR.¹,
KONDOR ARIELLA EDINA DR.², MOEZZI MEHDI DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 20 éves férfi esetét ismertetik, akit házi-orvosa allergiás bőrtünetek gyanújával utalt klinikánkra. A beteg fél éve proctológiai kivizsgálás alatt állt krónikus, időszakosan vérző analis fissura miatt, amelyre lokálisan fájdalomcsillapító végbél kenőcsöt és hámosító gélt alkalmazott. Fizikális vizsgálat során testszerte maculopapulosus exanthemákat, talpakon beszűrt barnás papulákat, garatfalon gennycsorgást észleltünk. Differenciál-diagnosztikai szempontból *secunder syphilis*, *virusexanthema* és gyógyszerreakció merült fel. Az elévített szerológiai próbák reaktivitást mutattak, bőrtünetek hátterében *secunder syphilis* igazolódott, benzathin-penicillin kezelést a beteg megkapta. Nem gyógyuló analis fissura miatt medence MR vizsgálat készült, amely definitív fistula járatot nem mutatott ki. További nemi beteg szűrés során *anusból Neisseria gonorrhoeae* fertőzés igazolódott, az alkalmazott ceftriaxon terápiát követően a beteg anorectalis panaszai megszűntek. A kóresettel a szerzők az analis szexuális úton terjedő infekciókra hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:

anorectalis STI fertőzések – analis fissura – proctitis

SUMMARY

The authors present the case of a 20-year-old male patient, who was referred to their department by his family doctor with suspected drug allergy. He had several proctological examinations in the last half year, because of a chronic intermittently bleeding anal fissure, which has been treated with analgesic rectal cream and wound healing gel. During physical examination multiple maculopapular rash all over the body, infiltrated brownish papules on the soles and purulent discharge on the pharyngeal wall were detected.

Differential diagnosis included secondary syphilis, viral exanthema and drug eruption.

The syphilis serological tests confirmed the diagnosis of secondary syphilis. The patient received benzathine-penicillin treatment. Due to the non-healing anal fissure pelvic MR was performed, which did not reveal definitive fistula. Further STI screening tests showed *Neisseria gonorrhoeae* infection of the anus and after ceftriaxon administration the patient's anorectal symptoms healed. Our case emphasizes the importance of sexually transmitted co-infections.

Key words:

anorectal STI pathogens – anal fissure – proctitis

Bizonyos gasztointesztinális és anorectalis tünetek hátterében szexuális úton terjedő kórokozók által okozott fertőzések is állhatnak. A gyulladás különböző bélszakaszokat érinthet, így proctitis, proctocolitis és enteritis is kialakulhat, azonban gyakori lehet a tünetmentes infekció is. Leggyakoribb anorectalis patogének a *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT), *Treponema pallidum* (TP) és herpes simplex vírus (HSV). Az alábbiakban egy 20 éves MSM (men who have sex with men) férfi páciens esete kerül ismertetésre, akinél analis fissura és enyhe proctitis hátterében NG fertőzés igazolódott.

Esetismertetés

A 20 éves fiatal férfibeteg anamnézisében komolyabb belbetegség nem szerepel. 2023 januárjában háziorvosi beutalóval érkezett általános bőrgyógyászati szakrendelésre allergiás bőrreakció kivizsgálása céljából. Végbélrepedés miatt időszakosan helyileg glicerin-trinitrát tartalmú végbélkenőcsöt, valamint cink-hialuronát gélt használt több hónapon keresztül. Fizikális vizsgálattal testszerte lencsényi halvány erythemas maculopapulosus exanthemákat, talpakon barna papulákat, garatfalon gennycsorgást és kemény szájpardon fehér plakkot észleltünk (1., 2.



1. ábra

Háton halvány erythemas maculopapulosus exanthemák



2. ábra

Talpakon beszűrt barnás papulák



3. ábra

Kemény szájpadon fehér plakk

és 3. ábra). Börtünetek háttérben felmerült gyógyszerreakció, infektív eredet, valamint secunder syphilis lehetősége. Vírusserológiai vizsgálat történt, amely HBV, HCV és HIV irányában negatív eredményt adott. CMV, EBV, HSV-1 és 2 lezajlott fertőzést igazolt. Syphilis aspecifikus és specifikus tesztek reaktivitást mutattak: RPR: 1:32, TPHA: 1:10240, TP ELISA: pozitív. A klinikai kép és a pozitív szerológiai próbák alapján secunder syphilis diagnózist állítottuk fel, a páciens benzathin-penicillin kezelése és gondozásba vétele klinikánk STI szakambulanciáján megtörtént. Részletes anamnézis felvételkor fény derült rá, hogy a beteg MSM rizikó csoportba tartozik, 1 éve van állandó párkapcsolata, azonban kb. fél éve egyszeri védekezés nélküli alkalmi partnere volt. 2022 júliusától fájdalmas, időszakosan vérzéssel járó anális fissura miatt proctológiai kivizsgálás alatt állt. Hasi panasz, anális váladékozás, hasmenés és puffadás nem volt. Rectalis digitális vizsgálattal (RDV) kissé fokozottabb tónusú sphinctert véleményeztek, 6 óra irányában fájdalmas fissurát tapintottak. Anosccoppal az anus nyílásban kissé vörhenyesebb nyálkahártyát, rectoscoppal 12 cm-ig felvezetett magasságig fokozottan erezett nyálkahártyát észleltek, egyéb kóros nem volt látható. Lokálisan glicerín-trinitrát tartalmú végbélkenőcsöt és cink-hialuronát tartalmú gél használatát javasolták. Fenti terápia hatására a beteg panaszai nem szűntek, emiatt gyulladós bélbetegség, anális fistula kizárása céljából MR vizsgálat történt, amelyen definitív sipoly nem volt igazolható, kis mennyiségű kismedencei folyadékgyűjtést, mindkét oldalt inguinálisan, parailiacalisan és perirectalisan reaktív gyulladós nyirokcsomókat írtak le. További szűrővizsgálatokat végeztünk STI fertőzések irányában: vizelet mintából PCR-vizsgálattal NG, CT és Mycoplasma genitalium (MG) negatív eredményt adott, alacsony csíraszámú Ureaplasma urealyticum/parvum infekció igazolódott. Garatból CT és NG negatív, anusból CT negatív, azonban NG pozitivitást mutatott. A beteg anorectalis tüneteinek háttérben NG fertőzés igazolódott enyhe proctitisszel, 1g ceftriaxon i.m. kezelés hatására tünet- és panaszmentessé vált. Állandó partnernél syphilis reinfekciót mutattunk ki, CT és NG infekciót nem detektáltunk.

Megbeszélés

A perianális-anális régió egy rejtett lokalizációjú terület, emiatt gyakran elmarad a tájék fizikális vizsgálata. Testszerte jelentkező bortünetek esetén tekintsük meg a perianális régiót, ill. perianális-anális panaszok során a teljes kültakaró inspekciója is szükséges. Anális területen megjelenő főbb tünetek a viszketés, égés, váladékozás, vérzés, fájdalom és idegentest érzése, amelyeknek a háttérben számos dermatosis, proliferációval járó állapot és infekció is állhat. Az STI kórokozókról általánosságban elmondható, hogy érzékenyek a környezeti hatásokra, fertőtlenítőszerekre és kiszáradásra. A transzmisszió testnedvekkel, direkt bőr-bőr/nyálkahártya-nyálkahártya kontaktus útján történhet (1). A fertőződés így terjedhet genito-anális, oro-anális úton, kézzel-ujjak átvitelével, de szexuális segédeszközök használata is szerepet játszhat. Anális szexuális aktust széles körben heteroszexuálisok, de leginkább MSM férfiak és transznemű nők gyakorolják (2). Rizikó tényező a HIV pozitivitás, STI fertőzés, ill. condom nélküli receptív anális aktus az elmúlt 6 hónapban,

| Disztális proctitis | Proctocolitis | Enteritis |
|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| Neisseria gonorrhoeae | Shigella spp. | Giardia lamblia |
| Chlamydia trachomatis | Campylobacter spp. | Cryptosporidium spp. |
| D-K genotípus | Salmonella spp. | Microsporidia |
| L1-L3 genotípus (LGV) | Escherichia coli | Hepatitis A vírus |
| Treponema pallidum | Entamoeba histolytica | |
| Herpes simplex vírus | Cryptosporidium spp. | |
| Mycoplasma genitalium | Cytomegalovírus | |
| Traumás eredet | Intestinális spirochetosis | |

1. táblázat

A különböző bélszakaszok gyulladását kiváltó szexuális úton terjedő patogének (3)

traumával járó szex az elmúlt 3 hónapban – 4 hétben (számos partner, gruppen szex, cheszex, receptív „fisting”, közös szexuális segédeszközök) (3). Amennyiben MSM férfit nemi betegségek irányában szűrünk, rutinszerűen ki kell zárni a rectalis infekciókat is (4, 5).

Az anális régiót érintő STI fertőzések a jellegzetes tünetek mellett gyakran tünetmentesen zajlanak. Az infekció több bélszakaszt érinthet: proctitis, proctocolitis és enteritis is kialakulhat. Az 1. táblázat a különböző bélszakaszokat érintő gyulladást kiváltó szexuális úton terjedő kórokozókat foglalja össze (3).

Proctitis az anális csatorna és/vagy a rectum inflammióját jelenti. Akut proctitisnél az anusból mucopurulens váladékozás figyelhető meg, anorectalis vérzés, viszketés, rectalis teltségérzet, retentio, inkomplett székletürítés és tenesmus is társulhat hozzá. Enyhe és krónikus esetben nyákos székletürítés, székrekedés, inkomplett defecatio jellemző. Proctocolitis és enteritis esetén hasmenés, véres széklet, hasi fájdalom és hasi görcsök a vezető tünetek (3). Kivizsgálás során a rutinszerűen elvégzett RDV mellett anoscopos vizsgálattal jól láthatók a különböző nyálkahártya eltérések, tályog esetén a végbél 3D ultrahangos vizsgálata segítség. Proctitisnél anoscopally vizsgálva a rectum disztális 12-15 cm-es szakaszán mucopurulens váladékozás, nyálkahártya oedema, kontakt vérzés észlelhető, a mucosa normális érzetűsége eltűnik, lymphogranuloma venereum (LGV) és syphilis esetén ulceratiók vannak jelen (6, 7). A diagnózis felállításában a váladékból készített Gram-szerint festett kenet iránymutató, valamint mikrobiológiai tenyésztéssel, ill. PCR-vizsgálattal identifikálhatók a különböző STI patogének (1).

Rectalis gonorrhoea és CT D-K genotípusú fertőzés döntően tünetmentesen zajlik, emiatt fontos mindkét infekció szűrése 6 hónapon belüli receptív anális szexuális aktus esetén tüneteizegény állapotban is (8). Akut szakaszban jellemző a mucopurulens váladékozás, az anus nyílásában gyakran alakulnak ki nem gyógyuló fissurák, krónikus fázisban perianalis abscessus is létrejöhet (4. és 5. ábra). A klinikai kép alapján a két fertőzés nem különíthető el

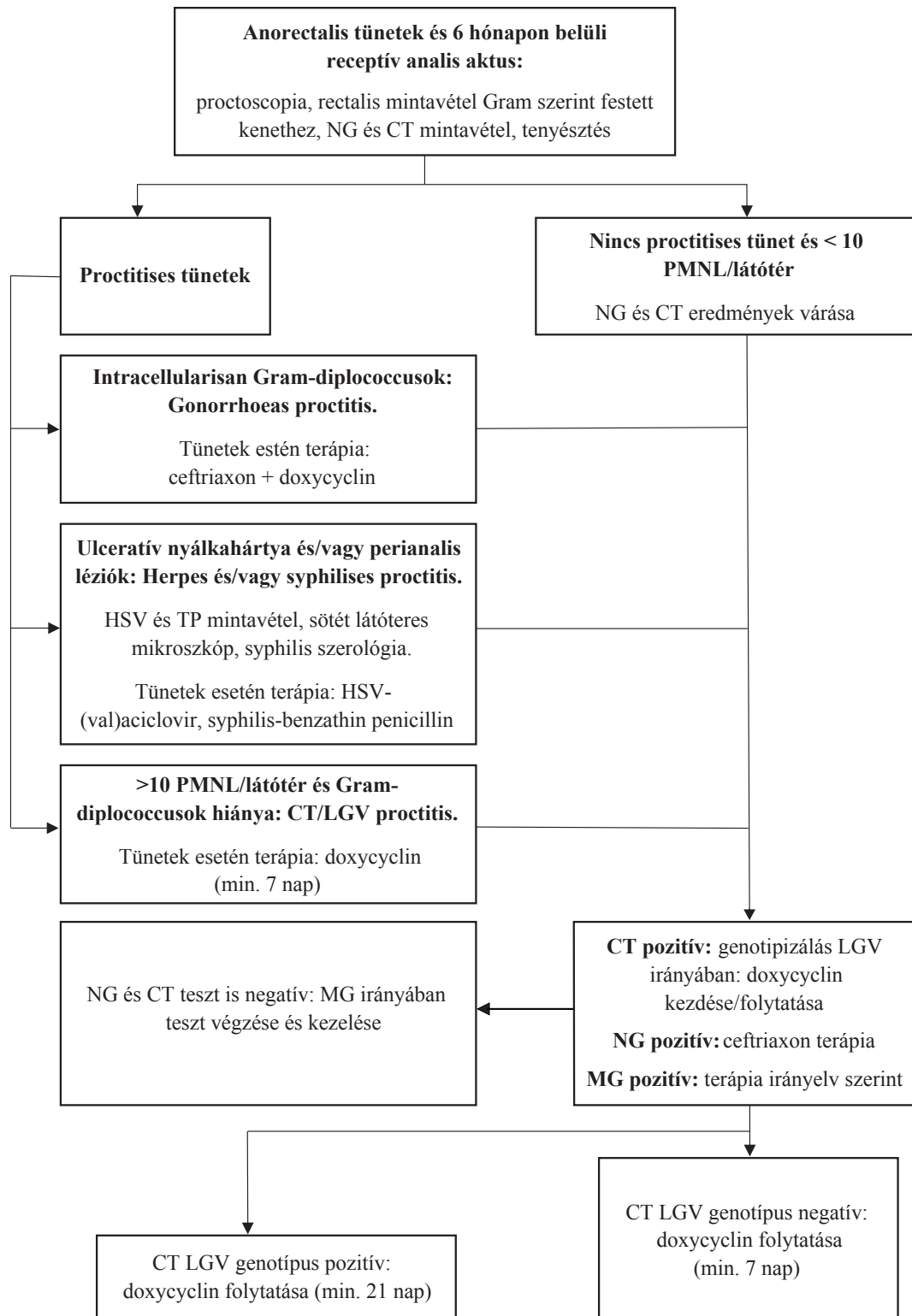
egymástól. Anoscoppal vizsgálva a nyálkahártya oedemás, vérbő, seropurulens váladékozás, ulceratiók észlelhetők, krónikus nem kezelt esetben fibrotikus szűkület alakulhat ki (1). Differenciál-diagnosztikai szempontból fontos ki-zárni Crohn-betegséget, irritábilis bél szindrómát, ill. nem hámosodó fissurák hátterében ételintolerancia is állhat (1).



4. ábra
Anális fissura



5. ábra
Perianalis tályog spontán genny ürüléssel



2. táblázat

2021-es európai irányelv kivizsgálási algoritmus a anorectalis tünetekkel járó betegek, ill. 6 hónapon belüli receptív analis aktus esetén (3)

Az anorectalis LGV általában tünetekkel járó infekció, de az esetek 25%-ában tünetmentes fertőzés is előfordulhat (9,10). CT L1-L3 genotípus okozza, jellemző a lymphogén terjedés. CT pozitívítás esetén genotipizálás

végzése indokolt LGV irányában. Gyakoriság a HIV-pozitív MSM populációban emelkedést mutat, de HIV-negatív egyéneknél is írtak le számos esetet (1). Híg, nyákos, véres székletürítés, nehezített defecatio, tenesmus, visszatérő



6. ábra

AIDS stádiumban crena ani területén kiterjedt HSV fertőzés



7. ábra

Gáttájékon és perianalisan condyloma acuminatum

hőemelkedés és láz lehetnek a tünetek (11). Anoscoppal vizsgálva gyulladt nyálkahártya, nagy mennyiségű purulens váladék, fibrotikus szűkület és tumorszerű képletek ábrázolódnak (1). A diagnózis felállítása előtt a páciens gyakran átesik teljes gastroenterológiai kivizsgáláson, akár sebészeti beavatkozáson is gyulladásoos bélbetegsége vagy tumorra gondolva.

Számos vizsgálat azt mutatta, hogy MG infekció és proctitis közt nincs összefüggés, emiatt nem javasolt rutinszerűen MG szűrése. Perzisztáló tünetek esetén egyéb gyakoribb kórokozók kizárása után (NG, CT, syphilis, HSV) végezzünk PCR-vizsgálatot MG irányában (12, 13).

Analisan elhelyezkedő körülírt fekély, felületes eróziók háttérben HSV fertőzés és syphilises primer affekció jön szóba. Anális syphilis elsősorban homoszexuális férfiakban, biszexuálisok közt, ill. HIV-pozitív populációban észleljük (1). Diagnózis felállításához szerológiai próba végzése, PCR-vizsgálat vagy szövettani vizsgálat szükséges. 2015 és 2018 közt Brightonban elvégzett kis esetszámú vizsgálat MSM férfiaknál tünetes proctitis háttérben magas arányban talált HSV, főleg HSV-1 fertőzést (14). A 6. ábrán AIDS stádiumban jelentkező kiterjedt HSV infekció látható.

Perianalisan megjelenő növedékek, nodusok háttérben HPV okozta condyloma acuminatum, valamint sekunder syphilises condyloma latum merül fel (7. ábra). Szerológiai próbák pozitivitása megerősíti a TP fertőzést.

A 2. táblázat a 2021-es európai irányelv kivizsgálási algoritmusát mutatja anorectalis tünetekkel járó betegek, ill. 6 hónapon belüli receptív analis aktus esetén (3).

Az anorectalis STI fertőzések proctitis tünetek mellett gyakran tünete szegényen zajlanak. Az eset kapcsán tanulságként megfogalmazható, hogy MSM populációban krónikus nem gyógyuló fissura esetén gondoljunk STI infekciókra is, amellett, hogy a gyulladásoos bélbetegségeket kizárjuk.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a cikkben felhasznált képanyagért a PTE KK Sebészeti Klinikának.

IRODALOM

1. Csatár É., Sárdy M.: Perianalis bőrbetegségek atlasza és kézikönyve. (2022), 24-35.
2. Tian L.H., Peterman T.A., Tao G. és mtsai.: Heterosexual anal sex activity in the year after an STD clinic visit. *Sex Transm Dis* (2008) 35, 905–909.
3. H.J.C. de Vries, A.V. Nori, H. Kiellberg Larsen és mtsai.: 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *J EADV*. (2021) 35(7), 1434-1443.
4. Mayer K.H.: Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. (2011) 53(3), 79–83.
5. de Vries H.J.: Sexually transmitted infections in men who have sex with men. *Clin Dermatol*. (2014) 32, 181–188.
6. Arnold C.A., Limketkai B.N., Illei P.B. és mtsai.: Syphilitic and lymphogranuloma venereum (LGV) proctocolitis: clues to a frequently missed diagnosis. *Am J Surg Pathol*. (2013) 37, 38–46.
7. de Vries H.J.C.: Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis*. (2019) 32, 43–50.
8. van Aar F., Kroone M.M., de Vries H.J. és mtsai.: Increasing trends of lymphogranuloma venereum among HIV-negative and asymptomatic men who have sex with men, the Netherlands, 2011 to 2017. *Euro Surveill*. (2011), 2020-2025.
9. de Vries H.J.C., de Barbeyrac B., de Vrieze N.H.N. és mtsai.: 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2019) 33, 1821–1828.
10. Saxon C., Hughes G., Ison C.: Asymptomatic lymphogranuloma venereum in men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. (2016) 22, 112–116.
11. Pallawela S.N., Sullivan A.K., Macdonald N. és mtsai.: Clinical predictors of rectal lymphogranuloma venereum infection: results from a multicentre case-control study in the U.K. *Sex Transm Infect*. (2014) 90, 269–274.
12. Read T.R.H., Murray G.L., Danielewski J.A. és mtsai.: Symptoms, sites, and significance of *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis*. (2019) 25, 719–727.
13. Bissessor M., Tabrizi S.N., Bradshaw C.S. és mtsai.: The contribution of *Mycoplasma genitalium* to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men. *Clin Microbiol Infect*. (2016) 22, 260–265.
14. Pinto-Sander N., Parkes L., Fitzpatrick C. és mtsai.: Symptomatic sexually transmitted proctitis in men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. (2019) 95, 471.

Érkezett: 2023.05.14.

Közlésre elfogadva: 2023.05.16.

A hidradenitis suppurativa ellátása a klinikai gyakorlatban a PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán 2013–2023. között

Management of hidradenitis suppurativa in the clinical routine between 2013–2023 in the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs

KÁDÁR ZSOLT DR., DURKOT PATRÍCIA DR., KOVÁCS L. ANDRÁS DR.,
NÉMETH CSONGOR DR., HORVÁTH ZSUZSANNA DR., KINYÓ ÁGNES DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) kezelésében az elmúlt 10 évben jelentős előrelépések történtek világszerte, így a PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán is. A bőrgyógyász és sebész kooperációjával működő hidradenitis szakrendelésen évente 100-120 beteg gondozása történik. Enyhébb esetekben lokális kezelés és deroofting műtéti technikával, súlyosabb esetekben biológiai terápiás készítményekkel és major sebészi megoldással történik a betegek ellátása. A szerzők tapasztalatai alapján elmondható, hogy a deroofting műtét tartós tünetmentességet eredményezhet az enyhébb esetekben, míg a széles exstirpationnal történő nagyobb műtétek akár a betegség végleges gyógyulását is eredményezhetik.

Kulcsszavak:

hidradenitis suppurativa – deroofting –
lebenyplasztika – biológiai terápia

SUMMARY

In the past 10 years, significant progress has been made in the treatment of hidradenitis suppurativa worldwide, including the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs. In our hidradenitis outpatient clinic, 100-120 patients a year have been treated in cooperation with dermatologist and surgeons. In mild cases topical treatment and deroofting technique is the first choice of therapy, in severe cases biological treatment and/or major surgical approaches are recommended. Based on the author's experiences, deroofting surgeries resulted in a long-lasting improvement in mild cases, while in severe hidradenitis, wide excision shows final resolution of the disease.

Key words:

hidradenitis suppurativa – deroofting –
flap surgery – biological treatment

A hidradenitis suppurativa (HS) kezelése évtizedeken át jelentős kihívást jelentett a gyakorló orvos számára, azonban mintegy 10 évvel ezelőtt a biológiai terápiák térhódításával a HS terápiájában is egy jelentős előrelépés következett be. Az adalimumab 2015-ös törzskönyvezése után a sokszor évekig kallódó betegek végre célzott, hatékony terápiában részesülhettek (1). Ennek hozományaként a 4 egyetemi centrumban, majd a további biológiai terápiás centrumokban is megjelentek a hidradenitis szakambulanciák. Mivel a HS kezelése a lokális, a szisztémás és a sebészi kezelés komplex összehangolására épül, a konzervatív terápia fejlődésével a betegek sebészi ellátása is előtérbe került, és a minor beavatkozásnak minősülő deroofting technikát is egyre több bőrgyógyász kollektívájában alkalmazza napjainkban is.

A HS sebészi kezelését több tényező határozza meg, ezek a betegség lokalizációja, mérete, a Hurley stádium, a beteg anamnézise, BMI (testtömeg index), korábbi műtéti és/vagy gyógyszeres kezelések, a műtét utáni várható funkcionális károsodás, a lézió eltávolítása utáni defektus körüli mobilizálható terület, valamint a beteg elvárásai. A sebészi kezeléseket lehet csak önmagában végezni, ilyen esetek a kiegészítő, kontraktúrák hegek eltávolítása, malignitás, vagy annak gyanúja és teresség esetén azonnali műtétként (1. ábra). Lehet gyógyszeres terápiával kombináltan végezni, mint a sipolyok és hegek eltávolítása Hurley II. stádiumban, preoperatív „neoadjuváns” kezelés major surgery előtt, mely során „down-staging”-et érhetünk el Hurley III. stádiumban és rezekábilissá válik a lézió, vagy posztoperatív adjuváns

Kezelési stratégia és sebészi indikáció különböző klinikai manifesztációk esetén

1. döntően gyógyszeres kezelés:

- csak gyulladáshoz elváltozás Hurley I. stádiumban, kiterjedt gyulladáshoz HS

2. döntően sebészi kezelés:

- kiégett HS hegekkel
- kontraktúrák hegek
- malignitás vagy annak gyanúja
- terhesség

3. Kombinált gyógyszeres és sebészi kezelés

- fennálló gyógyszeres kezelés + minor surgery sipoly/heg eltávolítására Hurley II. stádiumban
- preoperatív „neoadjuváns” kezelés major surgery előtt „down-staging” elérése céljából Hurley III. stádiumban
- postoperatív adjuváns kezelés major surgery után a relapsus megelőzésére Hurley III. stádiumban

1. ábra

Kezelési stratégia a konzervatív és sebészi kezelés kombinálására

kezelés major surgery után és így a relapsus esélyét csökkentjük Hurley III. stádiumban. A sebészi kezeléseket ezek alapján két csoportra oszthatjuk: minor vagy kis sebészi beavatkozások, mely magába foglalja az incíziót, a drainage-t és az onkotómiát, a kimetszést kis kiterjedésű lézió esetén primer sebzárással, és a deroofting technikát elektrokauterrel,

Minor surgery

- Incisio + drainage
- Kimetszés kis kiterjedésű lézió esetén, primer sebzárással
- Deroofting elektrokauterrel, másodlagos sebgyógyulással

Major surgery

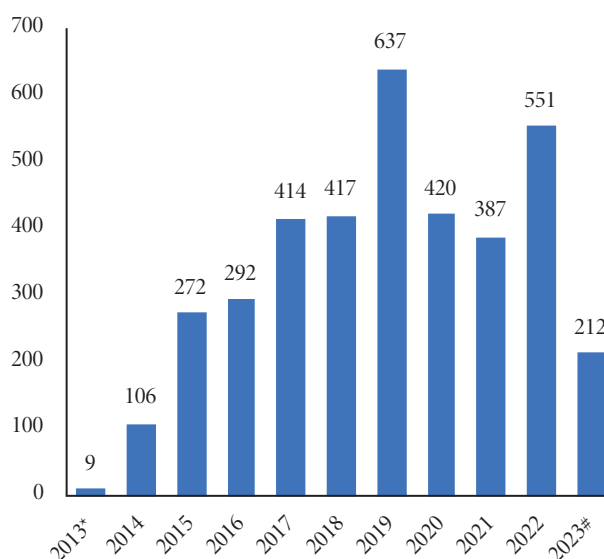
- STEEP-Skin Tissue Sparing Excision with Electrosurgical Peeling
- Radikális kimetszés +
 - primer sebzárással
 - seb nyitva kezelése és másodlagos sebgyógyulás
 - vákum-asszisztált sebzárással +/- bőrátültetés
 - rekonstrukció azonnali vagy késleltetett bőrátültetéssel
 - rekonstrukció lebonyolítással

2. ábra

Minor és major sebészi technikák HS-ben

és másodlagos sebgyógyulás alkalmazásával (2. ábra) (2). A másik csoport a major vagy nagy sebészi beavatkozások, ide tartozik STEEP technika -Skin Tissue Sparing Excision with Electrosurgical Peeling (3), és a radikális kimetszés, mely után lehet primer sebzárással, vagy a seb nyitva kezelése és másodlagos sebgyógyulás alkalmazása, vákum-asszisztált sebzárással bőrátültetéssel, rekonstrukció azonnali vagy késleltetett bőrátültetéssel, vagy lebonyolítással.

A PTE Bőr-, Nemikórtani Klinikán 2013-ban a HS-nek megfelelő BNO-kóddal még csak 3 beteg szerepelt a nyilvántartásban, mindhárman Hurley III. stádiumú, az alapbetegségük miatt rossz általános állapotú betegek voltak. Mivel a gyulladáshoz tünetek antibiotikum kezelésre nem javultak, illetve az egyik beteg esetében a HS-ből adódó súlyos anaemia miatt rendszeres transfúzióra volt szükség, a betegeknél több hónapos átfutással, indikáción túli kérelemmel, majd egyedi méltányossággal sikerült az adalimumab kezelést elindítani. A kezelés sikerességének köszönhetően egyre több HS beteg jelentkezett klinikánkon, rövid időn belül nagyszámú Hurley I. és II. stádiumú beteg került a látótérbe, akik azelőtt többnyire korrekt diagnózis nélkül kallódtak a sebészeti, nőgyógyászati vagy bőrgyógyászati rendeléseken, így az évek során a PTE Bőrklinikán ellátott betegek száma ugrásszerűen nőtt (3. ábra). A hidradenitissal kezelt betegek száma összesen 380 volt az elmúlt 10 évben. Az utóbbi 4-5 évben a pandémia ellenére is évente 100-120 beteg került ellátásra, és a konzervatív és sebészi ambuláns ellátások száma évi 400-600 körül volt. A betegek ellátását és gondozását az utóbbi 10 évben az esetek döntő többségében 1 bőrgyógyász és 1 sebész szakorvos végezte. A sebészi és a konzervatív kezelés összehangolása a komplexebb eseteknél mindig a beteg aktuális állapotának megfelelően történt (1. ábra) (4, 5).



3. ábra

A PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán ambuláns ellátás keretében megjelenő HS betegek száma éves bontásban 2013–2023. között (*2013.07.01 és 2013.12.31. közötti időszak; #2023.01.01. és 2023.04.30. közötti időszak)



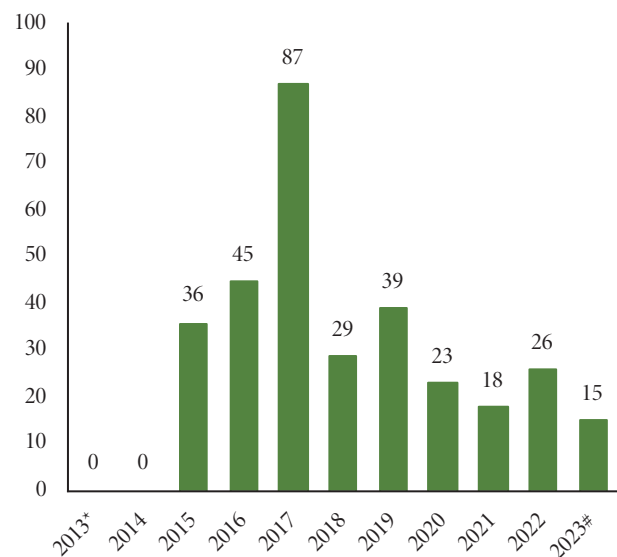
4. a, b ábra

a: Hurley II. stádiumú HS beteg műtét előtt és b: deroofing műtétet követően

A HS konzervatív ellátása során a Hurley I. stádiumban döntően lokális kezeléssel, antiszeptikum és lokális antibiotikum (clindamycin) alkalmazásán alapul (4, 5, 6), melyet akut fellángolás esetén kúraszerűen adott *per os* antibiotikummal (többnyire clindamycin) egészítettünk ki. Az erre a stádiumra jellemző szoliter léziók műtéti megoldása ambulánsan történik. Incíziót, drainaget, vagy onkotómiát általában csak sürgősséggel, aktív gyulladásos klinikai tünetek fennállása esetén végeztünk. Ilyen jellegű beavatkozások kis számban történtek, mivel a visszamaradó kóros hegek és a kiújulás magas aránya miatt a betegek számára nem előnyös megoldás. A deroofing technikát elektromos késsel, akár helyi érzéstelenítésben vagy kiterjedt léziók esetén tumescens érzéstelenítésben is elvégezhetjük, mely során a sipolyjáratokat, nodusokat gombos szonda segítségével feltérképezzük, megnyitjuk, a lehető legtöbb gyulladásos, heges szövetet az elektrokauter hurok fejével eltávolítjuk, majd a sebet nyitva kezeljük és az szekunder módon gyógyul (7). A sebalap gyorsabb sarjadásához legtöbbször alginát kötszert alkalmaztunk. A betegség kiújulása ezen technikák mellett jóval alacsonyabb, mint az incízió esetében, és a *per secundam* gyógyulás ellenére is esztétikailag kielégítő eredmény születik (4. a, b ábra). A jól megválasztott indikáció esetében nagyon jó gyógyulást érhetünk el, ilyen a Hurley I. és II. stádiumban lévő kis méretű, néhány cm-es, nem gyulladt, heges, kisebb sipoly járatokat tartalmazó, nodosus, mélyre nem terjedő HS, mely akár több régióban is lehet, és a beavatkozás több ülésben végezhető el. Az első deroofing műtét 2015-ben történt a PTE Bőrklinikán, majd a beavatkozás rövid idő alatt népszerűvé vált a betegek körében is, hiszen osztályos befekvés, altatásos műtét nélkül, viszonylag gyors, 2-3 hetes teljes felépülési idővel hosszú időre tünetmentessé váltak. 2013-2023. között 102 betegnél 318 esetben történt deroofing műtét (5. ábra), ez az összes HS beteg 26,8 %-át jelentette (102/380). A műtétek jóval nagyobb száma amiatt van, hogy egy betegnél több régió minor sebészeti megoldása történt, illetve 1-1 nagyobb terü-

letet érintő elváltozás esetében több lépcsőben végeztük a beavatkozást.

Hurley I-II. stádiumban ritkábban történik primér sebészeti kimetszés. Ennek feltétele, hogy a lézió teljes egészében, az éppen eltávolítható legyen és feszülésmentesen lehessen zárni a sebet, különben a recidíva aránya magas. Amennyiben még a lézió kiterjedése nem túl nagy és eltávolítható, de nem garantált, hogy az excisio az éppen történt, vagy kisebb gyulladásos jelek fennállnak, végezhető szituálós sebzés is, mely esetében a varratsor csak lazán egyezteteti a seb széleket. A seb így lassabban gyógyul, azonban az esetlegesen kialakuló váladék, vagy gyulladásos tünet jól kezelhető, de még-



5. ábra

A klinikánkon deroofing műtéten átesett betegek száma éves bontásban 2013. és 2023. között (*2013.07.01 és 2013.12.31. közötti időszak; #2023.01.01. és 2023.04.30. közötti időszak)

sem kapunk széles, másodlagosan, lassan gyógyuló heget. Ezen beavatkozások esetében szintén jól megválasztott indikációnál a recidiva aránya alacsonyan tartható.

A súlyosabb stádiumú betegeknel Hurley II-ben konzervatív szisztémás kezelésként klindamicin-rifampicin kombináció jön szóba (4, 5, 8), azonban mind Hurley II-ben és III-ban is a biológiai terápiás kezelés vált egyre elterjedtebbé, részben a klindamicin-rifampicin gyakori gasztrointesztinális mellékhatásai miatt. A TNF α -gátlók közül az adalimumab az egyetlen törzskönyvezett gyógyszer, a dózisa HS-ben heti 40 mg injekció a pikkelysömörben alkalmazott kétheti 40 mg-hoz képest (9). Az IL-17 gátló secukinumab adása egyedi méltányossággal lehetséges jelenleg. A kezdeti vizsgálatok jó terápiás eredményről számoltak be a psoriasisban már bevált négyhetente adott 300 mg-os dózis mellett is, azonban az újabb klinikai vizsgálatok eredményei már emelt dózis, tehát kéthetente 300 mg alkalmazását javasolják HS-ben.

A PTE Bőrklínikán jelenleg 40 HS beteg részesül biológiai kezelésben, 31 páciens kap TNF α -gátló adalimumab kezelést, 9-en pedig IL-17 inhibitor secukinumabot (1. táblázat). A biológiai terápiát kapó betegek átlagéletkora 40,8 év, a férfi:nő arány 1:1. A betegek életkora a betegségük kezdetekor 28,03 év volt, az átlag BMI 32,8. Ezen kívül korábban 26 beteg részesült TNF α -gátló kezelésben, az ő esetükben 2 beteg a kezelés mellett tartósan tünetmentessé vált, és az injekció abbahagyását követően is tartósan az maradt, míg egy betegnél a gyulladáscsökkentő kezelést követően sikeres műtétet követően nem maradtak érintett területek. 5 betegnél még a generikum adása során észleltünk ineffektivitást, további 5 betegnél a bioszimilerré való váltást követően erősödtek fel újra a gyulladással tünetek, emiatt a TNF α -kezelést elhagytuk. A hatáscsökkenés HS-ben bioszimilerré való váltást követően egyre több munkacsoport által publikált adatokban jelenik meg, és a mi tapasztalataink is egybevágóak ezzel (10, 11). A hatáscsökkenés mellett nagyobb arányban jelentek meg adverz reakciók is, ezért 3 betegnél ezen mellékhatások miatt kellett leállítani az adalimumab kezelést. 1 esetben anafilaxiás reakció, 1 esetben neutrofil eccrin hidradenitis és kiterjedt suppuráló granulomatosus tünetek, valamint 1 esetben TNF α -gátló indukálta lupus alakult ki. Kontraindikáció 2 beteg esetében malignitás kialakulását jelentette, mindkét esetben pulmonalis laphám carcinoma alakult ki, az ő esetükben a biológiai kezelés és a tumor kialakulása között nem merült fel összefüggés. 8 beteg esetében költözés, tartós külföldi kimittartózkodás miatt szakadt meg a kezelés. A 9 secukinumab terápiát kapó beteg mindegyike kapott korábban TNF α -gátló kezelést, melyet ineffektivitás vagy mellékhatás miatt kellett leváltani. Ők a pikkelysömör protokollhoz képest emelt dózisban, kéthetente 300 mg injekciót kapnak jelenleg, a legújabb irodalmi közléseknek megfelelően (12). 4 további beteg, aki korábban kapott már TNF α -gátló kezelést, és ineffektivitás miatt IL-17 gátlásra váltottunk, ismét adalimumab kezelést kap, mivel a bioszimilert hatásosabbnak érezték a secukinumabhoz képest. 1 beteg a TNF α -gátló kezelést követően IL-1 gátló kezelésben részesült, de a nem megfelelő gyulladásgátló hatás miatt az ő esetében is visszatértünk az adalimumab terápiára. A biológiai terápiában részesülő betegek tehát az összes HS beteg 15%-át teszik ki (57/380).

A HS esetében a műtét beavatkozás szükségességét meghatározza a betegség súlyossága és a hegesedés mértéke. Minél nagyobb mértékű a hegesedés, annál nagyobb a valószínűsége, hogy gyulladáscsökkentő kezeléssel csak részleges eredményt tudunk elérni, és a végleges gyógyulást a sebészeti megoldás fogja jelenteni. A major sebészeti technikák közül a STEEP (skin-tissue-saving excision with electrosurgical peeling) technika, a bőrszövetkimélő excízió elektrosebészeti hámlasztással lényegében a deroofting és a széles, radikális excízió közötti átmenetet jelenti (2. ábra) (3). A lézió szukcesszív tangencionális kimetszése történik a csomók, sipolyok mentén, amíg a hámmal bélelt sinusok alját elérjük és azt is eltávolítjuk, ezáltal több ép és egészséges szövet megmarad, majd innen másodlagosan gyógyul a seb. Itt a recidiva aránya már jóval kisebb. A legjobb gyógyulási esélyt, a legkisebb recidiva arányt egyértelműen a radikális, széles sebészeti kimetszés adja, ahol a léziót szélesen és mélyen az ép szövetekben haladva vezetett metesszéssel távolítjuk el. Természetesen ezen esetekben a leg-

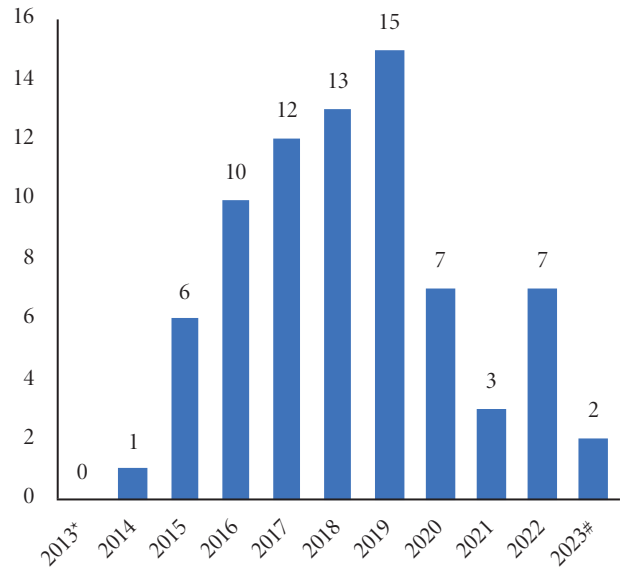
| Biológiai terápia | Jelenleg kapja | Korábban kapta | Hatás-talanság | Bioszimi-llerre váltás után hatás-csökkenés | Mellék-hatás* | Tünet-mentes lett | Kontra-indikáció | Egyéb ok |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|---|---------------|-------------------|------------------|----------|
| TNF α gátló (heti 40 mg) | 31 | 26 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 8 |
| IL-17 gátló (kéthetente 300 mg) | 9 | 4 | 4 | — | — | — | — | — |
| IL-1 gátló (napi 100 mg) | — | 1 | 1 | — | — | — | — | — |

1. táblázat

A PTE Bőrklínikán biológiai terápiában részesülő betegek.

*Mellékhatás: 1 anafilaxiás reakció, 1 neutrofil eccrin hidradenitis és kiterjedt granulomatosus tünetek, valamint 1 TNF α -gátló indukálta lupus. Kontraindikáció 2 beteg esetében pulmonalis laphám carcinoma alakult ki.

nehezebb a sebészi helyreállítás is, ahol funkcionális és esztétikai szempontokat is figyelembe kell venni. A radikális kimetszések utáni defektusok általában nagyok, primér, vagy szituáló sebzés sokszor már nem végezhető, s ilyen esetekben jön szóba a másodlagos sebgyógyulás alkalmazása, vákuum-asszisztált sebzés, mellyel a sebgyógyulási időszak jelentősen csökkenhet, a bőrátültetés és a lebenyes rekonstrukció (2. ábra). A bőrátültetés során részvastag, Mesh graftokat alkalmazunk, melyekkel nagy és kevésbé jó vérellátású defektusokat tudunk fedni. A vákuum-asszisztált sebzés nagyon jól alkalmazható ezen betegségek sebészi kezelésében, a radikális kimetszés után alkalmazva gyorsabban feltelődik, sarjad és gyógyulásnak indul a defektus, majd erre a sebalapra végezzük el a bőrátültetést, és a bőrtranszplantátumra visszahelyezzük a vákuumot, ezzel a graft megtapadását segítjük. A teljes sebgyógyulási időszak rövidebb, kisebb a várható hegesezés, a beteg könnyebben mobilizálható, esztétikailag és funkcionálisan megfelelőbb hegeket kapunk. A lebenyes rekonstrukciók közül a leggyakrabban alkalmazottak a lokális fasciocutan lebenyek, melyek a defektus közeléből vett lebenyek, és a fascia jobb sebgyógyulást biztosít. A musculocutan lebenyek alkalmazása során az izom maga egy biológiai *debridmentet* is ad és hosszútávon nagyon jó esztétikai és funkcionális eredményt nyújt, ugyanakkor alkalmazhatóságának a lebeny mérete, lokalizációja, a betegség kiterjedése szab határt. A PTE Bőrklínikán 2013–2023. között 49 beteg esetében 76 alkalommal történt ITN-ben műtéti beavatkozás, összesen 83 régió operációja. Major sebészeti beavatkozásra így a HS betegek 12,9 %-ában került sor (49/380). A műtétek száma évről évre nőtt a pandémiát megelőző időszakig (6. ábra). A műtétek több mint fele az axillaris régióban történt. Az excisio elsődleges zárással, illetve másodlagos sebgyógyulással mind a hónalji, mind a lágyékhajlati régióban gyakran alkalmazott technika volt, a *per secundam* gyógyulás a glutealis régióban is eredményes technikának bizonyult (2. táblázat). Az exstirpatiot követően vákuum-asszisztált felsarjasztást, majd a bőrtranszplantátummal való fedést első-



6. ábra

A PTE Bőrklínikán ITN-ban történő HS műtétek száma éves bontásban (*2013.07.01 és 2013.12.31. közötti időszak; #2023.01.01. és 2023.04.30. közötti időszak)

sorban a hónalji és glutealis régióban alkalmaztuk, a fasciocutan lebennyel való fedés pedig az axillaris érintettségénél volt jól kivitelezhető sebészi megoldás (7. ábra). A műtétet követően 35 beteg esetében az adott régióban teljes gyógyulás következett be (71,4%), 14 esetben a gyulladt szövetek részleges eltávolítása volt csak lehetséges. Ez utóbbi betegcsoportból 11-en jelenleg is biológia terápiát kapnak a maradványtünetek miatt posztoperatív adjuváns kezelésként (22,4%).

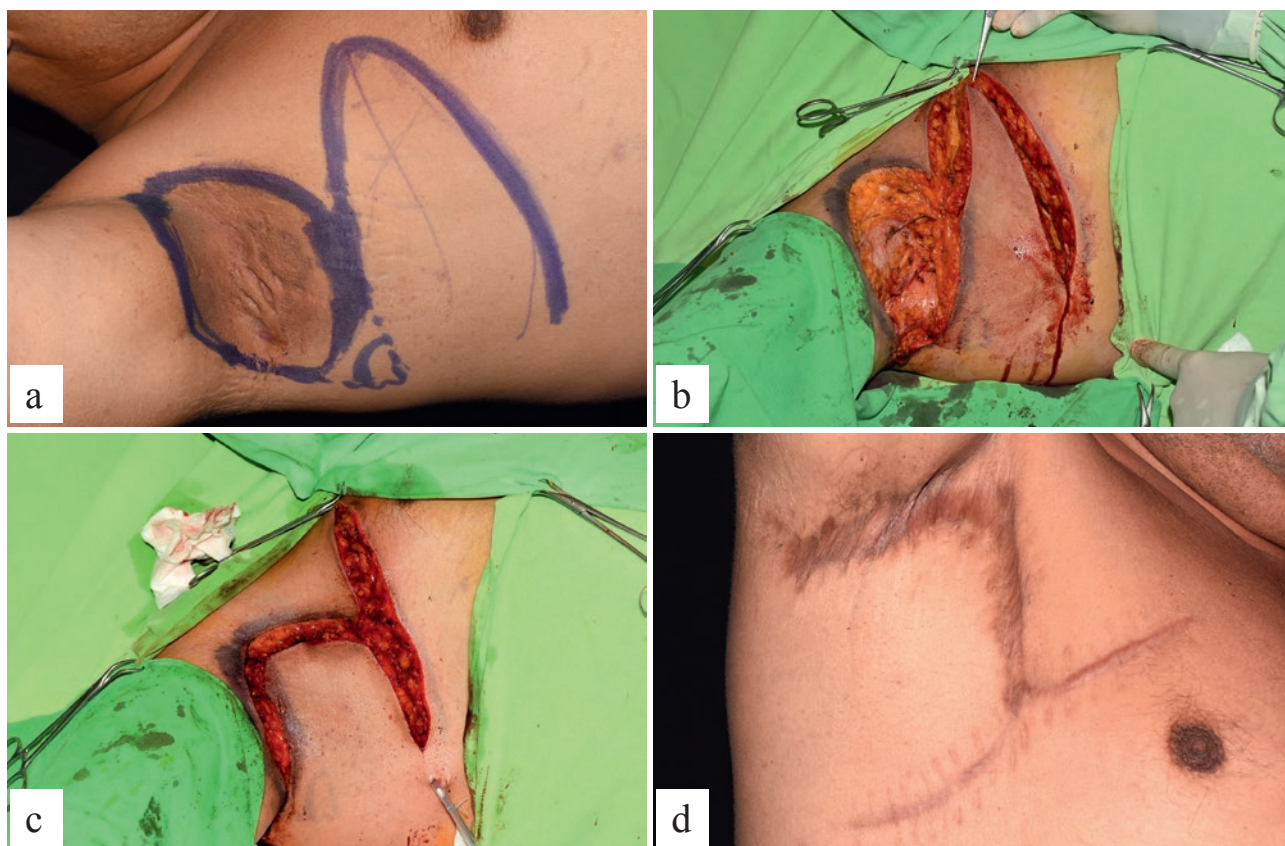
Összefoglalás

Összességében elmondható, hogy klinikánkon az utóbbi 10 évben jelentős szemléletváltozás és előrelépés kö-

| Műtétek | Exstirpatio és per primam zárás | Exstirpatio és per secundam zárás | Exstirpatio és fasciocutan lebeny | Exstirpatio és fedés bőrtranszpl. | Exstirpatio, VAC és fedés bőrtranszpl. | STEER és de-roofing technika | Össz. |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|-------|
| Axilla | 8 | 10 | 16 | | 6 | 3 | 43 |
| Inguinalis/scrotalis/perinealis | 4 | 11 | | 1 | | 2 | 18 |
| Glutealis | 1 | 8 | 1 | | 7 | | 17 |
| Sacrum | | 1 | | | 1 | | 2 |
| Inframammaris | 2 | | | | | | 2 |
| Sinus pilonidalis | | 1 | | | | | 1 |
| Összesen | 15 | 31 | 17 | 1 | 14 | 5 | 83 |

2. táblázat

A 2013–2023. között történt HS műtétek eloszlása a műtéti technika alapján. VAC: vákuum-asszisztált zárás



7. a, b, c, d ábra

Exstirpatio és fasciocutan lebennyel való fedés egy Hurley III. stádiumú beteg jobb axillájában

vetkezett be a HS kezelésében, bár ez a trend általánosnak mondható a hazai bőrgyógyászati intézetekben. A különböző major sebészeti beavatkozások mellett a Hurley I-II. stádiumban rutinszerűen alkalmazott deroofing technika nagy segítséget jelent az enyhébb formákban, ahol jelenleg jobban beszűkültek a konzervatív terápiais lehetőségek. A kialakított hidradenitis szakrendelés, mely bőrgyógyász és sebész szakorvos szoros együttműködésével működik, személyre szabott terápiais tervet tud felmutatni a betegek számára, és napjainkban évente 100-120 betegnek nyújt segítséget, a 10 évvel ezelőtti 3 beteggel szemben.

IRODALOM

1. Kimball AB, Kerdel F, Adams D és mtsai.: Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* (2012) 157(12), 846-855.
2. <http://www.hidradenitis.eu/hidradenitis-chirurgisch-deroofing.html>
3. Blok JL, Spoo JR, Leeman FW és mtsai.: Skin-Tissuesparing Excision with Electrosurgical Peeling (STEEP): a surgical treatment option for severe hidradenitis suppurativa Hurley stage II/III. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(2), 379-382.
4. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E és mtsai.: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord.* (2016) 17(3), 343-351.
5. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L és mtsai.: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(4), 619-644.
6. Clemmensen OJ.: Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* (1983) 22, 325–328.
7. van der Zee HH, Prens EP, Boer J.: Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 63(3), 475-480.
8. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE és mtsai.: Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology.* (2009) 219, 148–154.
9. Sotiriou E, Goussi C, Lallas A és mtsai.: A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol.* (2012) 11(5 Suppl), 15-20.
10. Grau-Pérez M, Rodríguez-Aguilar L, Roustán G és mtsai.: Drug survival of adalimumab biosimilar vs adalimumab originator in hidradenitis suppurativa: Can equivalence be assumed? A retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) 37(5), e678-e680.
11. Kirsten N, Ohm F, Gehrda K és mtsai.: Switching from Adalimumab Originator to Biosimilar in Patients with Hidradenitis Suppurativa Results in Losses of Response-Data from the German HS Registry HSBest. Life (Basel). (2022) 12(10), 1518.
12. Kimball A, Jemec GBE, Alavi A és mtsai.: Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet.* (2023) 401, 747-761.

Érkezett: 2023.05.23.

Közlésre elfogadva: 2023.05.25.

Pszichoterápiás módszerek alkalmazhatósága a bőrgyógyászati gyakorlatban

Application of psychotherapy in dermatological practice

SZLÁVICZ ESZTER DR.¹, MAJOR JUTTA^{1,2}, BANC SÓK TAMÁS DR.¹, FERENCZ
ZSUZSANNA¹, TAKÁCS HILDA DR.³, OSVÁTH PÉTER DR.³, GYULAI ROLLAND DR.¹
PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹
PTE ÁOK Magatartástudományi Intézet²
PTE ÁOK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika³

ÖSSZEFOGLALÁS

A pszichodermatológia határterület a bőrgyógyászat és a mentális egészséggel foglalkozó tudományok között. Jól ismert jelenség, hogy a pszichoszociális stressz bizonyos bőrbetegségek fellángolását okozhatja, illetve a bőr állapotában, a külső megjelenésben bekövetkező változások visszahatnak a pszichés működésekre is. Mindemellett ismertek olyan pszichiátriai megbetegedések, amelyekre elsősorban bőrtünetek hívják fel a figyelmet. A leírtakból következik, hogy a bőrbetegségek kiegészítő terápiájában relevanciája lehet a különböző pszichoterápiás módszereknek, illetve a bőr vizsgálata pszichés kórképek felismerésében is kulcsfontosságú lehet. A közleményben a szerzők szeretnék röviden ismertetni a pszichodermatológia körébe tartozó megbetegedéseket és azokat a pszichoterápiás intervenciókat, amelyeknek létjogosultsága lehet a bőrbetegek kezelése során is.

Kulcsszavak:

**pszichodermatológia – krónikus
bőrbetegségek – pszichoszomatika –
pszichoterápia**

SUMMARY

Psychodermatology represents a frontier between dermatology and mental health-related sciences. It is well established that psychosocial stress may exacerbate the symptoms of dermatological disorders, and alterations due to different skin conditions may also affect mental health. A category of psychological disorders is characterized by prominent skin symptoms. Based on these facts, it is evident that psychotherapeutic intervention might be relevant in the treatment of skin lesions and the observation of skin symptoms facilitate the diagnosis of an underlying psychiatric disorder. In this article, we review psychodermatological disorders and psychotherapeutic interventions implicated in the treatment of certain skin conditions.

Key words:

**psychodermatology – chronic skin disorders
– psychosomatic disorders – psychotherapy**

A pszichodermatológia sajátos metszete a bőrgyógyászatnak és a mentális egészséggel foglalkozó tudományoknak (1). Figyelemfelkeltő, hogy a bőrgyógyászati ellátásban részesülők kb. 30-40%-ának van pszichés kísérő megbetegedése, illetve a bőrbetegek közel 85%-a meghatározónak véli a pszichológiai komponenszt a betegsége kialakulásában (2, 3). A pszichodermatológia területe a következő kérdésköröket öleli fel: a pszichoszociális tényezők szerepét a bőrbetegségek kialakulásában, a bőrgyógyászati kórképek által kiváltott pszichés problémákat, valamint a pszichiátriai betegségeket kísérő bőrmanifesztációkat (3). Ennek megfelelően a pszichodermatológiai

kórképeket három fő csoportba osztályozzák (1. táblázat). Az ún. pszichofiziológiai betegségek közé azok a kórképek sorolódnak, ahol a stressz a betegség triggereként merül fel, a tünetek megjelenését vagy fellángolását okozhatja. Klasszikus példaként említik a pikkelysömört, a faggyúmirigy betegségeket (acne, rosacea, seborrhoeás dermatitisz), a krónikus urticariát illetve az atópiás dermatitist (1). Az utóbbival kapcsolatban kiemelendő, hogy a pszichoszomatika területén úttörő munkásságot végző Franz Alexander a hét klasszikus pszichoszomatikus kórkép között említi, olyan betegségekkel egyetemben, mint a magasvérnyomás, asztma, rheumatoid arthritisz, pajzsmi-

| Osztályozás | Háttér | Példák |
|---|--|--------------------------|
| Pszichofiziológiai bőrbetegségek | stressz/mentális zavarok a bőrbetegség háttérében | pikkelysömör |
| | | atópiás dermatitisz |
| | | acne |
| | | seborrhoeás dermatitisz |
| | | hydradenitis suppurativa |
| | | krónikus urticaria |
| Bőrbetegséghez társuló pszichés tünetek | stressz/mentális zavarok a bőrbetegség következtében | alopécia |
| | | vitiligo |
| | | ekcémás betegségek |
| | | pikkelysömör |
| Pszichiátriai kórképhez társuló bőrtünetek | bőrtünetek szekunderen, pszichopatológiai háttérrel | testdyszmorfiás-zavar |
| | | trichotillománia |
| | | „skin picking” |
| | | fakticiózus tünetek |
| | | téveszmés parazitózis |

1. táblázat

Pszichodermatológiai betegségek osztályozása (Jafferany és Franca, ADV, 2016)

rigy túlműködés, gyomor- és nyombélfekély vagy a colitis ulcerosa (4).

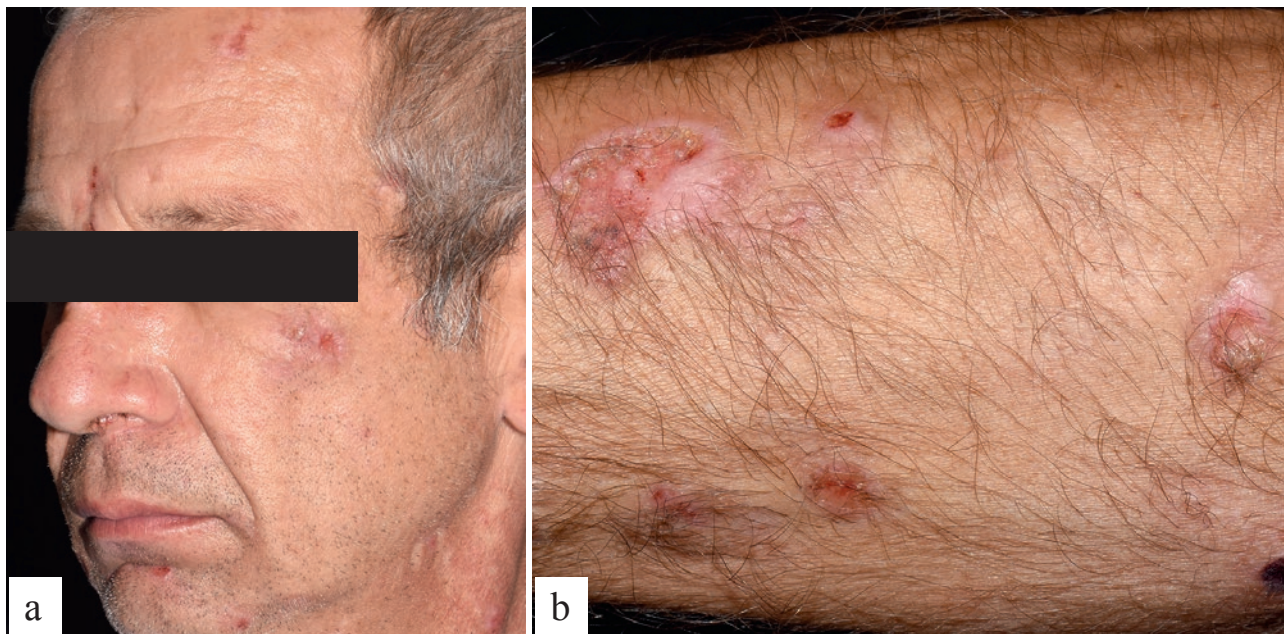
A következő csoportba azokat a kórképeket klasszifikálják, ahol a bőrbetegség következményeként jelennek meg mentális zavarok, és a pszichés tünetek mértéke felülmúlhatja a szomatikus betegség súlyosságát. Példaként a vitiligot vagy az alopecia areatát említi az irodalom, ugyanakkor a pikkelysömör és az ekcémás jellegű betegségek besorolhatóak ide is (1). Jól látható tehát, hogy nem lehet éles határt vonni az osztályozásban, az első két csoport szervesen összekapcsolódik. Bizonyos bőrbetegségek esetén tehát a stressz közreműködik a kórkép fellángolásában, a tünetek felerősödése ugyanakkor rontja a beteg életminőségét, kihatással van a mentális egészségre is. A modern pszichoszomatikus koncepcióban is már a cirkuláris, egymásra visszaható folyamatokat hangsúlyoznak (4).

Az utolsó csoport azonban lényegi különbséget mutat az előző két kategóriával szemben: a bőrtünetek háttérében valójában nem bőrbetegség, hanem pszichiátriai kórkép húzódik (1). Változatos formában manifesztálódnak, szokatlan elrendeződésű, bizarr, geometrikus alakzatokat mutató hámiányok, illetve a bőr bevezései is kialakulhatnak. Figyelemfelkeltő az is, ha monomorf alakzatot öltenek vagy különböző sebgyógyulási fázisban észleljük az elváltozásokat (5, 6). Általában a beteg által jól elérhető testfelszínen jelennek meg (a jobb vagy balkezességtől függő oldalkülönbséggel), letakarva pedig gyors javulást mutathatnak (5, 7) (1. ábra). A bőrtünetek háttérében személyiségzavar, szkizofrénia-spektrum zavar vagy kényszeres, testre irányuló repetitív magatartásformák is

lehetnek (5, 6). Szintén jellegzetes tünetek jelenhetnek meg addikciók esetén: a szerhasználat módjától (intravénás alkalmazás; szubkután beadás- „skin popping”) függően sebképződés indulhat meg, amelyhez felülfertőződés és hegeképződés társul (7, 8) (2. ábra). A „puffy hand” szindróma az intravénás szerhasználatot kísérő jellegzetes tünet, amelynek patomechanizmusában a vénás és limfatikus károsodáson kívül infektív valamint toxikus komponens is felmerül (9). A kábítószeres különböző összetevőinek hatására pedig acneiform léziók, bőrviszketés vagy akár vasculitis, nekrozis képződhet. A szerhasználatot kísérő legyengült általános állapot kapcsán nem ritkák a bőr- és légyszervi infekciók illetve a virális infekciók (hepatitis, HIV) (5, 7, 8). Bizonyos pszichiátriai elváltozások esetén viszont a bőrtünetek kifejezetten jellegtelenebbek, mindössze excoriációk észlelhetőek, ahogy azt az Ekbom-tünet esetében tapasztalhatjuk. Szembeötlőek viszont a beteg által hangoztatott megfertőződéssel kapcsolatos téveszmék, a taktilis hallucináció jelei ill. az ún. „matchbox sign”: a beteg a rovarnak vélt partikulumokat apró dobozkákba, gyűfáskatulyákba gyűjti (5, 6).

A pszichoterápia definíciója, pszichoterápiás irányzatok és intervenciók lehetőségei

A továbbiakban röviden összefoglaljuk a pszichoterápiával kapcsolatos tudásanyag cikkünk szempontjából is releváns információit. Pszichoterápiának nevezzük azt a speciális, professzionális segítő kapcsolatot, amely pszichés problémák enyhítését vagy megoldását tűzi ki célul.



1. a, b ábra

„Skin picking” következtében kialakuló bőrtünetek 58 éves férfibeteg esetében. A léziók a beteg által jól elérhető testfelszíneken, az arcon és a felső végtagon helyezkednek el, a magatartásban saját részét elismeri

A terápia a szakmailag képzett pszichoterapeuta és a páciens együttműködésén alapul, amelynek kereteit az ún. terápiás szerződésben rögzítik (4, 10, 11).

A pszichoterápia gyökerei a régmúlta visszatekintenek, az áttörés mégis a XIX-XX. század fordulójára datálódik. A pszichoanalízis térnyerését közvetlenül megelőzően a francia hipnózis irányzat keltette fel a figyelmet, amely tudományos-orvosi szempontból közelítette meg a pszichés elváltozások kezelését (4). Jean-Martin Charcot úgy vélte, hogy a bénulásokban, beszédzavarban szenvedő hisztériás betegeknél ugyanazon agyközpontok gátlódhatnak, amelyek a neurológiai kórképekben károsodnak (11). Az igazi áttörést azonban a Sigmund Freud nevéhez kötődő pszichoanalízis hozta el, amely új elméletet alkotott meg a személyiségfejlődésre vonatkozóan, illetve meghatározta a szokványos orvos-beteg kapcsolattól eltérő

terápiás helyzetet is. Freud a tudattalan konfliktusok betegségképző funkcióját emelte ki, és a gyógyuláshoz ezek átdolgozását tartotta szükségesnek. Freud korszakalkotó munkássága mellett hangsúlyoznunk kell a Budapesti Iskola szerepét: Ferenczi Sándorral az élen hazánk a pszichoanalízis egyik fellegrájának számított a XX. század elején (10, 11). A további fontos irányzatok között találjuk a viselkedés-lélektant és Carl Rogers humanisztikus pszichológia irányzatát (10). Az említett pszichoterápiás iskolák számos módszer kibontakozását segítették elő, ezek közül ma Magyarországon szakmai elfogadottság alapján kb. 15 módszer van jelen. A pszichoterápiás kezelés alapformája szerint beszélhetünk egyéni, pár és csoportterápiákról, de a kezelésben résztvevők életkora alapján is történhet a csoportosítás (4, 11).

A módszerspecifikus terápiák mellett létjogosultsága lehet egyéb pszichoterápiás intervencióknak is, amelyek szintjeit az alábbiak szerint különíthetjük el. *Pszichoterápiás szemlélet* alatt azt értjük, ha elfogadjuk annak tényét, hogy bizonyos betegségekhez lelki tényezők is hozzájárulhatnak. A *pszichoterápiás beállítódás* már tartalmaz olyan kapcsolati elemeket, mint a beteghez való odafordulás, az elfogadásra való készség. Lényegében a Rogers-i alapelveken (elfogadás, empátia, kongruencia) alapuló hozzáállást értünk alatta. Amennyiben több találkozás során jellemzővé válik ez a kapcsolati forma, akkor már *pszichoterápiás megközelítésről* beszélünk. Az utóbbi két szint megjelenhet az általános orvosi gyakorlatban, jellemzőit tekintve mégis távol áll a specifikus pszichoterápiától. Alapvető elemnek számít viszont a beteggel történő kapcsolatfelvételben, a betegséget kísérő bizonytalanság és kiszolgáltatottság érzés enyhítésében, illetve a kölcsönös bizalom kiépítésében (4).

Az eddigi beavatkozásoktól már lényegesen elkülönül és mentális betegségek terén jártas szakember (pszichiá-



2. ábra

Inguinális kábítószerhasználathoz köthető besüppedt, livid heg

ter, klinikai szakpszichológus, pszichoterapeuta) jelenlétét feltételezi a *pszichoterápiás jellegű kapcsolat*. Ez már túlmutat az orvos-beteg kapcsolat sajátságain, azonban még nem éri el a szakpszichoterápia szintjét: átvezető, pszichoterápiára felkészítő szerepe van ill. egy meglévő terápia mellett kiegészítő funkcióval bírhat. Legfontosabb formái a pszichoterápiás tanácsadás, betegvezetés és a szupportív terápia, illetve ide tartozik még a páciensek utókövetése és a krízis intervenció is. A pszichoterápiás jellegű kapcsolat felett elhelyezkedő, egyben legmagasabb szint a *szakpszichoterápia*, amelyet tehát módszerspecifikusan képzett szakember vezet, a közös munka feltételeit pedig terápiás szerződésben rögzítik (4, 11).

A bőr és az idegrendszer kapcsolata, pszichoszomatikus alapismeretek

Bőrünket sűrűn átszövik az idegrendszeri struktúrák, olyannyira, hogy gyakorlatilag valamennyi bőrt alkotó sejttípus kontaktusba lép neuronokkal (12). Az idegsejteken kívül a Merkel- és Langerhans sejtek, valamint a keratinocyták és a melanocyták is képesek neuromediátorok termelésére. A legfontosabb anyagok között megtaláljuk a neurokinineket, az opioid peptideket, a substance P-t, CGRP-t és az ACTH-t, valamint olyan jól ismert neurotranszmittereket, mint a hisztamin, noradrenalin illetve a szerotonin. Ezek az ingerületátvivők hatással vannak az immunrendszer működésére is, például a substance P és a CGRP gátolják az antigén prezentációt. Emellett az immunrendszer sejtjei maguk is képesek neuromediátorokat termelni. A perifériás útvonalak a hipotalamusz-hipofizismellékvese kéreg tengellyel (továbbiakban HPA tengely) illetve a noradrenerg locus coeruleussal lépnek interakcióba (12,13). Mindezek megmagyarázhatják a krónikus bőrbetegségek és a mentális tünetek összefüggését. Hogy még komplexebbé váljon a kép, a bőrünk rezidens flórája, a mikrobiom összetétele szintén módosíthatja a bőrben zajló immunológiai és neuronális folyamatokat, hasonló példát láthatunk a bél és idegrendszer kapcsolatában. A „bél-agy tengely” mellett a bőr és az agy hasonló összefüggése is egyre nyilvánvalóbb, ennek függvényében további érdekesség, hogy számos bőrbetegség társul a gyomor-bélrendszer problémáival (pl. gyulladásos bélbetegségek kapcsolata pikkelysömörrel, erythema nodosummal, pyoderma gangrenosummal) (5, 14, 15).

Pszichoszomatikusnak nevezzük azokat a kórképeket, ahol a betegség kifejlődésében és további szakaszaiban szerepet játszanak pszichoszociális tényezők. Lényegében valamennyi krónikus lefolyású megbetegedésben jelen vannak pszichés komponensek. A pszichoszomatikus betegségeket alapvetően két oldalról közelítették meg, a pszichofiziológiai teória az anatómiai és élettani eredményeket használja fel elsősorban, előfutárának Pavlov és Cannon vizsgálatai tekinthetők. A pszichodinamikus irányvonal viszont pszichológiai mechanizmusokon alapul, szorosan kötődik a pszichoanalitikus szemlélethez (4). A XIX-XX. század fordulóján a konverziós tünetekkel, hisztériás zavarral küzdő páciensek esetén az elfojtott

agresszív és szexuális impulzusok kóroki szerepét hangsúlyozták (4, 10). Lényegében a tudattalan konfliktusok betegségeképítő funkcióját emeli ki a hazánkban Amerikába emigrált Franz Alexander pszichoszomatikus modellje is, de ő már elkülönítette egymástól a konverziós zavart és az ún. szervneurózisokat, amelyek pszichés eredetű, vegetatív diszfunkcióval járó kórképeknek felelnek meg (16) Érdekesség, hogy a pszichoanalitikus egyike, a francia Didier Anzieu kiemelt figyelmet szentel a bőrfelszínnek az én-fejlődésben, a testhatárok és a tudattalan testkép kialakulásában (17).

Áttörést jelentett a már említett Ferenczi Sándor, és Bálint Mihály munkássága, akik a korai traumatizációt a pszichoszomatikus sérülékenység katalizátorának tartják. A pszichoszomatikus medicina Bálint Mihálynak köszönhetően bontakozott ki, aki felismerte az orvos személyiségének szerepét a terápia folyamatában („orvos-gyógyyszer” koncepció) illetve a nevéhez köthető a betegellátással kapcsolatos esetmegbeszélő csoportok, az ún. Bálint-csoportok életre hívása is. Alapvetéseit „Az orvos, a betege és a betegség” című írásában összegzi (18). A pszichoszomatikus medicina másik fontos, magyar származású alakja Selye János (Hans Selye), aki a pszichofiziológiai irányzatot tekintve alkotott maradandót. A stressz válasszal kapcsolatos kutatásaival szerzett világhírnevet, mégis úgy fogalmazott, a stressz nem az ő felfedezése, csak „feltette a térképre”. Elmélete alapján a negatív és pozitív eseményeknek is lehet stresszképző szerepe, az előbbieket distressznek, míg az utóbbit eustressznek nevezte el (19).

A pszichoszomatikus megbetegedések (így a krónikus bőrbetegségek) pszichoterápiájában az alábbiakat szükséges megfontolnunk. A betegeknél előfordulhat olyan korai traumatizáció, amelyet a verbális nyelv kialakulása, valamint a hippokampális memória rendszer érése előtt szenvednek el. Ezek az emlékek az egyén számára nem férhetők hozzá, sosem válnak tudatossá. Mindennek az idegrendszeri funkciókban, stresszregulációban is lehet vetülete (4, 20). A kortárs szakemberek közül Arthur Frank összegzi, hogy a szomatikus problémák esetén az érzések nem érhetők el a verbális nyelv segítségével. Ehhez kapcsolódóan reszomatizációnak nevezzük azt a jelenséget, amikor a pszichés működésekben regresszió következik be, méghozzá a korai gyermekkori testi reakciók és cselekvések szintjére (17).

A pszichoszomatikus betegségekből az érzelmszabályozás zavarai is tetten érhetők. Korábban az alexithymia nevű pszichológiai fogalmat hozták összefüggésbe a pszichoszomatikus megbetegedések kialakulásával, amelyet úgy fordíthatunk magyarra, hogy „nincs szó az érzelmekről”. Egy olyan állapotot definiál, amely során zavart szenved az érzelmek azonosítása, megélése és kifejezése. Nemiah és Sifneos leírása az alexithymiáról provokatív koncepciónak számított, mivel a pszichoszomatikus tünetek hátterében kiüresedettséget, érzelmihiányt feltételez. Ez szemben áll az analitikusok elfojtásokkal kapcsolatos teóriájával, amelyben az érzelmek jelen vannak, de az elhárító mechanizmusok „megfőkezik” őket (16). Az alexithymia ugyan kísérheti a pszichoszomatikus betegségeket,

de megléte nem szükségszerű, inkább az érzelemszabályozás általánosabb problémáit figyelhetjük meg. Ugyanakkor pikkelysömörös betegek vonatkozásában leírásra került, hogy nagyobb arányban érintettek az alexythymia által (21, 22). A specifikus, betegségre hajlamosító személyiségtípusok meglétét is megkérdőjelezték az utóbbi években (23).

A leirtakból adódik, hogy a verbális, analitikus-jellegű pszichoterápia kevésbé jó eszköz a pszichoszomatikus betegségek terápiájában, esetlegesen élethelyzeti nehézségek és a betegségtől kevésbé függő, körülírt konfliktusok esetén alkalmazható. Kézenfekvőbb lehet azoknak a metódusoknak az alkalmazása, amelyek relaxációt vagy valamiféle fizikai aktivitást alkalmaznak ill. a szavakban kifejezett tartalmaknál ősbibb képi nyelvre építkeznek. A legtöbb módszerben közös nevező a módosult tudatállapot alkalmazása (24).

Pszichoterápiás módszerek a krónikus (bőr) betegségek terápiájában

A Johannes Heinrich Schultz nevéhez köthető autogén tréning az egyik legsokrétűbb relaxációs módszer, amelynek leírása 1932-ben jelent meg. Elveiből számos egyéb módszer is merít, önállóan illetve más eljárásokkal kombinálva is alkalmazható. Gyakorlatai között megtaláljuk a végtagok elnehezdedését és átmelegedését, a szívdobogás és a légzésritmus követését. A hasúri, valamint a fej-nyaki terület vérellátásához is kapcsolódik gyakorlat. További, pszichoszomatikus betegségek terápiájában felhasználható módszer a Jacobson-féle progresszív relaxáció, mely az egyes izomcsoportok megfeszítésén majd ellazításán alapul. Az eljárások között megemlítendő még a célzott szervtréning, ill. a biofeed-back is (4, 11).

Szimbólumterápia alatt a relaxált állapotban, képekkel végzett munkát értjük. A képi nyelv, a szimbólumok tulajdonképpen felfoghatóak egy olyan csomagként, amelyek sűrítve tartalmazzák a páciens élményvilágát, az egyes életeseményekhez kötődő érzelmeket. A szimbólumok használata révén hozzáférhetővé válhatnak a nehezen verbalizálható tudati tartalmak, amelyben az érzelmek felidézésének lehet kulcsfontosságú szerepe (4). A relaxációs-szimbólum terápiás módszerek egyike a *katathym-imaginatív pszichoterápia (KIP)*, amelyet Hanscarl Leuner dolgozott ki (4, 25). A mélylélektani módszer során különböző hívóképeket alkalmaznak relaxált állapotban (pl. rét, erdőszél, hegy), a pszichoterápiás munkafolyamatban a beteget érzelmeinek megfigyelésére, leírására ösztönözve. A hívóképeket három csoportba soroljuk, léteznek alap- közép- és felsőfokú szimbólumok is. Míg az alapfokú képek esetén az elv inkább a beteg kísérése, támogatása, a középfokú képeknél lehetőség nyílik a konfrontációra (25). A pszichoszomatikus betegségek esetén kifejezetten jól alkalmazható középfokú szimbólum a testben történő vándorlás imaginációja. A módszer megvalósulhat önállóan vagy integratív (többfajta módszert egyesítő) pszichoterápia részeként. Szintén relaxáción és imagináción alapul az onkológiai betegek ellátásában al-

kalmazott *Simonton tréning*. A módszer alkalmazása során megnyugtató környezetben, relaxált állapotban folyik a terápia, amelyet a daganatos beteg nehézségeit szimbolizáló képekkel végeznek (4).

A módosult tudatállapottal történő módszerek között ki kell emelnünk a *hipnózist*, melynek megítélése az elmúlt évtizedek során jelentős átalakuláson ment keresztül: megvetett, okkultnak ítélt eljárásból tudományosan megalapozott módszerré vált. Messmer magnetikus tana szolgált alapul, majd a XIX-XX. században francia neurológus szakemberek kezdték el ismét alkalmazni a módszert hisztériás betegeknél. A legnagyobb nevet Charcot szerezte a területen, ő azonban még kórosnak tartotta a hipnabilitást. A Nancy-i iskola (Liébeault, Bernheim) ezzel szemben haladóbb elveket vallott, a hipnózist már nem tartotta patológias folyamatnak (4, 11, 26). A következő évtizedek során egyre inkább megismerték a hipnózis mögött meghúzódó disszociatív és idegéletani folyamatokat, olyan neves szakemberek munkássága során, mint a Stanford Egyetemen dolgozó Ernest Hilgaard. A hipnabilitást ma már nem az akaratgyengeség jelének tartják, hanem a figyelem fókuszálásának készségét látják mögötte. Hipnózis folyamán a szuggesztiók hatására fókuszálódik a figyelem, szinkronizálódnak az agyi folyamatok, amely kihatással van a neuroimmun szabályozási folyamatokra is (4, 11). A hipnózis kutatásban áttörést jelentett, amikor felfedezték, nemcsak relaxált állapotban indukálható: Bányai Éva korszakalkotó felismerése az aktív, éber hipnózis leírása (27). A hipnoterápiás eljárásokat három csoportba osztályozhatjuk: a pszichodinamikus, belátásra építő eljárás; a következő csoport a tünetorientált, viselkedésterápiás (hipnobeaviorális) megközelítés, valamint léteznek speciális módszerek is. Az utóbbiak közül Milton H. Erickson indirekt hipnózisa emelendő ki, mely direkt szuggesztiók alkalmazása nélkül teremti meg a módosult tudatállapotot. A hipnózis jól alkalmazható fájdalomcsillapításra, ill. krónikus bőrbetegségekben, köztük atópiás dermatitisz kiegészítő terápiájában is sikeresen használták (24, 28).

A relaxációs- és szimbólumterápiás módszerek mellett a kognitív viselkedésterápia elemei lehetnek segítségünkre a krónikus bőrbetegséggel élők pszichés támogatásában. A kognitív viselkedésterápia központi tana, hogy a körülmények beteg általi megélése az, ami kóros irányban változik. A terápia feladata a kognitív torzítások felismerése, a pácienssel együttműködve részletes terápiás terv kerül kidolgozásra nehézségek leküzdéséről. A fellángolások megelőzésében is alkalmazható, illetve a betegséghez való viszonyulás is formálódhat a viselkedésterápiának köszönhetően (4, 30).

A kognitív viselkedésterápiából levezethető, ugyanakkor már integratív módszerek számít a „mindfulness” (tudatos jelenlét). A módszer kiegészítő terápiája lehet a krónikus bőrbetegségeknek, valamint a daganatos kórképeknek (31, 32). Szoros rokonságot mutat a keleti meditációs technikákkal, lényege a beteg belső állapotának tudatosítása, megfigyelése, elfogadása az önészlelés serkentése. Az elfogadás azonban nem jelent passzív beletrődést a tünetek meglétébe, inkább a szemlélet válto-

zásáról szól. Az ismételt gyakorlatok során a betegek megtanulják felismerni testi működéseiket, ugyanakkor bizonyos távolságot is tudnak tartani a kellemetlen testi szenzációktól (30).

Intervenciós lehetőségek pszichiátriai megbetegedés gyanúja esetén

A következő betegségek ellátásában közös nevező, hogy pszichiáter szakorvos bevonása szükséges, tekintve, hogy farmakoterápiát vagy intézményi ellátást igényelnek. A fejezet elején szeretnénk megemlíteni az artefakt dermatitisz (dermatitis artefacta) nomenklaturáját érintő vitákat. Azokat bőrtüneteket illetik ezzel a megnevezéssel, amelyeket a beteg önmagának okoz. A cselekmény lehet tudatos, de közvetlenül nem függ össze előny vagy nyereség megszerzésével. Bőrgyógyászati szempontból diagnózisuk egyéb kórképek kizárásán alapul, például a pyoderma gangrenosumot és egyéb sebképződéssel járó folyamatokat utánozhatja a klinikai kép (33-36). A pszichiátriai betegségek közül az irodalom leginkább az ún. fakticiózus zavarokkal hozza összefüggésbe, ugyanakkor számos esetben tágabb értelemben használják a kifejezést, valamennyi önsértés következtében kialakuló bőrtünetet artefaktként említene. A pszichiátriai kórképek közül még a kényszeres- és kapcsolódó zavarok, szerfüggőségek, borderline személyiségzavar illetve a realitásteresztelés károsodásával járó pszichózisok járhatnak önsértéssel (36). Az európai pszichodermatológiai a szervezet, az EsDaP (European Society for Dermatology and Psychiatry) 2013-ban közleményben foglalt állást az önsértéshez köthető bőrtünetek kapcsán. Az artefakt dermatitisz megnevezést például nem javasolják, mivel alapvetően nem gyulladásozó kórképekről van szó. Emellett fontosnak tartják elkülöníteni a pszichopatológiai háttérük miatt a fakticiózus zavarhoz társuló bőrtüneteket („factitious disorders in dermatology”) és a kényszeres kórképeket („skin picking and related skin damaging syndromes”) (2. táblázat). Alapvető különbség abból adódik, hogy az előző csoport esetén rejtett vagy tagadott magatartás húzódik a háttérben. Az EsDaP a klasszifikációba beilleszti még a közvetlen előnyszerzés céljából okozott, színlelt tüneteket,

illetve azokat a testmódosító beavatkozásokat (tetoválás, testékszer), amelyek szintén teljesen tudatosak (37). A tetoválások vizsgálata különösen izgalmas területnek számít, egyes társadalmakban rituális, beavató szerepe van a tetoválás készítésének, egy adott csoporthoz való elköteleződést fejezhet ki. Ugyanakkor patológiás megnyilvánulások is lehetnek, a testkép zavarával, addiktív magatartásformákkal és személyiségzavarral is szövődhetnek, így a tetoválásoknak figyelemfelkeltő szerepük lehet pszichiátriai kórképek irányában (37, 43) (3. ábra). A továbbiakban néhány pszichiátriai betegségcsoportot szeretnénk kiemelni, amely a bőrgyógyászati gyakorlatban is találkozhatunk.

A kényszeres- és kapcsolódó zavarok klasszifikációja jelentős változáson ment keresztül a pszichiátriai megbetegedések osztályozására szolgáló DSM-5-ben (6, 33). Olyan megbetegedéseket találhatók itt meg, ahol kényszereselekvés (kompulzió) révén próbálja meg elhárítani a beteg az általa vélt súlyos következményeket. A kényszer-gondolatok (obszessziók) irrealitásával általában tisztában van az érintett személy, mégsem képesek meggátolni a kompulzió elvégzését. A kórképek másik részében inkább az impulzivitás, a készletések feletti uralom elvesztése a domináns (10, 38). Az új diagnosztikus rendszer kiemelten foglalkozik bőrgyógyászati illetve esztétikai ellátásban észlelhető kórképekkel, köztük a trichotillomániával, bőrkapirgálással („skin picking”) illetve a testdiszmorfiás zavarral (4. ábra). A betegség belátás révén tovább osztályozhatóak jó, rossz és hiányzó betegségbelátással jellemezhető kórformákra (39, 40). Számos esetben gyermek és serdülőkorban jelentkeznek, amelyek kritikus életszakasznak számítanak a testkép kialakulása szempontjából, ezért fontos a mihamarabbi felismerés, illetve az időben elkezdett terápia. Komorbiditásként evészavarok jelentkezhetnek. A megszilárdult kényszeres tünetek kezelése nehézkes, a testdiszmorfofóbiás zavart magas szuicid ráta is jellemzi (40). A szerotonin visszavételre ható potens, de nem szelektív clomipramin ill. az SSRI/SNRI-ok magasabb dózisban történő alkalmazása jön szóba, mint farmakoterápia. A pszichoterápiás módszerek közül a kognitív- és viselkedésterápia eszköztára bizonyult a leghatékonyabbnak a tünetek enyhítésében, köztük az inger-

| Rejtett vagy tagadott magatartás | | Beteg által elismert/automatikus magatartás | | |
|----------------------------------|---|---|--|--|
| indítékkal | direkt indíték nélkül | „skin picking” és kapcsolódó zavarok | testmódosítás | |
| színlelés | fakticiózus bőrtünetek Münchausen szindróma Münchausen by proxy | kompulzív | impulzív | tattoo piercing esztétikai beavatkozások és azok komplikációi |
| | | acne excoirée trichotillománia onychophagia | vágások skarifikációk égések ütések | |

2. táblázat

A beteg által saját magának okozott, önsértéshez köthető léziók klasszifikációja Gieler és munkatársai nyomán (ADV, 2013). Az osztályozás a pszichopatológiai háttér alapján elkülöníteni a fakticiózus bőrtüneteket és a kényszeres zavarokhoz társuló elváltozásokat. Az osztályozás tartalmazza még a tudatos színlelést illetve a testmódosító beavatkozásokat is, amelyek társadalmilag elfogadottak lehetnek



3. ábra

Tetoválások és a bal combon a tattoo-t övező skarifikációk borderline személyiségzavarral küzdő nőbetegnél. A kórkép jellemzői az instabilitás, impulzivitás, kötődési zavarok, ürességérzet illetve ennek kapcsán a kockázatos magatartásformák keresése. A borderline betegek önsértéseket végeznek illetve szexuális kapcsolataikban is rizikósabban viselkednek, így az STD ellátásban is találkozhatunk a személyiségzavarral



4. ábra

Trichotillomániához kapcsolódó hajvesztés serdülőben

expozíció illetve kényszerválasz modulálása (megelőzés, forszírozás, túlceremonizálás, gondolatstop) (11, 30).

Addikciók esetén a szer adminisztrációjához társuló illetve a kábítószer összetevőkkel összefüggő börtünetek segíthetik a magatartás felismerését (6-8). A függőségek kezelése hosszú és összetett folyamat, speciális intézményi háttérrel igényel és kiemelt szerepe van a terápiás közösségeknek. Számos, a függőségek kezelésében alkalmazott módszer kognitív- és viselkedésterápiás intervenciókon alapszik, de analitikus-jellegű módszerek is szóba jöhetnek. Szerfüggőségeknél szubsztitúciós terápia alkalmazása is felmerül. Sajnálatos tendencia, hogy egyre inkább tér hódít a dizájner drogok alkalmazása, melyek kiszámíthatatlan hatásaikkal kihívást jelentenek az addiktológiai ellátásban (4, 11).

A személyiségzavarok közül leggyakrabban a borderline személyiségzavarban láthatunk önsértésből fakadó börtüneteket (36). A borderline betegeknek impulzivitásukból, kockázatkereső temperamentumukból adódóan rizikós a szexuális magatartása, így a nemibeteg ellátásban is találkozhatunk ezzel a kórképpel. Étkezési zavarokkal is gyakran társulnak (10). A személyiségzavarok (különösen a borderline személyiségzavar) terápiája igazi kihívás pszichoterápiás szempontból és speciális képzettséget igényel, személyiségzavarra adaptált módszerek alkalmazásával. Ezek egyike az ún. mentalizáció alapú terápia, amely a borderline betegek azon problémáját hivatott

helyreállítani, hogy önmaguk és mások viselkedését értelmezzék (4, 11, 42).

Az ún. fakticiózus zavarokban betegségeket imitáló elváltozásokkal találkozhatunk. A cselekmények szándékosan történnek, azonban a beteg által általában nem kontrollálhatóak. A Münchhausen szindrómában a fakticiózus tünetek mellett kóros hazudozás, a terápia hirtelen megszakítása és gyakori orvosváltás fordulhat elő (10, 36, 37). Amennyiben a tünetek okozása egy másik személyre vonatkozik (gyermek vagy a beteg által ápolts személy) fakticiózus zavar by proxy az elnevezése. Ennek a körképnek a gondozása szintén kihívást jelent, amelynek fontos elemei a pszichoedukáció, direkt konfrontáció helyett az óvatos és empátikus megközelítés alkalmazása (10, 36).

Végül a bőrgyógyászati praxisban észleljük az Ekbom tünetet, mely egyaránt társulhat szkizofrénia-spektrum betegséghez vagy organikus agyi károsodáshoz. Percepciózavarok (taktilis hallucinációk) illetve téveszmék (megfertőződöttség) jellemzik, a realitás észlelésének károsodásával járó pszichózisok közé sorolandó, az ún. paranoid zavarok egyike (10, 36). Amennyiben első alkalommal jelentkezik a betegnél, részletes kivizsgálás szükséges, mivel központi idegrendszeri eltérés, malignitás is magyarázhatja a tünetek kifejlődését. A körképre jellemző rendkívül rossz betegségbeállítás nehezíti meg az ellátását. A betegekkel folytatott kommunikációban alapvető, hogy ne utasítsuk el a beteg magyarázatait a tünetek kialakulásáról, mivel így bizalmatlanná, akár violenssé is válhat a kezelőorvossal szemben. Ugyanakkor ne is validáljuk a vélekedéseket, mert ezzel a téveszme megszilárdulását okozhatjuk (44). A legfontosabb teendők a kapcsolat kiépítése a beteggel, szociális hálójának felmérése illetve kapcsolatfelvétel az alapellátást végző személlyel, óvatos edukáció a beteg által észlelt tünetekkel kapcsolatban. Sajnos még a legközelítőbb hozzátállás mellett is vannak olyan betegek, akik elzárkóznak a pszichiátriai vizittől. Ilyenkor még megkísérelhető, hogy a betegség okozta szenvedésre irányítsuk a figyelmét, és erre alapozva javasoljuk meg a pszichiátriai vizsgálatot. Ekbom tünet esetén ugyanakkor minden esetben történjen pszichiátriai referálás. A kezelést tekintve farmakoterápia bevezetése jön szóba, a legfontosabb neuroleptikumok a körkép terápiájában a riszperidon, olanzapin és a kvetiapin (44, 45). Bár a pszichózisok terápiájában első helyen áll a farmakoterápia, mindazonáltal pszichoterápiás intervenciók is alkalmazandóak, amelyek egyaránt segítik a beteg reintegrációját illetve a kognitív és szociális funkciók javítását (4).

Összefoglalás

Hazánkban formálódik a pszichoterápiás jellegű és a szakpszichoterápiás ellátás a bőrgyógyászati fekvőbeteg osztályokon és a járóbeteg ellátásban is. A betegek számára jelentős segítséget nyújthat a betegszervezetekhez való csatlakozás, az önszolgáltató csoportok tagjai facilitálhatják a betegséggel való megküzdés folyamatát. Mindig tartsuk szem előtt, hogy a bőrbetegség esetén létjogosultsága lehet pszichoterápiás ellátásnak is, illetve

fontos felismerni azokat a jeleket, amelyek pszichiátriai megbetegedésre utalnak. A krónikus bőrbetegségek esetén követendő példának tartjuk az életminőség bizonyos időközönként történő monitorozását, amely egyúttal ráirányítja a figyelmet a betegek mentális egészségére is. Az elfogadó, empátikus attitűd és a megfelelő kommunikációs stratégia használata különösen fontos a stigmatizációtól, mások általi megítéléstől küzdő bőrbetegség esetén, de az STD ellátásban is kiemelt szerepe van ennek a megközelítésnek.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítése a Nemzeti Tehetség Program 2021 Nemzeti Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíj keretében valósult meg.

IRODALOM

1. Jafferany M., Franca K.: Psychodermatology: Basics Concepts. Acta Derm Venereol. (2016) 96 (217), 35-7.
2. Marshall C., Taylor R. and Bewley A.: Psychodermatology in Clinical Practice: Main Principles. Acta Derm Venereol. (2016) Suppl 217, 30–34.
3. Roberts J. E., Smith A. M., Wilkerson A. H. és mtsai.: Psychodermatology” knowledge, attitudes, and practice among health care professionals. Arch Dermatol Res. (2020) 312 (8), 545-558.
4. Szőnyi G.: A pszichoterápia tankönyve. Medicina (2015) 33-40, 50-52, 290-308, 463-479.
5. Kárpáti S., Gyulai R., Kemény L. és mtsai.: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina (2020) 921-926.
6. Kuhn H., Mennella C., Magid M. és mtsai.: Psychocutaneous disease: Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. (2017) 76 (5), 779-791.
7. Szalai Zs.: Gyermekbőrgyógyászat. Medicina (2020) 528-531.
8. Altmayer A., Szlávics E.: Kábítószer és a bőr. Élet és Tudomány (2014) 69 (2), 46-47.
9. Kovács A. L., Rózsa A., Kálmán E. és mtsai.: Puffly hand syndrome. Eur J Dermatol. (2017) 27 (4), 415-417.
10. Németh A.: A pszichiátria rövidített kézikönyve. Medicina (2016) 495-513.
11. Unoka Zs., Purebl Gy., Túry F. és mtsai.: A pszichoterápia alapjai. Semmelweis Kiadó (2019) 10-14, 132-139, 143-151.
12. Misery L.: Atopic Dermatitis and the Nervous System. Clin Rev Allerg Immunol (2011) 41, 259–266.
13. Hunter H. J. A., Momen S. E., Kleyn C. E.: The impact of psychosocial stress on healthy skin. Clin Exp Dermatol. (2015) 40 (5), 540-6.
14. Chen G., Chen Z.M., Fan X. Y. és mtsai.: Gut-Brain-Skin Axis in Psoriasis: A Review. Dermatol Ther. (Heidelb) (2021) 11 (1), 25-38.
15. Park D. H., Kim J. W., Park H. J. és mtsai.: Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. (2021) 22 (8), 4228.
16. Csabai M.: Az elbeszélhetetlen történet. Szomatizációs tünetek és szelfszerveződés. Thalassa (2005) 1 (16), 25-38.
17. Erdélyi I.: Tudomány és művészet kölcsönhatása a francia pszichoanalízisben. Metaforikus elméletek. Thalassa (2008) 19 (4), 63-86.
18. Csabai M.: Bálint és a pszichoszomatika. Tárgykapcsolati elvek a testi tünetek kezelésében. Thalassa (2010) 2 (21), 33-48.
19. Szabó S., Filakovszky J., Tóth J.: Selye, a stressz és más felfedezései. Természet világa: természettudományi közlöny (2017) 7 (148), 301-306.
20. Bokor L.: Az áttétel idegtudományi megközelítése. Imágó Budapest (2011) 3 (22), 5-22.
21. Panasiti M. S., Ponsi G., Violani C.: Emotions, Alexithymia, and Emotion Regulation in Patients With Psoriasis. Front Psychol. (2020) 11, 836.

22. *Sampogna F., Puig L., Spuls P és mtsai.*: Prevalence of alexithymia in patients with psoriasis and its association with disease burden: a multicentre observational study. *Br J Dermatol* (2017) *176* (5), 1195-1203.
23. *Friedman, H. S., Booth-Kewley, S.*: The “disease-prone personality”: A meta-analytic view of the construct. (1987) *42* (6), 539-555.
24. *Graubard R., Perez-Sanchez A., Katta R.*: Stress and Skin: An Overview of Mind Body Therapies as a Treatment Strategy in Dermatology. *Dermatol Pract Concept.* (2021) *11* (4), 2021091.
25. *H. Leuner*: A katatím imaginatív pszichoterápia alapjai. *Animula Kiadó* (2012) *6-11*, 15-25.
26. *Mészáros L.*: Hipnózis: régi vagy új tudomány? *Psychiatria Hungarica* (1998) *5* (13), 523-528.
27. *Bányai É.*: A belső erőforrások mozgósítása aktív-éber (dinamikus) hipnózissal. *Psychiatria Hungarica* (1998) *5* (13), 541-556.
28. *Delaitre L., Denis J., Maillard H.*: Hypnosis in Treatment of Atopic Dermatitis: A Clinical Study. *Int J Clin Exp Hypn.* (2020) *68* (4), 412-418.
29. *Bartholomew E., Chung M., Yerousalmi S. és mtsai.*: Dermatol Ther (Heidelb). Mindfulness and Meditation for Psoriasis: A Systematic Review. (2022) *12* (10), 2273-2283.
30. *Perczel-Forintos D., Mórotz K.*: Kognitív viselkedésterápia. *Medicina* (2019) 183-197, 299-321, 353-360.
31. *Shenefelt P. D.*: Mindfulness-Based Cognitive Hypnotherapy and Skin Disorders. *Am J Clin Hypn.* (2018) *61* (1), 34-44.
32. *Casula C.*: Clinical hypnosis, mindfulness and spirituality in palliative care. *Ann Palliat Med.* 2018 *7* (1), 32-40.
33. *Gupta M. A., Gupta A. K.*: Current concepts in psychodermatology. *Curr Psychiatry Rep.* (2014) *16* (6), 449.
34. *Török É., Rutkai K.*: Dermatitis artefacta. Az obszesszív-kompulzív zavar -OCD- bőrgyógyászati jelei. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2003) *79* (2), 69-75.
35. *Lavery M. J., Stull C., McCaw I. és mtsai.*: Dermatitis artefacta. *Clin Dermatol* (2018) *36* (6), 719-722.
36. *Gupta M. A., Gupta A. K.*: Self-induced dermatoses: A great imitator. *Clin Dermatol.* (2019) *37* (3), 268-277.
37. *Gieler U., Consoli S. G., Tomás-Aragones L. és mtsai.*: Self-inflicted lesions in dermatology: terminology and classification—a position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). *Acta Derm Venereol.* (2013) *93* (1), 4-12.
38. *Hollander E., Wong C. M.*: Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J. Clin. Psychiatry.* (1995) *56* (suppl 4), 7-12.
39. *American Psychiatric Association*: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA (2013)
40. *Zhu T. H., Nakamura M., Farahnik B. és mtsai.*: Obsessive-compulsive skin disorders: a novel classification based on degree of insight. *J Dermatolog Treat.* (2017) *28* (4), 342-346.
41. *De La Vega D., Giner L., Courtret P.*: Suicidality in subjects with anxiety or obsessive-compulsive and related disorders. *Recent Advances. Curr Psychiatry Rep.* (2018) *20* (4), 26
42. *Tomas-Aragones L., Consoli S. M., Consoli S. G. és mtsai.*: Self-Inflicted Lesions in Dermatology: A Management and Therapeutic Approach – A Position Paper From the European Society for Dermatology and Psychiatry. *Acta Derm Venereol.* (2017) *97* (2), 159-172.
43. *Roggenkamp H., Nicholis A., Pierre J. A.*: Tattoos as a window to the psyche: How talking about skin art can inform psychiatric practice. *World Journal of Psychiatry* (2017) *7* (3), 148-158.
44. *Lepping P., Huber M., Freudenmann R. W.*: How to approach delusional infestation. *BMJ.* (2015) Apr 1;350:h1328. doi:10.1136/bmj.h1328.
45. *Heller M. M., Wong J. W., Lee E. S. és mtsai.*: Delusional infestations: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol.* (2013) *52* (7), 775-783.

Érkezett: 2023.05.12.

Közlésre elfogadva: 2023.05.15.

A nagy imitátorok – Szifilisz és szisztémás lupus erythematosus differenciáldiagnosztikája egy eset kapcsán

The great imitators – Differential diagnosis of syphilis and systemic lupus erythematosus related to a case

BANCSÓK TAMÁS DR., KERESZTES DOROTTYA DR.,
VÁRSZEGI DALMA DR., HANYECZ ANITA DR.

PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 29 éves férfibeteg esetét dolgozzák fel, aki több hónapja tartó testszerte megjelenő erythemás maculopapulosus bőrtünetek, fájdalmas szájnyálkahártya és glansra lokalizálódó erosiok, dysuria, scleroconjunctivitis, palmoplantaris hyperkeratotikus papulák, aszimmetrikus, migráló jellegű oligoarthritis, rekuráló lázas állapot és alopecia parvimaiculata miatt került hospitalizációra. Tekintettel a klinikai tünetekre, elsősorban szekunder szifilisz, valamint reaktív arthritis diagnózisa merül fel, azonban az ez irányú vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. További kivizsgálása során laboratóriumi, autoimmun szerológiai vizsgálatok, valamint a klinikai tünetek alapján szisztémás lupus erythematosus (SLE) diagnózisa került felállításra. Az eset bemutatásával a szerzők a szifilisz és SLE differenciáldiagnosztikai kihívásaira szeretnék felhívni a figyelmet.

Kulcsszavak:

szisztémás lupus erythematosus – reaktív arthritis – szifilisz – differenciáldiagnózis

SUMMARY

The authors report the case of a 29-year-old male patient presenting with erythematous maculopapular rash, painful oral and genital erosions, dysuria, scleroconjunctivitis, painful palmoplantar hyperkeratotic papules, asymmetric, migratory oligoarthritis, recurrent fever and alopecia parvimaiculata. Based on the clinical symptoms the first suspected diagnoses were secondary syphilis and reactive arthritis, however the performed laboratory tests did not confirmed the diagnoses. The autoimmune serology tests, the clinical symptoms, and the results of further investigations established the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). By presenting this case the authors highlight the differential diagnostic challenges of secondary syphilis and SLE.

Key words:

systemic lupus erythematosus – reactive arthritis – syphilis – differential diagnosis

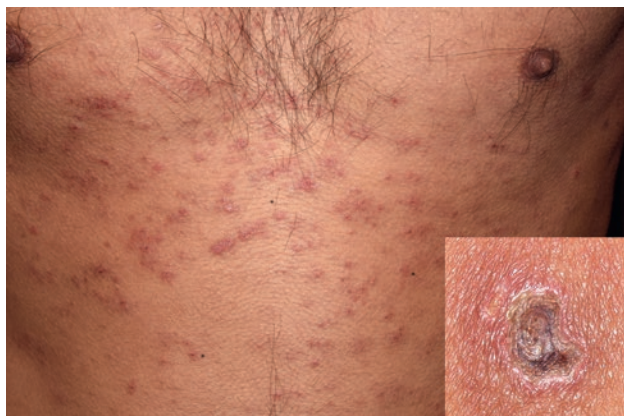
Nem joggalánul hívják a lupust és luest is nagy imitátoroknak, hiszen mind a két betegség igen széleskörű és heterogén tünetekkel járhat együtt. A különböző szervrendszereket érintő tünetek hasonlósága mellett a diagnosztika során elvégzett vizsgálatokban is találunk átfedéseket (1, 2). Esetünkkel szeretnénk rávilágítani a szifilisz és szisztémás lupus erythematosus differenciáldiagnosztikai kihívásaira, valamint segítséget nyújtani elkülönítésükben.

Esetismertetés

A 29 éves férfibeteget 4 hónapja a fülkagylókon kezdődő, rövid idő múlva testszerte progrediáló maculopapulosus exanthema miatt észleltük. Az erythemás papulákon és plakkokon helyenként galléros hámlás volt megfigyelhető (1. ábra), valamint fájdalmas

palmoplantaris hyperkeratotikus papulák (2. ábra), alopecia parvimaiculata (3. ábra), a palatum molle és durum nyálkahártyáján pedig erythemás alapú erosiok voltak láthatóak (4. ábra). Glandon circiner balanitis képe volt megfigyelhető, illetve bőrtünetek mellett dysuria, scleroconjunctivitis, aszimmetrikus, migráló jellegű oligoarthritis és rekuráló lázas epizódok jelentkeztek. A beteg anamnézisében krónikus betegség nem volt ismert.

A klinikai tünetek alapján felvételkor differenciáldiagnosztikailag három kórkép merült fel. Szekunder szifiliszre a Biettgallérok jelenléte, aprófoltos hajvesztés, palmoplantaris hyperkeratosis, valamint az oralis és genitális nyálkahártyatünetek miatt gondoltunk. Reaktív arthritis gyanúját vetette fel továbbá az arthralgia, urethritis, scleroconjunctivitis, circiner balanitisre emlékeztető kép és mind a négy végtagot érintő keratoderma blenorrhagicumnak megfelelő tünetek együttese. A szájnyálkahártya és



1. ábra

Erythemás maculopapulosus exanthema – Biett-gallérra emlékeztető tünet



2. ábra

Hyperkeratotikus, helyenként erodált livid-erythemás hámló papulák a kézen

genitális erosiok, egész testre lokalizálódó erythemas maculopapulosus exanthema, alopecia és arthralgia miatt a szisztémás lupus erythematosus diagnózisa sem volt kizárható (5. ábra).

Kivizsgálás során mérsékelten emelkedett CRP (22,2 mg/l) és magasabb LDH (625 U/l) értéket észleltünk, valamint az autoimmun szerológiai vizsgálat során kifejezetten emelkedett antinukleáris (>100 U/ml), anti-dsDNS (>1625 IU/ml), anti-nukleoszóma (>200 U/ml), anti-C1q (51,8 U/ml) és antifoszfolipid antitesteket (anti-cardiolipin IgG/A/M – 13,6 U/ml) találtunk. Mellkas és sacroiliacalis röntgen vizsgálat körjelzót nem írt le. Hasi ultrahang vizsgálat során jelzett hepatomegalia került leírásra. HBV, HCV szerológia, valamint vizeletből szexuális úton terjedő fertőzések irányába történt PCR vizsgálat negatív volt. Szemészeti vizsgálat anterior uveitist nem igazolt, szemváladékból kórokozó nem tenyésztett ki. *Treponema pallidum* hemagglutinációs teszt biológiai aspecifikus pozitív eredményt adott, a konfirmáló ELISA vizsgálat, valamint a rapid plasma reagin teszt negatív volt, így ezen eredmények alapján szifilisz lehetőségét kizártuk. További kivizsgálása során leukopéniát (2,8 G/l), trombocitopéniát (99,0 G/l), C3 hipokomplementémiát, valamint 24 órás vizeletgyűjtés során szignifikáns proteinuriát (1g/die) észleltünk.

A 2012-es SLICC kritériumrendszer alapján SLE diagnózisa került felállításra, majd a beteget PTE KK Reumatológiai és Immunológiai Klinikára helyeztük át további kezelés céljából. A kortikoszteroid terápia megkezdésének éjszakáján grand mal roham, majd status epilepticus jelentkezett. A központi idegrend-

szeri érintettséggel is járó SLE miatt több hónapig neurointenzív terápiás ellátásra szorult. A nagyon súlyos, rapidan progrediáló lupus kortikoszteroid és bólus cyclophosphamid kezelésekkel remisszióba került. Jelenleg a páciens fenntartó mycopenolát mofetil és hydroxychloroquin kezelés mellett tünetmentes.

Megbeszélés

Esetünk kapcsán levonhatjuk a következtetést, miszerint egyes krónikus gyulladós kórképek, köztük például az SLE is, hasonló tünettannal jelentkezhet a mindennapi gyakorlatban, mint a szifilisz.

Az SLE 25%-ban cutan tünetekkel kezdődik, valamint a lupusos betegek 70-80%-ának van bőrérzékenysége. Az alopecia, generalizált erythemas maculopapulosus exanthema és mucosalis fekélyek azok a tünetek, amelyeket szekunder szifilisz esetén is láthatunk (1, 2).

Általános és neurológiai tünetek is társulhatnak mindkét kórképhez (3). SLE-ben az idegrendszeri manifestáció prevalenciája 14 és 95% között mozog (4). Többek között aszimptomatikus vagy fejfájással járó meningitist, neuritis opticát, demenciát, görcsrohamokat, stroke-ot, myelitis transversát és neuropszichiátriai eltéréseket mind SLE, mind szifilisz tud okozni (4, 5).

A labordiagnosztika során meglepő lehet, hogy a szifilisz szűrésére használt nem *Treponema pallidum* spe-











3. ábra

Alopecia parvimaclata



4. ábra

Erosiok a szájpadon

| Szekunder szifilisz | Reaktív arthritis | SLE |
|---|--|--|
| Biett-gallér  | arthralgia | arthralgia |
| | urethritis | erythemás maculopapulosus exanthema  |
| | scleroconjunctivitis | |
| alopecia parvi-maculata  | circiner balanitis | alopecia  |
| tenyéri-talpi érintettség  | keratoderma blenorrhagicum  | |
| szájnyálkahártya és genitális tünetek  | | mucosalis erosio  |

5. ábra

Differenciáldiagnosztikai kórképek esetünk kapcsán

cifikus ellenanyag szerológiai tesztek a lupusos betegek kb. 20%-ában álpozitív eredményt adhatnak (6). Igaz, ezek a tesztek az átlag populáció 1-5%-ában, valamint terhességben, akut lázas állapotokban, idült fertőzések és egyéb autoimmun betegségek esetén is okozhatnak fals pozitivitást. Jelentőségük mégis van, hiszen azon lupusos betegeknél, akiknél fals pozitív a szifilisz szűrővizsgálat, alacsonyabb betegségaktivitást találtak a diagnózis felállításakor, valamint hosszú távon megnövekedett trombózisrizikót mutattak ki (6). A szűrővizsgálat pozitivitása esetén az egyre növekvő prevalenciájú lues kizárása mindenképpen szükséges, hiszen Magyarországon is 2017 és 2021 között évente átlagosan 751 új szifilisz betege jelentettek (7).

A lupusos betegek 30%-ának van veseérintettsége, azonban ritkán szifilisz is okozhat nephritist, akár nephrosis szindrómát (1, 8).

Kiemelendő továbbá a két kórkép elkülönítésében, hogy az aktív SLE-vel szemben a szekunder szifilisz stádiumában lévő beteg általános állapota általában jó. A sok átfedés mellett a megfelelő anamnéziszfelvétel, a bőrtünetek eloszlásának megfigyelése (lupusban a fénynek kitett területeken kifejezettebben jelentkeznek), a részletes labor diagnosztika (többek között komplementszint-meghatározás, autoimmun és lues szerológia, vérkép, 24 órás vizeletgyűjtés) és a megfelelő kritériumrendszerek (SLE-ben pl. SLICC 2012) használata hozzásegíthet a két, akár nagyon hasonlóan megjelenő kórkép elkülönítésében (9).

IRODALOM

1. Duarte JA, Henriques CC, Sousa C, és mtsai.: Lupus or syphilis? That is the question! *BMJ Case Rep.* (2015) Published online: 2015 Jun 4. DOI: 10.1136/bcr-2015-209824.
2. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, és mtsai.: The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2017) 53, 291–305. DOI: 10.1007/s12016-017-8627-2.
3. Ahn K., Govindu R.: A Rash Diagnosis: A Teachable Moment. *Am. J. Med.* (2020) 133, 108–109. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.09.003.
4. Shaban A., Leira E. C.: Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* (2019) 19, 97. DOI: 10.1007/s11910-019-1012-1.
5. Berger J. R., Dea D.: Neurosyphilis. *Handb. Clin. Neurol.* (2014) 121, 1461–1472. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00098-5.
6. Ahn S. S., Jung S. M., Yoo J. és mtsai.: Clinical characteristics of patients with systemic lupus erythematosus showing a false-positive result of syphilis screening. *Rheumatol. Int.* (2019) 39, 1859–1866. DOI: 10.1007/s00296-019-04435-0.
7. NNK Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály, Osap 2096. (2021) Elérhető: https://www.antsz.hu/data/cms105370/OSAP_STD_2021_honlapra.pdf.
8. Shatley M. J., Walker B. L., McMurray R. W.: Lues and lupus: Syphilis mimicking systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus.* (2001) 10, 299–303. DOI: 10.1191/096120301680417002.
9. Lenormand C., Lipsker D.: Lupus erythematosus: Significance of dermatologic findings. *Ann. Dermatol. Venereol.* (2021) 148, 6–15. DOI: 10.1016/j.annder.2020.08.052.

Érkezett: 2023.05.16.

Közlésre elfogadva: 2023.05.22.

Növekvő számú zoonózis subcutan csomóval járó tünettél: *Dirofilaria repens* fertőzés esete

Emerging zoonosis with subcutan nodule: *Dirofilaria repens* infection

NÉMETH CSONGOR DR.¹, NÉMETH VIKTÓRIA DR.¹, HORVÁTH SZABINA DR.¹,
HANYECZ ANITA DR.¹, PALKOVICS TAMÁS DR.², LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika-Pécs¹

PTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 78 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinél a tünetek megjelenésekor arteritis temporalis merült fel, de végül *Dirofilaria repens* (*D. repens*) fertőzés igazolódt. A korábbi leleteiből magas eosinophil szám emelkedő ki, a képalkotó vizsgálatok gyulladással és malignus kórképeket kizártuk, végezetül a sebészi mintavétel során távolították el a fonalférget és született diagnózis. Anamnesztikusan legvalószínűbb, hogy természetjárás közben, a Dráva mentén érte a beteget a fertőzött szúnyog csípése, gazdaállatként az aranyakál merült fel. A szerzők röviden áttekintik a *D. repens* biológiáját, bőrgyógyászati tüneteit, diagnózisát és terápiáját, valamint történeti áttekintést adnak a *D. repens* okozta fertőzésekről Magyarországon.

Kulcsszavak:

***Dirofilaria repens* – helminthiási –
bőrfertőzés– zoonózis**

SUMMARY

The authors present a case of a 78-year-old man, who presented with arteritis temporalis like symptoms. In his previous laboratory findings elevated eosinophil count was seen, imaging studies ruled out inflammatory diseases and malignancy. During the surgical diagnostic biopsy a thin white worm was removed, microscopically *Dirofilaria repens* was diagnosed. According to the patient's history, an infected mosquito bite is most likely while hiking along Drava River, and the host animal could be the golden jackal. The authors briefly review the biology, clinical symptoms, diagnosis and treatment of *D. repens*. Finally they give a short historical overview of *D. repens* human infections in Hungary.

Key words:

***Dirofilaria repens* – helminthiasis –
cutaneous infection – zoonosis**

A dirofilariák a Nematoda törzsbe, Filarioidea főcsaládba tartozó parazita fonalférgék, melyek szúnyogok által terjesztett zoonotikus infekciót okoznak. Klinikai jelentőségét az egyre szaporodó esetek mellett az esetenkénti diagnosztikus nehézség, valamint a betegek pszichés terhelése adja. A növekvő esetszám mögött az éghajlatváltozás okozta arthropoda, elsősorban a szúnyog elterjedési terület megváltozása, újabb szúnyogfajok és gazdaállatok megjelenése, valamint a megnövekedett és megváltozott turizmus (kutyákkal történő utazás, mediterrán országból kutyákkal érkező vadászok), és a migráció áll (1). A fertőzést bárki megkaphatja, az immunszuppresszió egyes közlések szerint növelheti a mikrofilariemia valószínűségét (2).

A klinikai képre emberben bőr érintettség esetén vándorló, erythaemas, subcutan csomó jellemző, esetenként maga a féreg alakja is kivehető vagy sejtető. Az élősködő

magától is elpusztul az emberben, amennyiben mégis terápiára kerül sor, a legtöbb esetközlés, összefoglaló közlemény és irányelv szerint is a sebészeti ellátás az elsődlegesen választott módszer, egyéb esetekben az ivermectin és/ vagy doxycyclin adása javasolt (1, 3, 4).

Esetismertetés

Az 78 éves férfibeteget a PTE KK Reumatológia és Immunológiai Klinika irányította ambulanciánkra bal temporalis régióban körülbelül 2 hónapja fennálló, subcutan csomó miatt. Két évvel korábban polymyalgia rheumatica miatt per os methylprednisolon kezelést indítottak, melyet 2 hónappal a tünetek megjelenése előtt állítottak le. A beteg a panaszok kezdetekor úgy érezte, hogy a bal halántékon megkeményedett és kidudorodott az ér. Gyulladással laboreltérése nem volt, szemészeti



1. ábra

A bal külső szemzugtól 1 cm-rel laterálra, 20x7 mm-es kemény tapintatú mobilis, nem fájdalmas, subcutan terime (nyíl)

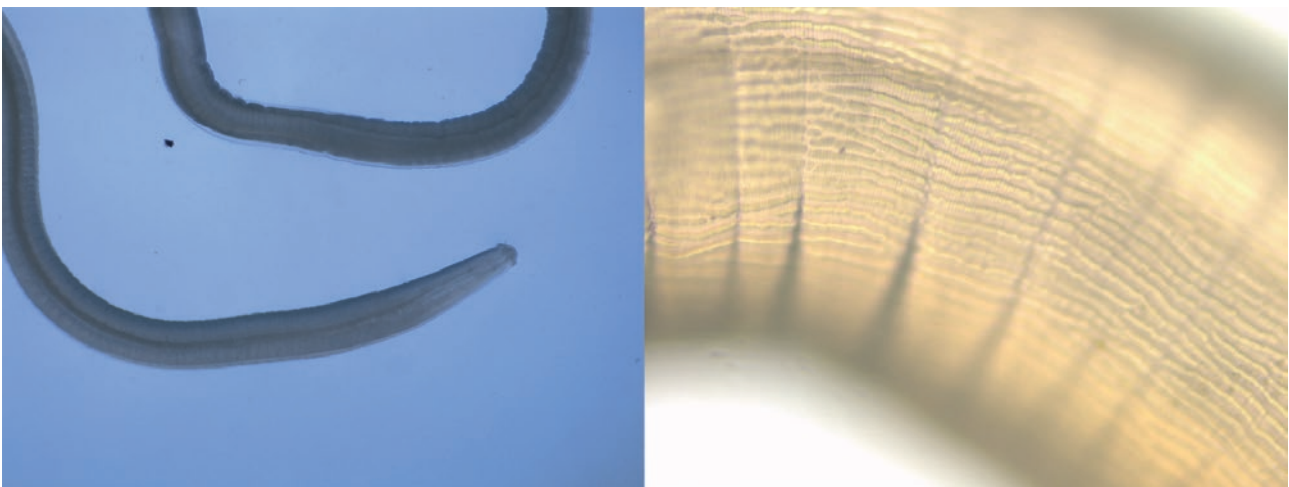


2. ábra

Intraoperatívan eltávolított kb. 60x1 mm-es világos, fehér színű fonalszerű féreg

eltérés nem mutatkozott. A Reumatológiai Klinikán elvégzett ultrahang a terimének megfelelően 1 cm széles hyperechogén sávot mutatott, a vizsgált erekben halo jelet nem észleltek, de a

bizonytalan megítélés miatt radiológushoz irányították. A lágyrész ultrahang kizárta az arteritis temporalist, malignitásra utaló jeleket nem mutatott. Megjelenése alapján idegentest lehetősége merült fel, bár az anamnézis erre nem utalt. Fizikális vizsgálat során a bal külső szemzugtól 1 cm-rel laterálra, 20x7 mm-es kemény tapintatú, mobilis, nem fájdalmas subcutan terime volt tapintható (1. ábra). Laboreredményeit visszatekintve észleltük, hogy a korábban végig normál tartományban lévő eosinophil értékek 4 hónappal korábban megemelkedtek és végig magasak is maradtak (eosinophil absz. szám 2,19 G/l és 0,76 G/l között váltakozott, eosinophil arány 9,29 % és 22,3% között mozgott). A CRP és We normál tartományban voltak. Idegentestreakció és cutan helminthiasis iránydiagnózissal sebészeti kimetszés történt, melynek során a metszés síkjából 60x1mm fonalszerű féreg került eltávolításra (2. ábra). A férget 0,9% fiziológiás sóoldatban a PTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézetébe küldtük, a parazitológiai vizsgálat *Dirofilaria repens* igazolt (3. ábra). Mikroszkópos vizsgálatuk során jelezték, hogy nem a teljes féreg lett eltávolítva, sérülés volt látható rajta. Reoperációt, tekintettel arra, hogy a féreg elpusztult, a beteggel is egyeztetve nem végeztünk. Ezt követően levett általános parazita ellenes



3. ábra

Dirofilaria repens mikroszkópos képe 10x-es nagyítás, 100x nagyítás mellett, láthatók a longitudinalis cuticula bordák, valamint a transvers striák

antitest meghatározás történt ELISA módszerrel, amely során az *Ascaris lumbricoides* és az *Echinococcus* IgG mutató pozitivitást. Ezen eredményeket a *Dirofilaria repens* fertőzés következtében termelt antitestek miatti keresztreakciónak tulajdonítottuk. A szövettani vizsgálatra küldött kicsiny bőrreszletben feregmaradványt nem találtak, de annak járatát és a karakterisztikus eosinophil granulocytákban gazdag vegyes infiltrátumot sikerült azonosítani. A diagnózist követő 1 hét alatt összesen 4 alkalommal végeztünk klinikánk laboratóriumában módosított Knott módszerrel mikrofilariák kimutatását, de egyértelmű pozitív lelet nem volt. A 3 hónap múlva történő kontroll vizsgálat során a beteg teljesen tünet-, és panaszmentes volt.

Betegünk nyugdíjas biológus, az anamnézist ismételt végigbeszélve beszámolt róla, hogy 4-5 hónappal a tünetek előtt, augusztusban, hosszabb időt töltött a Dráva melletti erdőben, ahol számos alkalommal érte szúnyogcsípés. Ő maga, mint biológus a Somogyban és Baranyában az 1990-es évek közepétől fokozatosan elszaporodott aranysakált (*Canis aureus*) vetette fel, mint lehetséges gazdaállatot, ezt a feltevést a szakirodalom is alátámasztja (5, 6). Ugyanakkor a háziállatként tartott kutyák vérében nagyobb százalékában találtak mikrofilariákat, mint a vadon élő kutyafélékben (1), ezért nem teljesen tisztázott, hogy pontosan milyen területen lévő szúnyogtól kaphatta meg betegünk a fertőzést.

Megbeszélés

A dirofilariák a Nematoda törzsbe, Filarioidea főcsaládba tartozó parazita fonalféreg, melyek szúnyogok által terjesztett zoonotikus infekciót okozhatnak. Két legismertebb faja a *Dirofilaria immitis*, amely a kutyák szívférgességét okozza (valójában a pulmonáris ereket károsítja, ennek következménye a szívelégtelenség) és a *Dirofilaria repens* (1, 2). Humán vonatkozásban a *D. repens* okozta fertőzések a jelentékenyebbek. Fejlődésükhöz köztigazdát igényelnek, amely legtöbbször különböző csípőszúnyog (*Culicidae*) fajok közül kerül ki. Különböző lárva alakjaik ismertek (L1-L5 stádium). A végleges gazdaszervezetekben, ezek főként kutyák és más ragadozó állatok (pl. macska, róka, aranysakál, görény), a nőstény fereg mikrofilariákat (L1) képes kibocsájtani, amelyek, amennyiben a perifériás véráramba kerülnek, akkor a szúnyog vérszívása során ismételt a vektor szervezetébe kerülnek. Itt L1-L3 érési stádiumon mennek keresztül, majd a szúnyogok csípésével az L3 stádium lárvái a csípés helyén át kerülnek a végleges gazda szervezetébe, ahol elérik az L4-L5 stádiumú alakjaikat. A szúnyogokban megfigyelték, hogy az érési ciklus a környezet hőmérsékletétől és páratartalmától függően változik, magasabb hőmérsékleten, gyorsabb az érésük (2). Az emberek, hasonlóképpen a kutyákhoz, csípés során fertőződnek, a legtöbb esetben azonban az immunrendszer felismeri és elpusztítja a férget, mielőtt tüneteket okozna. Azon esetekben, amikor a fereg nem pusztul el, a dirofilariák szaporodásának szempontjából zsákutcát jelent az ember, hiszen nem éri el a szexuálisan érett felnőtt stádiumot. A szexuálisan érett alakká fejlődést gátolja a *D. repens* és a benne élő endoszimbionta

Gram negatív *Wolbachia pipientis* baktériumra adott specifikus immunválasz (7). Ha teljesen szexuális érett alak fejlődik ki az emberi szervezetben, akkor mikrofilariæmiával is számolhatunk (4). A felnőtt fereg jellemzően 1-15 cm hosszúságú, emberekben túlnyomó többségben nőstény fereg jelenlétét igazolták.

A *D. repens* klinikumára jellemző, hogy a legtöbb fertőzés tünetmentes marad. Amennyiben kifejlődnek a tünetek, úgy jellemzőek a subcutan csomók, melyek a periorbitalis, temporális, homlok régióban jelennek meg leggyakrabban, de érintett lehet az arc többi része (8), a nyak (9), a végtagok (10), törzs, de az ujjak (11), és a genitális területek is (12). A fertőzésre jellegzetes a tünetek vándorlása, melyet a lárvából kifejlett felnőtt alak okoz, ez pár héttől több hónapig is eltarthat. A szembe eljutva a kötőhártya alá kerül, ahol könnyen láthatóvá válik. Eosinophilia csak az esetek kb. 16,4%-ban látható, mikrofilariæmia esetén azonban szinte mindig számolhatunk ezzel (13).

A diagnózis a lokalizáció és a klinikai tünetek alapján sokszor megszületik, főleg, ha az ocularis régió érintett, vagy vékony bőr alatt látható a fereg maga. Az anamnézis itt is fontos, merre járt korábban a beteg, emlékszik-e szúnyogcsípésre, van-e a lakókörnyezetében sok kutya. Főleg nem endémiás helyeken a diagnózis sokszor csak a fereg eltávolítását követően válik bizonyossá. A mikroszkópos vizsgálat során *D. repens*re jellemző a fejtől a farki végig terjedő longitudinális cuticula bordák, valamint a transvers striák (3. ábra). Amennyiben szövettani metszetben kerül detektálásra a fereg, akkor a keresztmetszeti képen az egyenes távolságban elhelyezkedő longitudinális cuticula bordák, a dupla uterus és az egyszerű bélső jellegzetes (14). Preoperatíván hasznos lehet különböző képalkotók használata, ezek közül az ultrahang a legjobb választás subcutan tünetek esetén. A valós idejű képalkotás lehetővé teszi az élő fereg vizsgálatát is, ilyenkor általában egy cystában aktívan mozgó, tubularis struktúra látható. MR vizsgálatot izom vagy ízületi érintettség esetén érdemes végezni (15). Az Országos Epidemiológiai Központ által kiadott dirofilariákról szóló körlevelében ajánlják a már diagnosztizált eseteknél a mikrofilariák kimutatásának megkísérlését alvadásgátolt vérből (1), melyet módosított Knott módszerrel lehet elvégezni (1. táblázat). Fentebbi esetenél magunk is így jártunk el, de több alkalommal és időpontban levett vérből sem sikerült a kimutatásuk. Kereskedelmi forgalomban *D. repens* specifikus szerológiai teszt nem elérhető, de már vannak irodalmi közlések *D. repens* somaticus antigen kimutatására szolgáló ELISA vizsgálatokról (16). Másik diagnosztikus lehetőség a fertőzött betegtől levett vér PCR vizsgálata.

Terápiájára vonatkozóan nincs egységes ajánlás. Mivel a *D. repens* képtelen humán szervezetben a szaporodásra, ezért kb. 1-1,5 év alatt elpusztul, tehát az obszerváció is elegendő lehet. Tapasztalataink azt mutatják, hogy sokszor még a definitív diagnózis előtt a tünetek pszichés terhelést jelentenek a betegeknek, de ha meghallják a lehetséges iránydiagnózist, akkor mielőbbi terápiát szeretnének.

Módosított Knott módszer, a mikrofiláriákra történő szűrővizsgálatok standard módszere, amely a haemolysis, valamint a lárvák rögzítésének és festésének a kombinációja

1. Keverjük össze 1 ml EDTA-s (vagy heparinózott) vért 9 ml 2%-os formalinnal egy 15 ml-es kémcsőben.
2. A csövet 4x megforgatni
3. Centrifugáljuk 5 percig 1500 fordulat/percen, majd öntsük le a felülúszót.
4. Adjunk az üledékhez 1-2 csepp 0,1%-os metilénkék-oldatot
5. A megfestett üledékből pipettával vigyünk egy cseppet tárgylemezre
6. Cseppenként végezzük el az egész üledék mikroszkópos vizsgálatát 10x nagyításon

Az alvadásában gátolt vérmintákban (+4 °C-on tárolva, formalin nélkül) több napig is életképesek a mikrofiláriák. A formalinózott vérminták alkalmasak a későbbi laboratóriumi vizsgálatra való elküldésre.

1. táblázat

Módosított Knott módszer mikrofiláriák szűrővizsgálatára

Ocularis vagy subcutan megjelenés esetén elsődlegesen a sebészi terápia választandó, a férgek eltávolítását követően további szisztémás kezelés nem szükséges. Amennyiben *D. repens* fertőzés erős gyanúja áll fenn, de a műtéti eltávolítás nem kivitelezhető, vagy mikrofilariaemia igazolódott, úgy a szisztémás kezelések közül a doxycyclin és az ivermectin, ritkábban az albendazol kezelést említik az esetközlések (4, 17, 18).

Az első valószínűsíthetően emberi *D. repens* fertőzésről már 1566-ban *Amato Lusitano* portugál orvos adott leírást, miszerint egy 3 éves kislány belső szemzugában hirtelen egy féreg vége jelent meg, amely időnként a szembe kerülve homályos látást okozott (19).

Az első, a nemzetközi irodalomban is dirofilaria fertőzésként elismert esetet 1885-ben *Addario* közölte, aki Milánóban egy nő szemhéjából távolította el a férget (2, 20). 1910-ben *Bonvicini* olasz tudós, aki a terpentín olaj hatását vizsgálta az általa feltételezett szívférgességre kutyáknál, a boncolás során felnőtt férgeket talált a subcutan szövetben, melyeket *Raillet* és *Henry* (Franciaország, Lyon) tudósokhoz küldött, akik leírták a morfológiáját és elnevezték a fajt *Dirofilaria repensnek* (21).

Ezt követően számos közlemény történt főleg a mediterrán térség országaiból (Spanyolország, Olaszország, Görögország, Franciaország, Törökország), valamint Kelet- és Közép Európából (Magyarország, Szlovákia, Horvátország, Románia), melyekben mind a házi és vadon élő ragadozóknál (kutya, macska, róka, aranysakál, görény), mind emberekben történő fertőzést leírtak. Részben az éghajlatváltozás, részben a globalizáció okozta szabadidős tevékenység miatt az utóbbi kb. 20 évben egy tendencia látszik, mely a fertőzések esetek északabbra tolódása, valamint új országokban történő megjelenése látható (Németország, Ausztria, Hollandia) (6). Az Európában előforduló *Dirofilaria repens* humán fertőzések száma jóval meghaladja a *Dirofilaria immitisekét* (több mint 4230 vs. 32) (22).

Magyarországra vonatkozóan egészen korán, már 1879-ben *Victor Babes*, román származású, de egy időben Magyarországon is praktizáló orvos, egy nő peritoneumában előforduló féregfertőzését közölte, amely *Babes* leírása alapján *Dirofilaria species* lehetett (23).

Szúnyogok által terjesztett *Dirofilaria repens* emberi fertőzés első eseteiről *Kotlán Sándor* számolt be 1951-ben (24). A kifejlett férgek hazai kutyákban történt első, autochton megállapítása *Fok* és munkatársai (1998), valamint *Széll* és munkatársai (1999) nevéhez kötődnek (25, 26). 1879–2000 közötti időszakban 13 esetet publikáltak ahol *D. repens* valószínűsítettek emberi fertőzés hátterében. Az Országos Epidemiológiai Központban 2001 és 2018 között további 119 esetet írtak le (1). A Magyar Dermatológiai Társulatban is számos esetet ismertettek. 2009-ben a BVSZ. 85. évf. 5. számában klinikánk ismertett egy dirofilariás esetet, ahol egy 60 éves diabeteses, perifériás érbeteg fejbőrén jelentkezett subcutan csomó, amely a bal parietalis régióból a jobb occipitalis régióba vándorolt. A tünetek jelentkezésétől ambulanciánkon történő megjelenéséig 1,5 hónap telt el. Laboratóriumi vizsgálat enyhén emelkedett össz. IgE szintet, kissé gyorsult süllyedést és normális eosinophil abszolút számot és arányt mutatott. Sebészeti osztályunkon helyi érzéstelenítésben végzett incízió során egy áttetsző, 150 mm hosszúságú és 1 mm átmérőjű élő férget távolítottak el. A *Johan Béla* Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Parazitológiai Osztályára küldött minta *Dirofilaria repens* igazolt. Adjuvánsan a beteg mebendazol kezelést kapott, a kontroll vizsgálatok során fertőzésre utaló lelet nem volt (27).

A korábbi MDT nagygyűlések során bemutatott esetek közül 2009-ben *Károlyi Zsuzsanna* és mtsai esetbemutatójában egy 39 éves nő bal felső szemhéjából *Dirofilaria repens* távolítottak el (28). 2019-ben *Török László* és mtsai. esetbemutatójában egy 70 éves nőbetegnél akutan szemhéj oedema, erős conjunctivitis és szem körüli gyulladáshoz göbcsék, majd később a buccában egy nagyobb rezisztens-

cia alakult ki, melynek hátterében *D. repens* fertőzés állt (8). A 2022-es nagygyűlésen Budai Dóra és mtsai. esetbemutatásában két 39 éves nőbetegnél igazolódott a fertőzés, egy alkalommal a nyak területéről, másik alkalommal a felső szemhéjből (9).

Összefoglalás

Összefoglalásként szeretnénk felhívni a figyelmet a dirofilariák okozta humán fertőzések növekvő számára, klinikai jelentőségére. Az éghajlatváltozás miatt megváltozott szúnyog elterjedési terület, újabb szúnyogfajok megjelenése, egy korábban kipusztult faj visszatelepülése és a megváltozott migráció következtében egy korábban ritka bőrbetegség gyakoribbá válását láthatjuk, így differenciál-diagnosztikai szempontból érdemes gondolni rá.

IRODALOM

1. Kucsera I, Danka J, Fok É.: A dirofilariosis közegészségügyi és állategészségügyi jelentősége Magyarországon. Legújabb ismeretek a dirofilariosisról. Mikrobiológiai Körlevél. (2021) XXI. évfolyam 2. szám
2. Capelli G, Genchi C, Baneth G, és mtsai.: Recent advances on *Dirofilaria repens* in dogs and humans in Europe. Parasit Vectors. (2018) 11(1), 663.
3. GUIDELINES FOR CLINICAL MANAGEMENT OF HUMAN DIROFILARIA INFECTIONS Prepared for and approved by the Executive Board of ESDA. <https://www.esda.vet> › attachments › 2021/08/19
4. Pupiĉ-Bakraĉ A, Pupiĉ-Bakraĉ J, Beck A, és mtsai.: *Dirofilaria repens* microfilaremia in humans: Case description and literature review. One Health. (2021) 12;13:100306.
5. Nagy Zs, és mtsai.: Az aranybakál (*Canis aureus*) magyarországi előfordulása, genetikai térképezésének fontossága és génbankjának felhasználási lehetőségei [The occurrence of golden jackal in Hungary and importance of gene mapping and use of its gene bank]. Magyar Allatorvosok Lapja. (2013) 135(3), 149-158
6. Potkonjak A, Rojas A, Gutiérrez R, és mtsai.: Molecular survey of *Dirofilaria* species in stray dogs, red foxes and golden jackals from Vojvodina, Serbia. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. (2020) 68, 101409
7. Simon F, Morchon R, Gonzalez-Miguel J, és mtsai.: What is new about animal and human dirofilariasis? Trends in Parasitology (2009) 25, 404–509.
8. Török L, Kucsera I, Kocsis L.: Az anamnézis és a klinikai kép szerepe a dirofilariasis felismerésében. MDT 2019. évi Nagygyűlése előadaskivonatok. BVSZ. (2019) 95(6), 251–299
9. Budai D, Károlyi Zs, Szabó R, mtsai.: *Dirofilariasis*, a vándorló bőrtünet. Magyar Dermatológiai Társulat 95. Nagygyűlése, előadaskivonatok. BVSZ. (2022) 98(4), 163–193.
10. Pónyai K, Wikonkál N, Bottlik Gy. és mtsai.: *Dirofilaria repens* infection case in Hungary: a case report. J Dtsch Dermatol Ges, (2006) 4, 1051-1053.
11. Molnár K, Józsa G, Oberritter Zs, és mtsai.: Ujjon lévő cystosus elváltozás hátterében diagnosztizált dirofilariosis. Orv. Hetil. (2016) 157(39), 1571–1574.
12. Pampiglione S, Elek G, Pálfi P és mtsai.: Human *Dirofilaria repens* infection in Hungary: A case in the spermatic cord and a review of the literature. Acta Vet Hung. (1999) 47, 77-83.
13. L. Ermakova, S. Nagorny, N. Pshenichnaya, és mtsai.: Clinical and laboratory features of human dirofilariasis in Russia, IDCases (2017) 9, 112–115
14. Pantchev N, Etzold M, Daugschies A, és mtsai.: Diagnosis of imported canine filarial infections in Germany 2008 – 2010. Parasitol Res. (2011) 109(1), 61-76.
15. Alam SI, Nepal P, Lu SC, és mtsai.: Imaging Findings of Subcutaneous Human *Dirofilariasis*. Curr Probl Diagn Radiol. (2021) 50(5), 755-757.
16. Pękacz M, Basalaj K, Kalinowska A, és mtsai.: Selection of new diagnostic markers for *Dirofilaria repens* infections with the use of phage display technology. Sci Rep. (2022) 12(1), 2288.
17. Lechner AM, Gastager H, Kern JM, és mtsai.: Case report: successful treatment of a patient with microfilaremic dirofilariasis using doxycycline. Am J Trop Med Hyg. (2020) 102, 844–846.
18. Kludkowska M, Pielok L, Frackowiak K, mtsai.: *Dirofilaria repens* infection as a cause of intensive peripheral microfilariemia in a Polish patient: process description and cases review. Acta Parasitol. (2018) 63, 657–663.
19. Lusitano A.: Curationum Medicinalium Centuria Septima. Venetiis apud Vincentium Valgresium curatio. (1566) 63, 106.
20. Addario C.: Su un nematode dell’occhio umano. Ann. Ottalmolog. (1885) 13, 135–147.
21. Orihel TC, Eberhard ML.: Zoonotic filariasis. Clin Microbiol Rev. (1998) 11(2), 366-81.
22. Genchi C, Kramer L.: Subcutaneous dirofilariasis (*Dirofilaria repens*): an infection spreading throughout the old world. Parasit Vectors. (2017) 10(2), 517.
23. Babes V.: Ueber einen neuen Parasiten des Menschen. Med Chir Centralblatt Wien. (1879) 14, 554.
24. Kotlán S.: On a new case of human filarioidosis in Hungary. Acta Vet. Acad. Sci. Hung. (1951) 1, 69-79.
25. Fok É, Szabó Z, Farkas R.: *Dirofilaria repens* fertőzöttség első hazai diagnosztizálása-kutyában sebészeti beavatkozás során. Kisállatorvoslás. (1998) 4, 218-219.
26. Széll Z, Sréter T, Csikós K, mtsai.: Autochton *Dirofilaria repens* fertőzöttség kutyákban. Magy Állatorv Lapja. (1999) 121, 100-104.
27. Takács Sz, Battyáni Z.: Subcutan dirofilariasis esete. BVSZ. (2009) 8(5), 00–00.
28. Károlyi Zs, Sziray Á, Tornai I.: Szemhéji dirofilariosis esete, Magyar Dermatológiai Társulat 95. Nagygyűlése, előadaskivonatok. BVSZ. (2009) 85(6), 243–275.

Érkezett: 2023.05.23.

Közlésre elfogadva: 2023. 05. 26.

Fej-nyaki régióra lokalizálódó atípusos fekélyek egy eset kapcsán

Atypical ulcers localized in the head-neck region: a case report

PRAKSCH DÓRA DR.¹, HANYECZ ANITA DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.²,
KOVÁCS LÁSZLÓ ANDRÁS DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 31 éves férfibeteg esetét ismertetik, aki a nyak és a vállak területén fellépő, rapidan progrediáló, a környező szöveteket destruáló nagyméretű fekélyekkel jelentkezett. Anamnézisében 10 éve fennálló, compliance probléma miatt érdemben nem kezelt gyulladásozós bélbetegség szerepel. Az atípusos lokalizációjú és megjelenésű fekélyek miatt a háttérben cutan tuberculosis, Crohn-betegség, valamint egyéb gyulladásozós bélbetegséghez társuló pyoderma gangraenosum lehetősége merült fel. A klinikum, a szövettani vizsgálat és a pyoderma gangraenosum diagnosztikájában segítséget adó PARACELSUS rövidítésű diagnosztikai pontrendszer alkalmazása az utóbbi diagnózist erősítette meg. Szisztémás immunosuppresszív terápiára az ulcusok teljesen hámosodtak, továbbá a gyulladásozós bélbetegség is remisszióba került. A szerzők a fej-nyaki régióban megjelenő atípusos fekélyek esetén pyoderma gangraenosum lehetőségére hívják fel a figyelmet, amelynek diagnosztizálásában a PARACELSUS pontrendszer nyújthat segítséget.

Kulcsszavak:

fej-nyaki régió – pyoderma gangraenosum –
krónikus gyulladásozós bélbetegség –
PARACELSUS pontrendszer –
immunosuppresszív terápia

SUMMARY

The authors report the case of a 31-year-old male patient who presented with rapidly evolving, painful cutaneous ulcers localized in the head and neck regions, destroying the surrounding tissues. He had a 10 year history of inflammatory bowel disease, which remained untreated due to poor compliance. Owing to the atypical localization and bizarre manifestation of the ulcers, the possibility of cutaneous tuberculosis and Crohn's disease / other inflammatory bowel disease associated pyoderma gangraenosum was raised. Based on the clinical characteristics, the histological examination and the use of PARACELSUS scoring system, the diagnosis of pyoderma gangraenosum was confirmed. The implementation of systemic immunosuppressive therapy resulted in the complete healing of the ulcers and total remission of inflammatory bowel disease. The authors underline the possibility of pyoderma gangraenosum in the case of atypical ulcers appearing in the head and neck region, in the diagnosis of which PARACELSUS scoring system can help.

Key words:

head-neck region – pyoderma
gangraenosum – chronic inflammatory bowel
disease – PARACELSUS score –
immunosuppressant therapy

A pyoderma gangraenosum (PG) egy ritka neutrophil dermatosis, amelyet kezdetben infekciós eredetűnek tartottak, innen ered a pyoderma elnevezés, míg a gangraenosum kifejezés a betegség rapid progressziójára, a kiterjedt, nekrotizáló állapotra utal. A legújabb ismeretek alapján autoinflammatorikus állapotnak tekinthető. Felléphet krónikus gyulladásozós emésztőrendszeri-, valamint reumatológiai betegségekkel, hematológiai kórképekkel és tumorokkal társulva. A PG gyakran nehezen diagnosztizált kórkép, amely nagyon fájdalmas és nehezen gyógyuló bizarr megjelenésű fekélyeket okoz. Multidiszciplináris

diagnosztikai és terápiás megközelítést igényel, kombinált lokális és szisztémás immunosuppresszív, illetve immunmoduláló kezelésre reagál (1).

Esetismertetés

A 31 éves férfibeteg anamnéziséből 10 éve fennálló gyulladásozós bélbetegség (inflammatory bowel disease: IBD) emelendő ki, transzfúziót igénylő anaemia, lázas állapot, véres székletürítés miatt több alkalommal hospitalizáltak belgyógyászati osztályon. Átmenetileg szulfaszalazin, valamint szisztémás methylpredni-

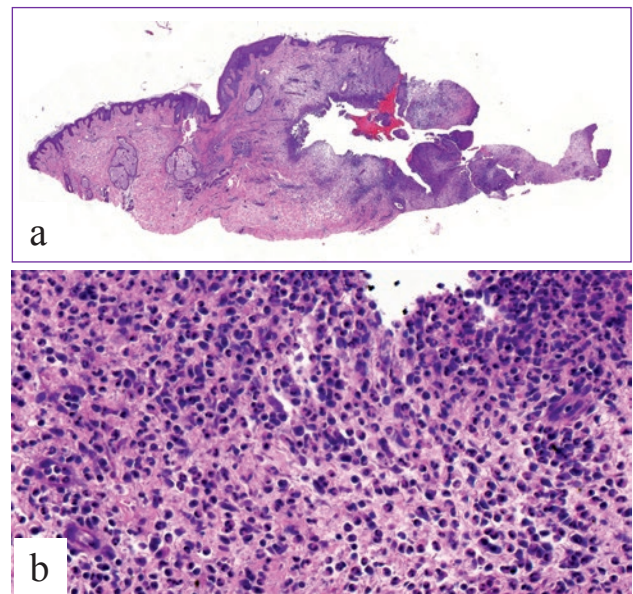


1. a, b, c, d, e, f ábra

Fej-, nyaki régióra lokalizálódó, fülkagylókat részben destruáló, alávájt szélű, vörös-szögélyű exsudatív fekélyek (a, b, c) Immunszuppresszív terápia hatására hámosodott fekélyek (d, e, f)

solon kezelésben részesült, azonban compliance hiánya, illetve önkényes gyógyszerdozírozás miatt a kezelések nem bizonyultak eredményesnek. 2019-ben, első megjelenésekor a nyak mindkét oldalán az arcfekélyekre terjedő, fülkagylókat részben destruáló, bal oldalon 10x9 cm-es, jobb oldalon 13x10 cm-es, továbbá a bal trapezius régióban 7x8 cm-es, a jobb oldalon 5x6 cm-es, vörös-szilárd szögélyű, alávájt szélű exsudatív, lepedékes, fájdalmas fekélyeket észleltünk (1. a, b, c ábra). Sebei pár hónapja jelentkeztek, sebészi débridementet követően progressziót mutattak. Bőrtünetei mellé hasi panaszok, diarrhoea, véres székletürítés is társult. Az alapbetegsége és a bőrtünetek miatt differenciáldiagnosztikailag Crohn-betegség non-granulomatous cutan manifestációja, cutan tuberculosis, illetve IBD-hez társuló pyoderma gangraenosum merült fel. Laboratóriumi vizsgálatokkal emelkedett gyulladásos paramétereket (CRP: 105 mg/l, fehérvérsejtszám: 14,7 G/l), a krónikus, aktív gyulladás következtében létrejövő anaemiát (hemoglobint: 94 G/l), kifejezett thrombocytosist (973 G/l), gyorsult süllyedést (50 mm/h), továbbá hypalbuminaemiát (27,2 g/l) észleltünk. Sebleoltásból *Staphylococcus aureus* tenyésztett ki. Quantiferon teszt, HIV és hepatitis vírusszelölógiák, továbbá széklet parazitológiai vizsgálatok negatív eredményt adtak. A keringő autoantitestekre irányuló szerológiai vizsgálat a hsANCA (2,5 U/ml), cANCA (10,3 U/ml) titer enyhe emelkedését mutatta ki. Szövet-tani vizsgálat céljából punch biopsziát végeztünk fekély széli részéből. Hematoxinil-eozin festéssel a mintában exulcerált epidermis, a vizenyős dermisben neutrophil granulocytákban gazdag denz beszűrődés látszott (2. a, b ábra). A szövettani kép alapján cutan Crohn-betegség és tuberculosis cutis nem merült fel, pyoderma

gangraenosum nem volt kizárható. Kolonoszkópia aktív IBD-t (pancolitis, aktivitás polipokkal, pseudopolipokkal – Mayo score: 3) igazolt. A szokatlan lokalizációban jelentkező progrediáló, lilás szélű, alávájt szögélyű fájdalmas fekélyek, a pathergiás



2. a, b ábra

Ulcerált hám alatt neutrophil granulocytákban gazdag dermalis infiltrátum (HE festés a.: 20x, b.: 400x nagyítás)

| Immunmediált kórképek | Infekciók | Előrehaladott tumorok | Arteficiális sebek | Metabolikus betegségek |
|--|----------------|-------------------------------|--------------------|------------------------|
| Pyoderma gangraenosum | Cryptococcosis | Basalioma | Ekbom-szindróma | Necrobiosis lipoidica |
| Pemphigus vulgaris | Aspergillosis | Spinalioma | | |
| Exulcerált cutan lupus erythematosus | Actinomycosis | Belsőszervi tumor cutan áttét | | |
| Nekrotizáló granulomatous vasculitisek | TBC | | | |

1. táblázat

Fej- nyaki régióra lokalizálódó fekélyek differenciáldiagnosztikája

fenomén és a nem specifikus, de gyulladásszerű beszőrtésű szöveti kép, valamint IBD társbetegség alapján a PARACELTUS diagnosztikai pontrendszer segítségével PG diagnózisa került felállításra. 1,5 év alatt több alkalommal hospitalizáltuk a beteget, végül a compliance fokozatos javulása során az ismételt bevezetett közepdózisú methylprednisonon, illetve a lokálisan alkalmazott tacrolimus terápiára a fekélyek progressziója megállt, rapid javulásnak indultak. A tartós szteroid terápia mellékhatásainak kivédésére átmenetileg szteroidspóroló ágens, azathioprin adását kezdtük, amelyet májfunkciós paraméterek emelkedése miatt leállítottunk. Eközben a megfelelő engedélyek beszerzésével adalimumab terápia került bevezetésre subcutan injekció formájában (160 mg telítődózis, majd 2 hét után 80 mg, továbbá heti

1x40 mg) amelynek hatására a fekélyek teljesen hámosodtak és az IBD is remisszióba került (1. d, e, f ábra). Egyéves utánkövetés során bőrfolyamata nem recidivált.

Megbeszélés

A pyoderma gangraenosum egy ismeretlen etiológiájú ritka neutrophil dermatosis. Incidenciája mintegy 0,3-1/100 000 eset évente (2). Nők körében háromszor gyakrabban fordul elő. Bármely életkorban felléphet, de leginkább az ötven év feletti korosztályt érinti (3, 4). A klinikai képet általában banális mechanikai traumát, rovarcsípést követően megjelenő erythemás papula, csomó, vagy haemorrhagikus



3. ábra

Fej-nyaki régióra lokalizálódó egyéb eredetű, nagyméretű fekélyek a klinika képanyagából

hagiás steril pustula jellemzi, amelyből néhány nap alatt nagyon fájdalmas, rapidan progrediáló, extenzív, gyakran geometriai alakzatot felvevő, bizarr alakú ulceratiók kialakulása követ (5). Leggyakoribb predilekciós helye, mintegy 70%-ban az alsó végtag, de szoliter vagy multiplex formában bármely lokalizációban felléphet a bőrön. Megjelenésére jellemző a „püspöklila” – lividvörös, alávájt szegélyű, illetve felhányt szélű ulcus gyakran pustulákkal körülvéve, valamint a multiplex fistulával járó úgynevezett lépesmész-szerkezetű fekély. A kórkép klinikai formái: ulceratív (klaszszikus); bullosus (atípusos); pustularis; peristomalis; genitális; csecsemő-, és gyermekkori PG; továbbá pyoderma gangraenosum vegetans; valamint a nyálkahártya-érintettséggel járó pyostomatitis vegetans. Potenciálisan minden szervrendszerben, de leggyakrabban a tüdőben, májban, lépben és csontokban megjelenhet a PG extracutan formája. Műtéti területen (leggyakrabban emlő, szív- és mellkasi, hasi és szülészeti műtét) fellépő formája a posztoperatív PG.

Patogenezeise pontosan nem ismert, de számos jel utal arra, hogy a PG egy autoinflammatorikus betegség. A komplex folyamat magában foglalhatja mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer diszregulációját. Napjainkban a folyamat kiindulási pontjának egyre inkább a follicularis egységet tekintik, a T-sejtek aktivitása a follicularis adnexalis struktúrákat célozva a pilosebaceous egység destrukciójához vezet (6). Az arra hajlamos egyénekben, a Th17/Th1 diszfunkciója által létrejön egy neutrophil-domináns, önmagát fenntartó, autoinflammatorikus közeg, ahol az érintett bőrterületen gyulladással citokinek fokozott expressziója (TNF α , IL1 β , IL1 α , IL8, IL12, IL15, IL17 és IL36) figyelhető meg. Autoinflammatorikus szindrómákban és sporadikus PG esetekben kimutatták az inflammaszóma kialakulása során, hogy a résztvevő gének patogén variánsai (PSTPIP1, MEFV, NLRP3, NLRP12, NOD2) IL-1 β fokozott felszabadulását eredményezik. Ezenfelül JAK2 és STAT1 megnövekedett expressziója, valamint a C5 útvonal érintettsége egyaránt detektálható a PG komplex kialakulásában (7, 8). Traumás behatás, pathergiás reakcióként, mint az egyik legismertebb triggerelő faktor, a PG kiváltásában szerepet játszó IL-36 és IL-8 felszabadulásához vezet (4). A fehérje-tirozin-foszfátázok (PTP) PEST (prolin-, glutamát-, szerin- és treonin-gazdag) családjában kimutatott mutációk PG-re való genetikai hajlammal járnak.

A PG az esetek több mint 50%-ában szisztémás betegséggel társulva fordul elő. Leggyakoribb komorbiditások: krónikus gyulladással járó bélbetegség (IBD: colitis ulcerosa és Morbus Crohn), gyulladással járó reumatológiai betegségek (inflammatory rheumatological diseases: IRD, rheumatoid arthritis, spondylitis, osteoarthritis), továbbá hematológiai kórképek (myeloma multiplex, lymphomák, leukaemia, polycythaemia vera, thrombocytopeniás purpura) (9). Paraneoplasiás jelenségként, továbbá autoimmun betegségekkel (SLE, Takayasu-arteritis, Wegener-granulomatosis) asszociálva is kialakulhat. Autoinflammatorikus szindrómák, mint a PAPA szindróma (pyogen arthritis, PG és acne), a PASH szindróma (PG, acne és hidradenitis suppurativa), valamint PA-PASH szindróma (pyogen arthritis, PG, acne és hidradenitis suppurativa) részeként szintén megjelenhet (10).

A PG gyakran későn vagy félredinostizált betegség. A fej-nyaki régióra lokalizálódó PG differenciáldiagnosztikájában immunmediált kórképekre, bizonyos infekciókra, előrehaladott, exulcerált tumorokra, metabolikus betegségekre, valamint arteficiális sebekre érdemes gondolni (1. táblázat és 3. ábra). A PG szövettani képe nem specifikus, a dermis diffúz leukocytás beszűrődése, tályogképződés, epidermalis és dermalis necrosis jellemzi. A posztoperatív fellépő formáját sokszor tévesen műtéti sebfertőzésként kezelik. A negatív sebleoltás, antibiotikummal való kezelésre adott válasz hiánya és débridementet követően fellépő progresszió PG-re utaló figyelmeztető jelek. *Jockenhof* és *munkatársai* által 2018-ban leírt úgynevezett PARACELsus pontrendszer alkalmazása segítséget nyújt a PG diagnózisának a felállításában. A tüneteket objektívizálva, azokat major, minor és egyéb kritériumokra osztja fel (2. táblázat). Az elnevezés a kritériumok kezdőbetűiből származó mozaikszó. Major kritériumok: progresszív lefolyású betegség; releváns differenciáldiagnózis hiánya; a vöröses-lilás sebszél. Minor kritériumok: immunszuppresszív terápiára fellépő javulás; a „bizarr” megjelenésű fekély; az extrém fájdalom (>4/10 VAS: vizuális analóg skálán); illetve a pathergiás fenomén. Egyéb kritériumok: szuppuratív gyulladással járó szövettani kép; alávájt fekélyszél; valamint szisztémás betegség társulása. Major kritériumok 3 pontot, a minorok 2 pontot, az egyéb kritériumok egyenként 1-1 pontot jelentenek. 10 vagy afeletti pontszám esetén a diagnózis nagy valószínűséggel PG (1, 11). Betegünknel a PARACELsus pontrendszert alkalmazva a progresszív lefolyás (3 pont), a fekélyek lilás sebszéle (3 pont), bizarr alakja (2 pont), az extrém fájdalom (2 pont), a pathergiás fenomén (2 pont), immunszuppresszív terápiára mutató javulás (2 pont), továbbá a gyulladással járó szövettani kép (1 pont), alávájt sebszél (1 pont) és IBD társbetegség jelenléte (1 pont) alapján az összpontszám 17 volt. Ezek alapján IBD-hez társuló PG diagnózist állítottuk fel.

A PG kezelése immunszuppresszív és/vagy immunmoduláns terápia bevezetésén alapul és leginkább klinikai tapasztalatokon nyugszik. Elsőként választandó és 1B ajánlású a szisztémás glükokortikoid terápia (0,5-2 mg/kg/nap per os vagy iv.). Emellett szintén első vonalban alkalmazható és 1B ajánlású a ciclosporin (3-5 mg/kg/nap per os), amely monoterápiában, illetve szteroiddal kombinálva is adható (12). Különösen IBD-vel vagy IRD-vel társuló PG esetén írtak le jó gyógyulási eredményeket TNF-alfa-antagonista terápia mellett (13). Irodalmi adatok alapján alkalmazható egyéb szteroidspóroló ágensek a methotrexat, mycophenolat mofetil, azathioprin, tacrolimus, diamino-difenil-szulfon, illetve a colchicin. Myelodysplasiás szindrómában thalidomid kezelés hatására a PG jó gyógyhajlammal mutat (14). PAPA szindrómás esetekben interleukin-1 blokkolása bizonyult a leghatékonyabb terápiának (14). Terápiarezisztens esetekben intravénás immunglobulin G alkalmazható (15). Antibiotikum adása csak szisztémás bakteriális fertőzés esetén javasolt, továbbá fontos még a megfelelő fájdalomcsillapítás. Lokálisan szuperpotens glükokortikoid vagy hosszútávú 0,1%-os tacrolimus kenőcs alkalmazandó. Lényeges az atraumatikus kötés-csere, továbbá

| PARACELSUS score: Pyoderma gangraenosum: diagnosztikus kritériumok ≥10 = PG nagyon valószínű; <10 = PG nem valószínű VAS-vizuális analóg skála |
|--|
| Major kritériumok (3 pont) <ul style="list-style-type: none"> • progresszív lefolyású betegség • releváns differenciáldiagnózis hiánya • vöröses-lilás sebszél |
| Minor kritériumok (2 pont) <ul style="list-style-type: none"> • javulás immunszuppresszív terápiára • bizarr alakú fekély • extrém fájdalom (>4/10 VAS) • pathergiás fenomén |
| Egyéb kritériumok (1 pont) <ul style="list-style-type: none"> • szuppuratív gyulladásos szövettani kép • alávájt sebszél • szisztémás betegség társulása |

| |
|--|
| Progressing disease |
| Absence of relevant differential diagnoses |
| Reddish-violaceous wound margin |
| Amelioration by immunosuppressant drugs |
| Characteristically bizarre ulcer shape |
| Extreme pain |
| Localized pathergy phenomenon |
| Suppurative inflammation in histopathology |
| Undermined wound border |
| Systemic disease associated |

2. táblázat

Pyoderma gangraenosum diagnosztikai kritériumok: PARACELSUS pontrendszer

kiemelendő, hogy mechanikai vagy sebészi débridement a pathergiás jelenség előidézésének potenciális kockázattal jár. A gyulladás megszűntével negatívnyomás-terápia és/vagy félvastag bőrátültetés is szóba jön. A megfelelő terápia kiválasztásához keresni kell a PG hátterében álló alapbetegséget és individuálisan szükséges mérlegelni a betegség súlyosságát, aktivitását, illetve a kezelés lehetséges mellékhatásait egyaránt. Betegünknel szisztémás methylprednisolon, majd a TNF-alfa-gátló terápia hatására értünk el komplett sebgyógyulást és az IBD remisszióját. Az esetbemutatással szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy atípusos lokalizációjú és megjelenésű fekély esetén gondolni kell PG lehetőségére, amelynek diagnosztizálásában a PARACELSUS pontrendszer segítséget nyújthat.

IRODALOM

1. Isoherranen K., Jordan O'Brien J., Barker J. és mtsai.: Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care.* (2019) 1(28), S1-S92.
2. Ruocco E., Sangiuliano S., Gravina A.G. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum. an updated review. *J. Eur Academic Dermatol Venerol.* (2009) 23(9), 1008-1017.
3. Jockenhöfer F., Klode J., Kröger K. és mtsai.: Patients with pyoderma gangrenosum analyses of the German DRG data from 2012. *Int Wound J.* (2016) 13(5), 951-956.
4. Benett M.L., Jackson J.M., Jorizzo J.L. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore).* (2000) 79(1), 37.
5. Maverakis E., Maranzo A.V., Le S.T. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers.* (2020) 6(1), 81.
6. Wang E.A., Steel A., Luxardi G. és mtsai.: Classic ulcerative pyoderma gangrenosum is a t cell mediated targeting follicular adnexal structures: a hypothesis based on molecular and clinicopathologic studies. *Front Immunol.* (2018) 8, 1980.
7. Ortega-Loayza A.G., Nugent W.H., Lucero O.M. és mtsai.: Dysregulation of inflammatory gene expression in lesional and non-lesional skin of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* (2018) 178(1), e35.
8. Lu J.D., Milakovic M., Ortega-Loayza A.G. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum: proposed pathogenesis and current use of biologics with an emphasis on complement C5a inhibitor IFX-1. *Expert Opin Investig Drugs.* (2020) 29(11), 1179.
9. Hobbis M.M., Ortega-Loayza.: Pyoderma gangrenosum: From historical perspectives to emerging investigations. *Int Wound J.* (2020) 17, 1225-1265.
10. Marzano A.V., Borghi A., Meroni P.L. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br. J. Dermatol.* (2016) 175(5), 882-891.
11. Jockenhöfer F., Wollina U., Salva K.A. és mtsai.: The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* (2018) 180(3), 615-620.
12. Maronese C.A., Pimentel M.A., Li May.M. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23, 615-634.
13. Brooklyn T.N., Dunnill M.G., Shetty A. és mtsai.: Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* (2006) 55(4), 505–509.
14. DeFilippis E.M., Feldman S.R., Huang W.W. és mtsai.: The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: a systematic review. *Br J Dermatol.* (2015) 172, 1487-1497.
15. Ormerod A.D., Thomas K.S., Craig F.E. és mtsai.: Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ.* (2015) 350(3), h2958.

Érkezett: 2023.05.12.

Közlésre elfogadva: 2023.05.15.

Kisgyermekkori, erythrodermiával járó pustulosus psoriasis

Juvenile pustular psoriasis with erythrodermia

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.²,
MAYER ANNA DR.³, NYUL ZOLTÁN DR.⁴, FOGARASY ANITA DR.¹,
GASZNER-GYIMESI ALÍZ DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹
PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,
PTE KK Patológiai Intézet²,
PTE KK Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár³,
PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A juvenilis generalizált pustulosus psoriasis a pikkelysömör extrém ritkán előforduló klinikai variánsa, melynek során a kiterjedt bőrtünetek, erythrodermia, subcorneális pustulák mellett gyakran szisztémás tünetek, lázas állapot, ízületi érintettség, laboreltérések jellemzők, súlyos esetben akár életet veszélyeztető állapot alakulhat ki. Az utóbbi időben egyre több adat támasztja alá, hogy a von Zumbuch-típusú generalizált pustulosus psoriasis (GPP) hátterében a veleszületett immunrendszer aktivitása fokozott, az autoinflammációs folyamatok dominálnak, míg a plakkos-típusú psoriasisban (PV) jellemzően az adaptív immunitás szerepe hangsúlyos. A gyermekkori esetek kezelésére jelenleg nincs egységes irányelv, mely miatt a gyermek betegeknek a megfelelő terápia megválasztása és adagolása kihívást jelenthet.

Kulcsszavak:

**generalizált pustulosus psoriasis –
veleszületett immunválasz –
autoinflammatorikus kórkép –
epizodikus szisztémás gyulladás**

SUMMARY

Juvenile generalized pustular psoriasis is an extremely rare clinical variant of psoriasis, in which extensive skin symptoms, erythrodermia, subcorneal pustules are often accompanied by systemic symptoms, fever, arthritis and laboratory abnormalities. In severe cases, life-threatening condition may develop. Recently, there is increasing evidence that von Zumbuch-type generalized pustulosus psoriasis (GPP) is associated with increased innate immune activity, and autoinflammatory processes dominate, whereas in plaque-type psoriasis (PV) the role of adaptive immunity is typically predominant. Currently, there is no standard therapeutic guideline for the treatment of childhood cases, which makes selecting and administering the appropriate therapy for pediatric patients challenging.

Key words:

**generalized pustular psoriasis –
innate immune response –
autoinflammatory disease –
episodic systemic inflammation**

A juvenilis generalizált pustulosus psoriasis a gyermekkori pikkelysömörös esetek mintegy 13%-ában fordul elő. Az érintett gyermek betegek átlagéletkora 6-7 év, azonban sok esetben az első életév betöltését megelőzően is jelentkezhetnek az első tünetek. Annak ellenére, hogy a gyermekkori esetek összességében kedvezőbb lefolyásúak, a betegség életminőséget befolyásoló hatása mind

a gyermekek, mind hozzátartozóik számára jelentős. Kiemelt jelentősége van a pontos diagnózis mielőbbi felállításának, valamint a megfelelő terápia beállításának, a mielőbbi remisszió elérésének. A gyermekkori pustulosus psoriasis kezelésére jelenleg nem áll rendelkezésünkre evidenciákon alapuló terápiás algoritmus, a kezelésre vonatkozó ajánlások főként esettanulmányokon alapulnak (1).

Esetismertetés

A 2,5 éves leánygyermeket felső légúti infekciót követően két héttel jelentkező bőrtünetek kapcsán észleltük. Dominálón a törzsön voltak láthatók lencsényi-éremnyi, konfluáló-, erythemás-, infiltrált plakkok, melyek a felkarok feszítő felszínére is kiterjedtek. (1. ábra). A törzsi és végtagokon fennálló tünetek mellett a hajás fejbőrön, diffúzan hyperkeratotikus plakkokat észleltünk. Laboratóriumi vizsgálatai során normál értékeket találtunk (vérkép, máj-, vesefunkció, CRP, AST, vas). Anamnéziséből kiemelendő, hogy a 26. gesztációs hétre, 770 g testsúlyal, szeptikus állapotban született. Perinatális agyállomány-, és tüdővérzés miatt intenzív osztályos ellátásra, gépi lélegeztetésre, transzfúziók-, valamint szeptikus állapota miatt parenterális antibiotikumok, majd IVIG adására szorult. A későbbiek során



1. ábra

Első észlelésünkör fennálló bőrtünetek, dominálón a törzsön látható lencsényi-éremnyi, konfluáló-, erythemás-, infiltrált plakkok, melyek a felkarok feszítő felszínére is kiterjedtek

igazolódott retinopathiája lézeres coagulatiót igényelt. Emellett strabismus convergens, kétoldali teljes sensorineuralis hallásvesztés, mentális retardáció igazolódott. Családi anamnézisben az anyai nagymama psoriasis ismert volt.

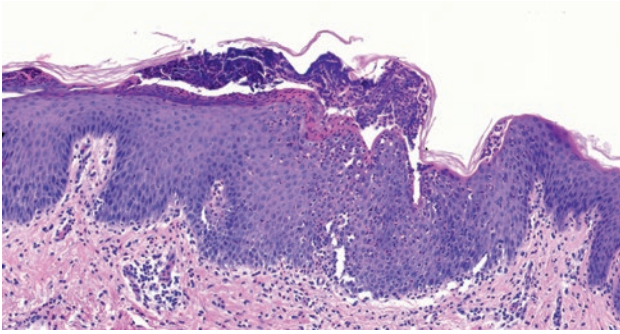
A kiterjedt tünetek háttérében elsősorban a gyakoribb papulosquamosus körképek; ekcema, psoriasis lehetősége merült fel, lokális szteroid terápiát vezetünk be. Átmeneti javulást követően, azonban 1 hónap múlva tünetei jelentősen progressiót, erythrodermiás állapot (2. ábra), generalizált lymphadenomegalia lépett fel, epizódikus lázas állapotok mellett. A klinikai progresszió, valamint a lokális terápiarezisztenciára való tekintettel, további kivizsgálás történt. Kontroll laborvizsgálataiban leukocytosist (27,7 G/l), neutrophiliát: (17,9 G/l), monocytosist (1,7 G/l) észleltünk normál gyulladási paraméterek, szérumbilirubin szint mellett. Lágyszervi- és hasi ultrahang vizsgálata megnagyobbodott nyirokcsomókat reaktívnak véleményezte, mérsékelt hepatosplenomegáliát írt le. Hematológiai konzílium során perifériás kenet vizsgálat történt, szintén negatív eredménnyel, tünete háttérében malignus folyamat fennállta kizárásra került. A mielőbbi pontos diagnózis felállításához szövettani vizsgálatot végeztünk. Tekintettel a korai életkorban jelentkező súlyos tünetekre, az orcák prominens érintettségére, a száj körüli megkímélt bőrtünetekre, a családi anamnézis pozitívására (psoriasis), valamint a helyi kezelés hatástalansága okán felmerült „CARD 14 (Caspase Recruitment Domain-containing protein 14) associated papulosquamosus eruptio” / „CAPE” tünetegyüttes lehetősége (2, 3). Genetikai vizsgálatot kértünk CARD 14-, valamint IL36RN mutáció irányában. A szövettani vizsgálat pustulosus psoriasis fennállását támasztotta alá (3. ábra).

A betegség kezelésére a felnőttkori GPP terápiás javallatait, illetve a gyermekkori GPP esetközlések az immunuszupprimáló hatást nem okozó retinoid terápiát részesítik előnyben gyermekkorban. Ennek megfelelően 0,5 mg/ttkg/nap dózisban, 1x5mg/nap per os acitretin szedését javasoltuk, 2,5 mg/nap fenntartó dózisú prednisolon, lokális gyulladáscsökkentő és emolliens terápia



2. ábra

1 hónap múlva észlelt progresszió, erythrodermiás állapot



3. ábra

Szöveti kép (HE festés, 150x nagyítás).

Az acanthoticus epidermisben neutrophil granulocyták láthatók, amelyek subcorneális pustulát is képeznek. A dermisben a superficiális erek körül lymphocytákból és neutrophil granulocytákból álló, eosinophil granulocytákat nem tartalmazó beszűrődés található

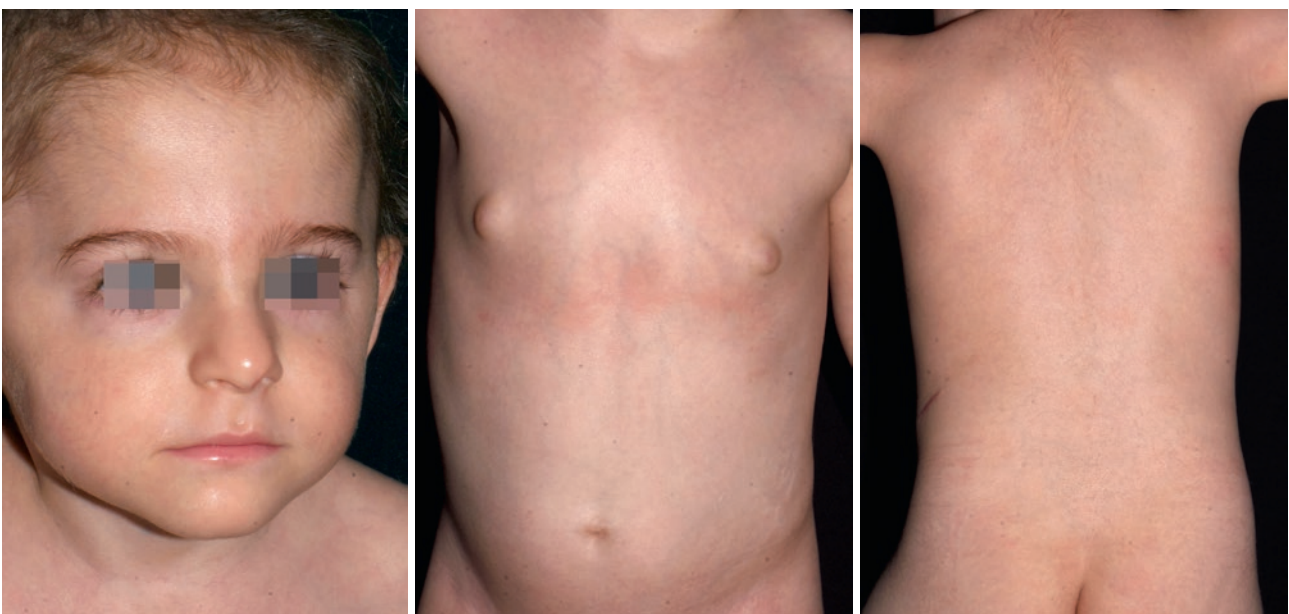
mellett. A fenti terápiák beállítására betegünk a Pécsi Gyermekgyógyászati Klinikára került felvételle. Az acitretin adagolását tekintve azonban probléma merült fel, tekintve, hogy a készítmény 10 mg és 25 mg-os kemény kapszula formában van forgalomban Magyarországon, egyéb kiszerezésben külföldön sem elérhető. Osztott por formában az acitretin az adagolást végző személyzetre (szülők, családtagok) toxikus, teratogén hatású. Végül a 10mg-os acitretin kapszulát 10 ml szirupban feloldva, és annak mennyiségét fecskendővel két napi adagra osztva biztosítottuk a gyermek számára optimális gyógyszer mennyiséget. Az alkalmazott terápia hatására 2 hónap múlva jelentős javulást észleltünk, a szisztémás szteroid dózist fokozatosan leépítettük. A terápia bevezetését követően 3 hónappal a beteg tünetmentesedett (4. ábra), így az acitretin dózist szintén fokozatosan csökkentettük, a 6. hónapra a szisztémás terápia leállt. A beteg azóta is tünetmentes. Genetikai panelvizsgálat a pikkelysömörben gyakran érintett kóros génmu-

tációkat (AP1S3, CARD14, HLA-C, IL36RN, MSMO1, NOD2, PSORS1, PSORS2, PSORS4, PSTPIP1, SERPINA3, SLC39A4, STAT2, TRAF3IP2, TRPV3, ZNF75) nem igazolta.

Megbeszélés

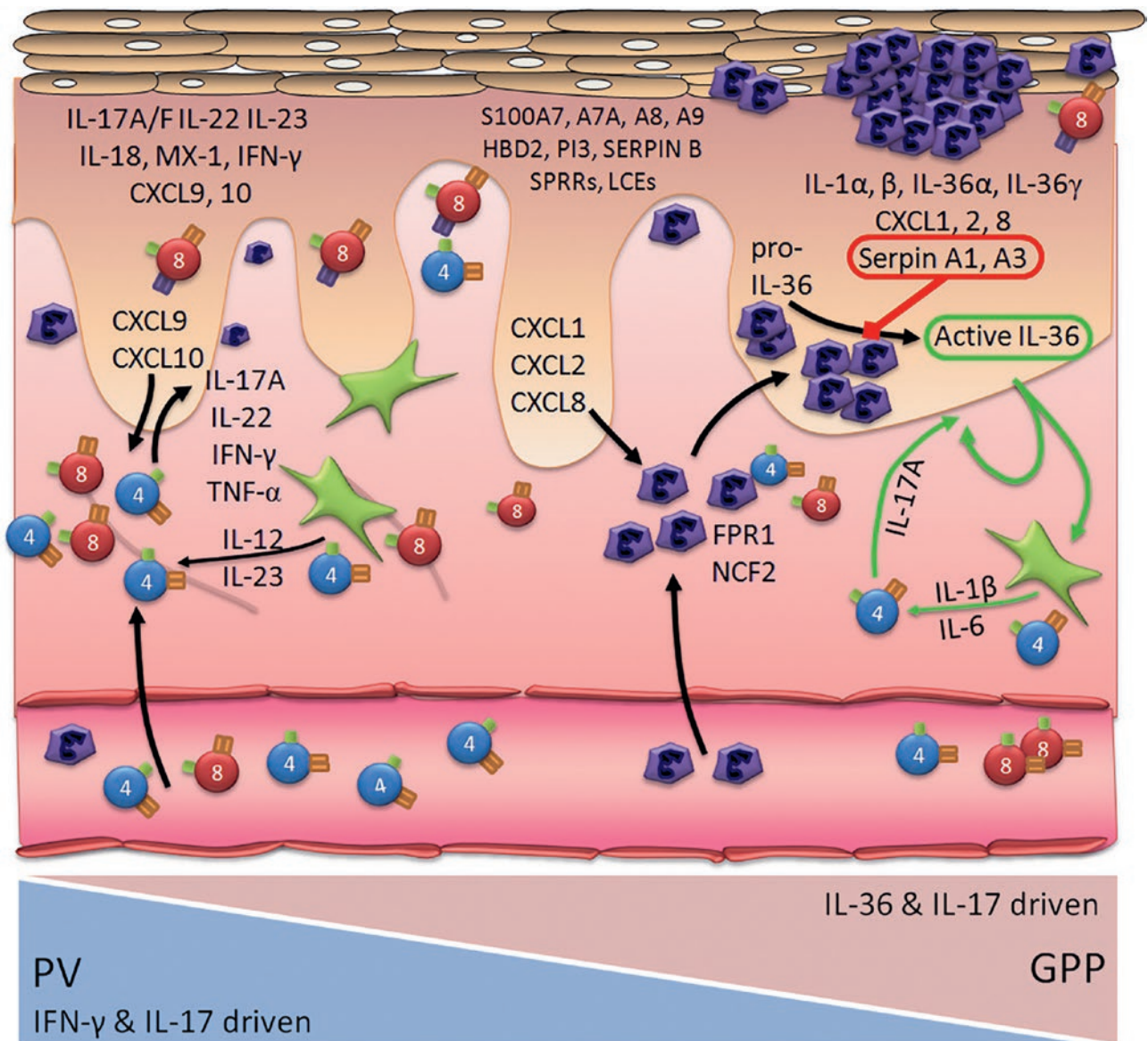
A GPP extrém ritka, súlyos esetben életet veszélyeztető állapottal, a neutrophil granulocyták epizódikus bőrinfiltrációjával, subcorneális pustulaképződéssel, erythrodermiával, kiterjedt hámlással és szisztémás inflammációval járó immunmediált bőrbetegség. Az utóbbi években folyamatosan bővülő patológiai és genetikai ismereteink, a betegség lefolyása során jellegzetes epizódikusan fellángoló klinikai tünetek, valamint a terápia rezisztens esetek okán egyre inkább nyilvánvalóvá vált, hogy a GPP hátterében a psoriasis egy elkülönülő szubtipusáról van szó, a PV-tól eltérő patogenetikai mechanizmusok állnak a hátterében. PV-ban az adaptív immunrendszerben involvált gének túlműködése jellemző, míg GPP-ben a veleszületett immunválasz szerepe és az IL-36 autoinflammatorikus reakciók meghatározók. A GPP subcorneális pustuláinak környezetében, a PV-ban domináns citokinek (IL-17A, IL-12, IL-22, IL-23, TNF-alfa, INF-gamma) mellett a neutrophil granulocyták által aktivált keratinocyták prominens IL-1, IL-36 expressziója detektálható. Emellett a neutrophil proteázok aktiválódása is fokozza az IL-36 termelést. (4, 5, 6), (5. ábra).

Klinikai megjelenését tekintve két szubtipusa különíthető el. Az esetek egy részében már fennálló psoriasis vulgaris mellé társulva jelentkeznek GPP tünetek, más esetekben önálló GPP formában manifesztálódik a kórkép. Ez utóbbi esetek jelentős részében nagy valószínűséggel a IL36RN gént érintő mutációk a legfőbb molekuláris genetikai defektusok a betegség patogenezisében. Ez esetben a kórkép korai életkorban jelentkezik, és jellemzően



4. ábra

6 hónap múlva, a kezelés bevezetését-, majd leépítését követően elért tünetmentes állapot



5. ábra

PV-ban, valamint GPP-ban a neutrophil pustulák környezetében aktiválódó citokinek spektruma, neutrophil proteázok, az IL-36 aktivációt gátló serpin A1, A3. (5)

súlyosabb szisztémás inflammációval járó klinikai tünetek dominálnak, gyakoribbak az epizódikus és perzisztáló fel-lángolások (7).

A súlyos esetek terápiája során kiemelt fontosságú a betegség mielőbbi pontos diagnózisának felállítása és a megfelelő terápia azonnali bevezetése. A gyermekkori GPP kezelésére jelenleg nincs elfogadott egységes guideline. Elsősorban a PV terápiás protokollja, valamint a szakirodalomban található gyermekkori GPP esetközlések eredményei szolgálhatnak iránymutatásként. Ezek alapján a konvencionális szisztémás terápiák közül biztonságosan és hatékonyan alkalmazható, gyermekkori elsőként választandó a nem immunosuppresszív hatású **acitretin** (8, 9), azonban terápiarezisztens esetekben a betegség patogenezisében érintett citokinek (IL-1, IL-17, IL-12, IL-23, IL-36) effektív gátlása, target biológiai terápiák alkalmazása nélkülözhetetlen. Irodalmi adatok alapján kedvező

hatékonyságú az IL12/23 gátló **ustekinumab**, IL-17A gátló **secukinumab**, TNF-alfa gátló **infliximab**, **etanercept**, **adalimumab**. Az elmúlt néhány évben, klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy a neutrophil proteáz enzimek gátlása (serpin A1, serpin A3 – **spesolimab**) az IL-36 szintjének csökkenéséhez vezet, mintegy új terápiás célpontként a GPP kezelésében (10). Alkalmazása során az IL-36RN mutációtól függetlenül a klinikai tünetek gyors regresszióját érték el, valamint a későbbiek során a relapszusok száma is jelentősen csökkent (5,11).

További klinikai vizsgálatok azt is kimutatták, hogy nagyszámú GPP beteg nem hordozott semmilyen ismert genetikai mutációt a IL36RN, CARD14, APIS3, MPO géneknél, ami arra utal, hogy egyes új-, a gének intronikus- vagy szabályozó régióit érintő mutációk, vagy ezen géneken kívüli tényezők is szerepet játszhatnak a GPP patogenezisében (7).

A juvenilis GPP betegek ellátása multidiszciplináris megközelítést igényel, fontos a betegek bőrgyógyászati gondozásba vétele, tekintettel arra, hogy a kórkép lefolyása során különböző gyakorisággal jelentkezhetnek relapsusok.

IRODALOM

1. *Huang YW, Tsai TF.*: Pharmacological Management of Pediatric Pustular Psoriasis. *Pediatr Drugs.* (2020) 22(3), 265-277.
2. *Craiglow BG, Boyden LM, Hu R.*: CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 79(3), 487-494.
3. *Tong X, Li Y, Tang X, és mtsai.*: Case report: Infantile generalized pustular psoriasis with IL36RN and CARD14 gene mutations. *Front. Genet.* (2023) 10(13), 1035037.
4. *Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC és mtsai.*: Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* (2017) 49, 1-8.
5. *Johnston A, Xing X, Wolterink L és mtsai.*: IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* (2017) 140(1), 109-120.
6. *Hussain S, Berki DM, Choon SE és mtsai.*: IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 135(4), 1067-1070.e9.
7. *Zhou J, Luo Q, Cheng Y és mtsai.*: An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). *Int J Mol Med.* (2021) 47(6), 118.
8. *Ergin S, Ersoy-Evans S, Şahin S és mtsai.*: Acitretin is a safe treatment option for infantile pustular psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment.* (2008) 19(6), 341-343.
9. *Shantanu S, J. Scott B, Thaddeus W.*: Infantile pustular psoriasis: Case report of successful treatment with acitretin in a 4-week-old infant, *JAAD Case Reports.* (2021) 11, (121-123).
10. *Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S és mtsai.*: Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine.* (2019) 380(10), 981–983.
11. *Kromer C, Loewe E, Schaarschmidt ML és mtsai.*: Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther.* (2021) 34(2), 14814.

Érkezett: 2023.05.15.

Közlésre elfogadva: 2023.05.26.

Terápiarezisztens bullosus pemphigoid esete

Case report of therapy resistant bullous pemphigoid

BOGNÁR MÁTÉ DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.², KISS VIRÁG DR.¹, HANYECZ ANITA DR.¹
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 45 éves, psoriasis miatt gondozott, guselkumab kezelésben részesülő nőbeteg esetét ismertetik, akinél 2021 őszén COVID vakcinációt követően erythemás seropapulák, majd anuláris elrendeződésű bullák jelentek meg. Kezdeti klinikai kép felvetette Sweet szindróma, illetve IgA-mediált autoimmun bullosus kórképek lehetőségét is, azonban a szövettani vizsgálat intraepidermális eosinophil spongiózis mellett lineáris bazál membrán menti IgG és C3 depozíciót – bullosus pemphigoidnak megfelelő képet véleményezett. ELISA vizsgálat BP180 elleni antitestek mellett bullosus pemphigoidban nem típusos kollagén VII autoantitest pozitívítást igazolt. A szokványos immunszuppresszió – szteroid és későbbiekben azathioprin kezelés – ellenére további progresszió volt látható. Tekintettel a terápiarezisztenciára, rituximab kezelés bevezetése mellett döntöttünk, melynek hatására a bőrtünetek regrediáltak, rendszeres kontroll során stabil tünetmentesség volt látható. Az irodalomban fellelhető esetközlésekben előforduló szokatlan manifesztációjú bullosus pemphigoidhoz hasonló módon, betegünk esetében pathogenetikai tényezőként a közel 10 éve fennálló psoriasis következtében létrejövő epitópszóródás valószínűsíthető.

Kulcsszavak:

**bullosus pemphigoid – psoriasis –
rituximab – kollagén VII**

SUMMARY

The authors present a case of a 45-year-old female patient, who has been previously treated for psoriasis with guselkumab. In 2021 after COVID vaccination seropapules on erythematous background and annular blisters developed. Early clinical presentation indicated Sweet syndrome or IgA-mediated autoimmune bullous diseases, however histological examination showed intraepidermal eosinophilic spongiosis with IgG and C3 deposits along the basal membrane – concluding the diagnosis of bullous pemphigoid. ELISA test revealed both anti-BP180 and anti-type VII collagen antibody positivity, the latter being atypical in bullous pemphigoid. Despite the usual immunosuppressant therapy – corticosteroid and later azathioprine – the clinical symptoms showed progression. Due to the therapy resistance, rituximab was administered, which resulted in complete regression of skin symptoms. During regular follow-up stable remission has been achieved. As described in the published medical case reports of atypical bullous pemphigoid, we suspect that the main pathogenetic factor could be epitope spreading caused by the 10-year history of psoriasis.

Key words:

**bullous pemphigoid – psoriasis –
rituximab – collagen VII**

A mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban bullosus pemphigoidot főként az idős populációban láthatunk. Fiatalabb korban az incidencia rendkívül alacsony (0,5/1 000 000 fő), emiatt differenciáldiagnosztikai kihívást jelenthet. A leggyakoribb subepidermális autoimmun hólyagos bőrbetegség, mely az elmúlt két évtizedben növekvő incidenciát mutat (2-4x), melynek hátterében a hosszabb várható élettartam és szélesebb körben alkalmazott leggyakoribb kulprit gyógyszerek mellett az atípusos megjelenésű, terápiarezisztens esetek pontosabb diagnosztikája állhat (1). A szerzők egy fiatal nőbeteg esete kapcsán veszik sorra a diagnosztikai kihívásokat, terápiás nehézségeket.

Esetismertetés

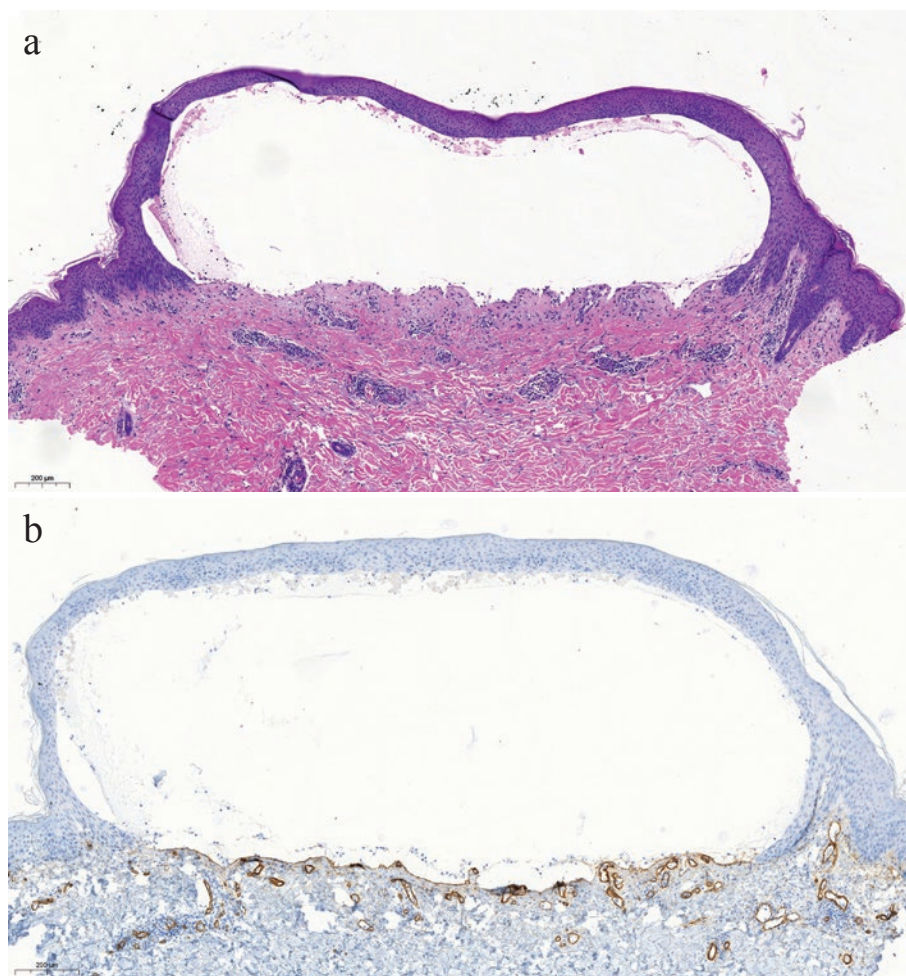
A 45 éves nőbeteg anamnéziséből 2010-ben diagnosztizált psoriasis emelendő ki. Pikkelysömör miatt a kezdeti lokális terápiák mellett acitretin, majd elégtelen terápiás válasz, illetve mellékhatások miatt 2021 áprilisában IL23-gátló guselkumab bevezetése történt, mely mellett tüneteinek teljes regressziója volt látható. 2021 novemberében, hetekkel a 3. COVID vakcinációt követően, testszerte 2-4 mm-es viszkető seropapulák, majd plakkok jelentek meg. Későbbiekben első észlelésünk alkalmával döntően végtagokon, erythemás alapon anuláris elrendeződésben feszes falú bullák voltak láthatóak (1. a, b ábra).



1. a, b ábra

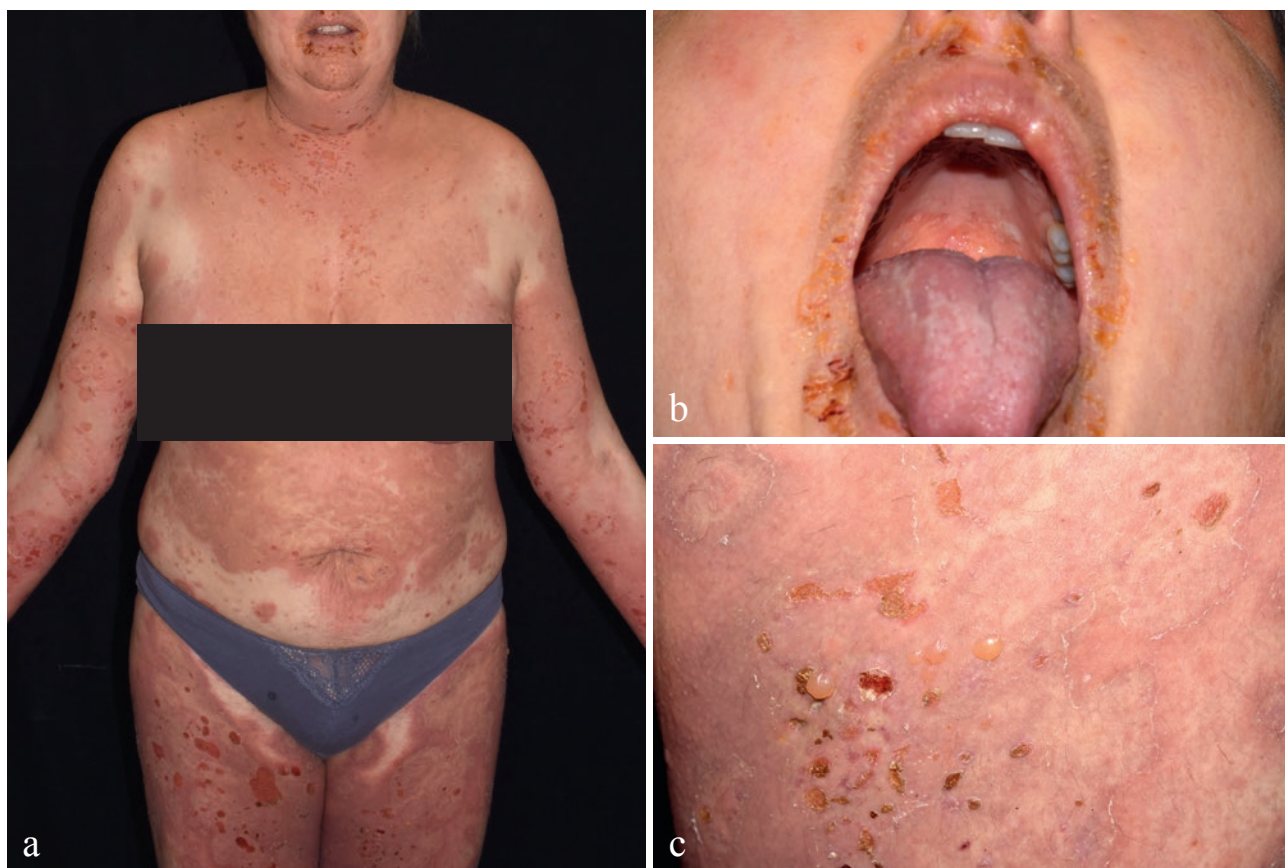
Erythemas alapon seropapulák, plakkok, valamint anuláris elrendeződésű feszes falú bullák

Klinikai megjelenés alapján számos lehetséges diagnózis merült fel; a kezdeti infiltrált seropapulák Sweet szindróma, a hólyagképződés autoimmun hólyagos bőrbetegségek, az anuláris elrendeződésű bullák lineáris IgA dermatosis lehetőségét vetették fel. Kivizsgáláskor eosinophilia (10,2%) és emelkedett IgE szint (>9000 U/ml) volt látható. Képalakító vizsgálatok során térfoglalás, infekt góc kizárható volt. Virologiai, Quantiferon és egyéb mikrobiológiai vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. Direkt immunfluoreszcencia a bazál membránban lineáris C3 és gyengébb intenzitású lineáris IgG pozitivitást mutatott, a hematoxilín és eozin festett metszeten subepidermális vesiculaképződést, neutrophil és eosinophil granulocytás infiltrációt, bullosus pemphigoidnak (BP) megfelelő képet írt le. ELISA vizsgálat anti-BP180 antitest emelkedett szintet (2, 6), továbbá BP-ben nem szokványos módon előforduló anti-kollagén VII pozitivitást (2, 8) igazolt. Tekintettel a kollagén VII ellenes antitest mérsékelt pozitívására, epidermolysis bullosa acquisita (EBA) kizárása céljából kollagén IV jelölés történt, melynek során a hólyagképződés a lamina densa felett volt látható, mely EBA diagnózisa ellen szólt (2) (2. a, b ábra).



2. a, b ábra

- a) **HE festés, 60x nagyítás:** subepidermális vesicula, neutrophil és eosinophil granulocytás infiltráció
 b) **Kollagén IV festés, 70x nagyítás:** hólyagképződés a lamina densa felett



3. a, b, c ábra

Testszerte erythema, bullaképződés, szájnyálkahártya erosiók

A klinikai tünetek és elvégzett vizsgálatok alapján bullosus pemphigoid diagnózisa volt felállítható. A kezdetben alkalmazott methylprednisolon (0,5 mg/ttkg) és lokális dezinficienssek, hámosító kezelés mellett tünetei fokozatos progressziót mutattak, arci ödéma és szájnyálkahártya erosiók voltak láthatóak, illetve a kezdeti anuláris elrendeződésű bullák testszerte progrediáltak (3. a, b, c ábra).

Szteroid dózisémelést (1 mg/ttkg methylprednisolon), illetve azathioprin terápia felépítését követően mérsékelt javulás volt látható csupán. Az elhúzódó hospitalizáció és a nagymértékű immunszuppresszió mellett szövődmények jelentkeztek; novum mellkasi fájdalom és EKG-n észlelt ST eleváció háttérben pericarditis igazolódott. Napokkal később jobb alsó végtagi izomgyengeség jelentkezett, neurológiai kivizsgálás során jobb oldali, kompressziós eredetű peroneus paresis igazolódott. A pericarditis kezelése céljából indított colchicin és a korábban megkezdett azathioprin terápia súlyos neutropéniát indukált, így ezek felfüggesztésre kerültek. A terápia refrakter bőr- és nyálkahártyatünetek, illetve a fentnevezett mellékhatások miatt rituximab kezelés bevezetése történt (2x1000 mg 2 hét különbséggel), melynek hatására tüneteinek nagymértékű fokozatos javulását észleltük. Alacsony dóziszú methylprednisolon fenntartó terápia mellett bőrtünetei fokozatosan regrediáltak, mígnem fokozatos dóziscsökkentés mellett a szteroid terápia elhagyható volt, teljes tünetmentesség következett be.

Megbeszélés

A BP-re jellegzetes BP180 antitest mellett betegünk esetében kollagén VII ellenes antitest pozitivitás volt látható, mely irodalmi adatok alapján terápia rezisztenciára predisponáló faktor (3). Psoriasis és bullosus pemphigoid együttes előfordulását több esetről leírták már, ahol megfigyelték, hogy a jól ismert autoantitestek mellett (BP180 és BP230) egyéb antitestek megjelenése is jellemző. Feltételezhető, hogy psoriasisban szenvedő betegek tünetmentes bőrében abnormalis fehérjestruktúrájú bazális membrán és egészséges egyénektől eltérő dermoepidermális junkció (DEJ) struktúrfehérjei ellen képződnek antitestek, ugyanakkor ezen autoantitestek autoimmunitásban betöltött patogenetikai szerepe egyelőre nem tisztázott (4). Betegünk esetében régóta fennálló psoriasis okozta epitópszóródás valószínűsíthető a háttérben, mely jelenséget több közlemény is leírt bőrbetegségek megváltozott manifesztációjára, progressziójára kapcsán (5). Azonban a fent említett etiológiai tényezők mellett a tünetek kezdetét megelőzően fél évig tartó IL23-gátló guselkumab kezelés jelentőségét sem vethettük el. IL23 által kiváltott bullosus pemphigoidot az irodalomban mindössze egy esetben írtak le, illetve anti-TNF- α és IL12/ IL23-gátló kezeléskor ritka, ismert mellékha-

tásként tartják számon (6). A COVID világjárvány és a széleskörű vakcináció kapcsán számos esetben leírtak az oltást követően jelentkező, vakcina-indukálta bullosus pemphigoidot, így betegünknel a tüneteket egy hónappal megelőző, harmadik SARS-CoV2 ellenes vakcina szerepe szintén felmerült fentiek mellett provokáló etiológiai faktorként (7). Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek diagnosztikájában, köztük bullosus pemphigoid esetében is, kiemelendő a szövettan mellett ELISA vizsgálat fontossága, mind a pathomechanizmus tisztázásában, mind pedig a pontosabb diagnózis felállításában. Betegünknel jelentkező terápiarezisztens bullosus pemphigoid háttérben valószínűsíthető psoriasis indukálta epitópszóródás mellett a fent említett etiológiai tényezők együttes hatása, melyek mind a betegség kiváltásában, mind pedig az atípusos megjelenésben és nem kielégítő terápiás válaszban szerepet játszhattak.

IRODALOM

1. *Khalaf Kridin, Ralf J. Ludwig*: The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. (2018) 5, 220.
2. *Ho Yeol Lee, Seung Pil Ham, Yoo Won Choi és mtsai.*: The Value of Type IV Collagen Immunohistochemical Staining in the Differential Diagnosis of Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases. *Acta Dermatovenerol Croat.* (2018) 26(2), 133-138.
3. *Delphine Giusti, Grégory Gatouillat, Sébastien Le Jan és mtsai.*: Anti-Type VII Collagen Antibodies Are Identified in a Subpopulation of Bullous Pemphigoid Patients With Relapse. *Front Immunol.* (2018) 9, 570.
4. *Renáta Bozó, Lili Borbála Flink, Nóra Belső és mtsai.*: Could basement membrane alterations, resembling micro-wounds at the dermo-epidermal junction in psoriatic non-lesional skin, make the skin susceptible to lesion formation? *Exp Dermatol.* (2021) 30(6), 765-772.
5. *L S Chan, C J Vanderlugt, T Hashimoto és mtsai.*: Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* (1998) 110(2), 103-9.
6. *Martina Burlando, Niccolò Capurro, Astrid Herzum és mtsai.*: Guselkumab-associated bullous pemphigoid in a psoriasis patient: A case report and review of the literature. *Dermatol Ther.* (2022) 35(1), e15207.
7. *Aashish, Aneesh Rai, Govinda Khatri és mtsai.*: Bullous pemphigoid following COVID-19 vaccine: An autoimmune disorder. *Ann Med Surg (Lond)*. (2022) 80, 104266.

Érkezett: 2023.05.16.

Közlésre elfogadva: 2023.05.17.

A gerincvelő primer intramedulláris melanómája. Esetismertetés

Primary intramedullary melanoma of the spinal cord. Case report

BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR., VAJDA ADRIENNE DR.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Honvédkórház,
Bőrgyógyászati Osztály és Szakambulanciák, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 79 éves férfi esetét ismertetik. Hetek alatt kifejlődő alsó végtag gyengeség, majd paraesthesia és járási bizonytalanság miatt került Neurológiai Szakambulanciánkra. Az elvégzett koponya CT negativitása mellett a gerinc MRI a X-XI. Th. csigolya magasságában térszűkítő folyamatot igazolt, melyet műtétieltávolítottak. A szövettani vizsgálat kiegészítve az immunhisztokémiával melanoma malignumot igazolt. Az Országos Onkológiai Intézetben a műtéti anyagból elvégzett genetikai vizsgálat BRAF-V600 E negativitást igazolt. A kültakaró többszöri tüzetes vizsgálata, valamint a szemészeti lelet negativitása felvetette a gerincvelőből kiinduló primer tumor lehetőségét. A nyirokrégiókban áttét nem volt igazolható.

A műtét után célzott sugárterápiát végeztek, majd pembrolizumab monoterápia bekapcsolása történt, melyet azonban a gyorsan kialakuló mellékhatások miatt idő előtt abbahagytak. Carboplatin terápiára tértek át, melyet 5 ciklus után a mellékhatások miatt elhagytak. A beteg átmeneti remissziója 7 hónapig tartott, majd tünetei erős fájdalom kíséretében visszatértek. Ekkortól kezdve főként húgyúti infekciók és a bél-passage zavarai uralták a klinikai képet. Decubitusok és sepsis kialakulása után a tünetek első észlelése után 21 hónappal exitált. Esetünk extrém ritka; hatásos, az öt évet elérő túlélést eddig nem közöltek.

Kulcsszavak:

Intramedulláris melanóma – gerincvelő – pembrolizumab

SUMMARY

Authors report the case of a 79 year old man. After weakness, paraesthesia and walking disturbances developing within weeks he was admitted to the Neurology Department of our institution. Upon negativity of Computed Tomography the Magnetic Resonance Investigation of the spinal cord revealed space constrictor process corresponding to thoracic vertebrae X- XI. This mass was removed surgically. Histology supplemented by immuno-histochemistry had proved malignant melanoma. Genetic test out of the removed neoplastic tissue was negative to BRAF-V600 E. The repeated thoroughly performed checks on the entire integument as well as negativity of the ophthalmic status has raised the possibility of primary melanoma originated from the spinal cord. No lymph node metastasis was detected. After surgery targeted X-ray irradiation was performed, followed by Pembrolizumab administration in monotherapy. This treatment was, however suspended due to rapidly developing side effects. As next Carboplatin therapy was started which was stopped after the 5th cycle due to side effects. The temporary remission has lasted for 7 months but the initial symptoms had returned with increasing pain. From this time urinary infection and disturbance of intestinal passage have dominated the clinical picture. Decubital ulceration and sepsis developed and the patient died 21 months after first appearance of clinical symptoms. Extreme rarity and poor survival not exceeding 5 years are characteristics of the of reported cases.

Key words:

primary intramedullary melanoma – spinal cord tumours – Pembrolizumab

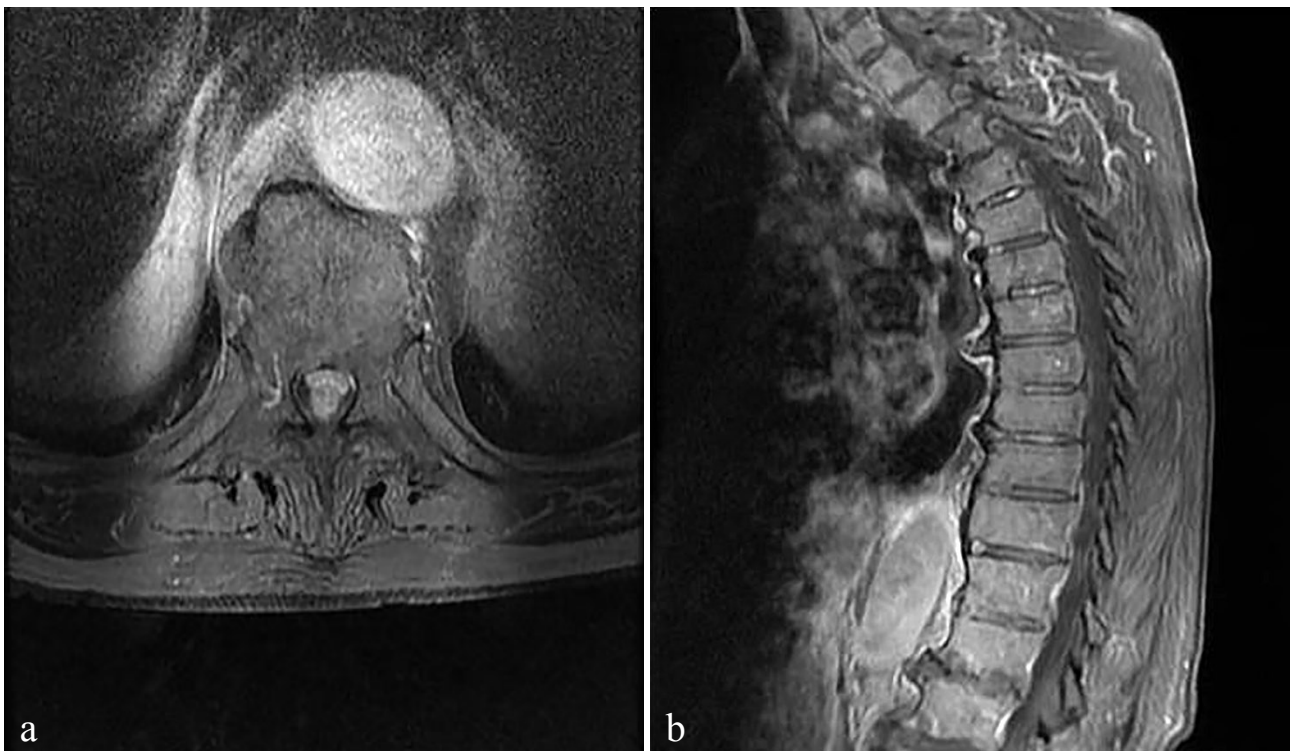
Az extrakután melanómák közé sorolhatók a szem (uvea) az egyéb nyálkahártyák, a központi idegrendszer (leptomeninxek) és az anorectális, benne a vulvovaginális régió melanómái. Ezek közös, a bőrfelületi régióktól eltérő tulajdonsága az agresszív növekedés és fokozott metasztázis hajlam (1). Többnyire rendkívüli ritkaságuk (4-5% az összes melanómán belül) és nehéz felismerhetőségük is problémát jelent. Korábban nagy közép-magyarországi

anyagot történt felmérésünk során $26/867 = 2,99\%$ volt az extrakután esetek aránya (3). Ezen belül további nagyságrendi csökkenés kalkulálható az agyban és a gerincvelőben primeren fellépő melanómák vonatkozásában. Ezek az összes tumorok 1%-át teszik ki. Esetünk ismertetése egy különlegesen ritka, a gerincvelőben fellépett melanoma felismerésétől a beteg haláláig terjedő történéseket foglalja össze.

Esetismertetés

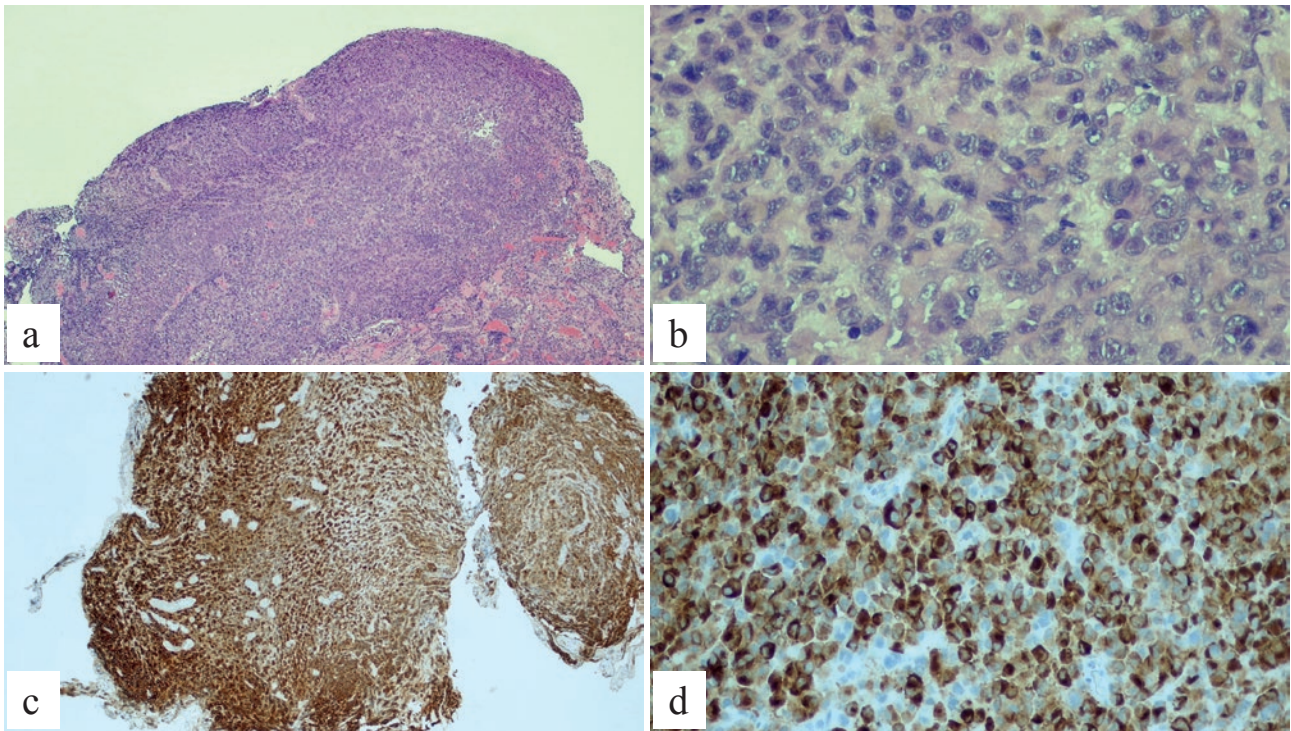
A szerzők 79 éves férfi esetét ismertetik. Régebbi anamnéziséből kezelt hypertonia, valamint 2002-ben Achilles-ín műtét említhető. Fiatal korában élsportoló volt. Rápidan (hetek alatt) kifejlődő alsó végtag gyengeség, paraesthesia és járási bizonytalanság miatt intézményünk Neurológiai Szakambulanciáján vizsgálták. Az elvégzett koponya CT negativitás után a gerinc MRI a XI. Th. csigolya magasságában térszűkítő folyamatot igazolt (2018. 11. 30. *1. a, b ábra*). Dec. 12-én az Országos Idegsebészeti Intézetben történt műtét (Prof. Banczerowski Péter) során intramedullárisan növekvő 21,6 mm hosszú a myelon csaknem teljes keresztmetszetét elfoglaló, környezetét infiltráló tumort távolítottak el. Ezt követően a járásképtelen beteg az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetbe került (2019 jan-febr). A műteti anyag szövettani vizsgálata a SE I. sz. Patológiai Intézetében HE festéssel sejtdús szövetet mutatott, melyben a sejtek szolid mezőkbe rendeződtek. Néhány sejt citoplazmájában barna melanin pigment volt jelen. A tumor sejtek széles eosinophyl, és/vagy vacuolizált citoplazmát, megnagyobbodott, pleomorph magvakat és prominens nucleolust tartalmaztak. Immunhisztokémia: A tumor sejtek S100, melan A és HMB-45 pozitivitása egyértelműen igazolta a melanoma malignumot (*2. a, b, c, d ábra*). Az Országos Onkológiai Intézetben sürgős BRAF és NRAS gén mutációs vizsgálat történt (2019. 01. 10). Ez a fenti gének vizsgált exonjaiban funkciónyerő mutációt nem igazolt (BRAF-V600E negativitás). Bár a szövettani kódolt diagnózis kezdetben melanoma metastasis volt, azonban a primer folyamat lehetősége már ekkor felmerült, és ezt támasztotta alá a tumor kutatás eredménye is.

A betegnél 2019. 02. 07-én sugárterápiás kezelést kezdtek. Ennek során 2019. 03. 01-én PET CT történt. Itt a műteti területben megfigyelhető halmozódásokat írtak le. Más területen FDG-avid malignitásra gyanús halmozódás nem volt. 2019. 3. 21-én Pembrolizumab PD-L1 gátló immunterápiát kezdtek. A szer egyszeri 160 mg-os dózisa után az 5. napra viszkető erythemato-papulozus kiütések jelentkeztek. Egyidejűleg a beteg testszerte kínzó viszketésről panaszkodott. Ezek miatt a terápiát felfüggesztették (*3. ábra*). 2019. 05. 02-án az Onco-Team Carboplatin kemoterápiát javasolt, 2019. 05. 09-08. 29 között 5 ciklust kapott, majd a szív- keringési status romlására való tekintettel ezt a kezelést is abbahagyták. 2019. 09. 13-án pancytopenia miatt hospitalizáció történt az Országos Onkológiai Intézetben. A közben elvégzett CT és MR vizsgálatok sem metasztatist sem lokális progressziót nem mutattak. A műtét utáni 14 hónap során a beteg állapota folyamatosan javult, lábra tudott állni és járókerettel, majd később a nélkül is járóképesse vált, ürítési funkciói rendeződtek. 2020. januárban a koponyanyak-mellkas-has-kismedencei CT vizsgálat disszeminációt nem észlelt. A kontroll gerinc MR helyi recidivát nem mutatott. 2020. 05. 07-én a páciens állapota rosszabbodott, hátfájdalom, hányinger mellett ismét járásbizonytalanság alakult ki. Propagáció kizárására PET-CT és teljes gerinc MR vizsgálat készült, melyen ugyan csont eredetű disszemináció nem került leírásra, de jobb oldalon a vesében kehelytágulat, illetve a prosztata alsó részében inhomogenitás volt megfigyelhető. Ezek hátterében gyulladásos és esetleg malignus folyamat is felmerült. 2020. 06. 05-én labor vizsgálat készült, melyben magas CRP, csökkent vese GFR mellett vizeletében bacteriuria, pyuria, hae-



1. a, b ábra

2018 novemberi MR lelet. *a*: Axiális sík: A Th.10 magasságában a dura mater egyenetlen (15 mm) itt 11x3 mm-es intenzív (világos) kontrasztanyag halmozás a csigolyatest j. szélén; *b*: Sagittális sík: A Th.10/11-ben kb. 20 mm hosszú, a myelont elfoglaló (világos) képlet, az alsó részen a gerinctől balra



2. a, b, c, d ábra

a, b: Szövetten haematoxylin-eosin festés; c, d: Immunhisztokémiai vizsgálatok (2c melan A), (2d HMB45)



3. a, b, c ábra

A Pembrolizumab egyszeri adására az 5. napra kialakuló bőrtünetek

maturia volt. A PSA emelkedett értékű (szürke zóna) volt. Ekortól a Fővárosi Szent János kórház Bel osztályán kezelték. Vizeletéből *Enterobacter kobei*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, tenyésztett ki. Ciprofloxacin® 2x500 mg terápiában részesült. A 2020.6.12-i ismételt vizelettenyésztésből *Candida albicans* volt kimutatható. Antimikotikumot nem kapott. Ciprofloxacin th-t napi 750 mg-ra emelték. Az ismételt laborokban CRP értéke emelkedett, vizeletében kismennyiségű haematuria volt. Hasi UH-on húgyhólyag retenció került leírásra. Állandó katéter felhelyezését követően macroscopos haematuria ürült. A bél passage akadózóvá vált. Vizeletéből *Enterococcus faecalis* tenyésztett ki. Parenterálisan folyadékpótlást kapott, hashajtásban és per os antibiotikus terápiában részesült. Tekintettel a fokozódó járásnehezítettségére neurológiai vizsgálat is történt, mely alapján egyértelmű olyan centrális neurológiai statusbeli eltérés nem volt észlelhető, mely a tumoros alapbetegség recidívjára vagy disszeminációjára utalt volna. Az urológiai konzílium a páciens ekkori állapotában akut urológiai beavatkozást nem tartott szükségesnek. Az állandó katéter fenntartását javasolták. Általános állapota a következő 1,5 hónapban tovább romlott. A 2020. júl. 17-én elvégzett mellkas rgt vizsgálaton kóros eltérés nem volt.

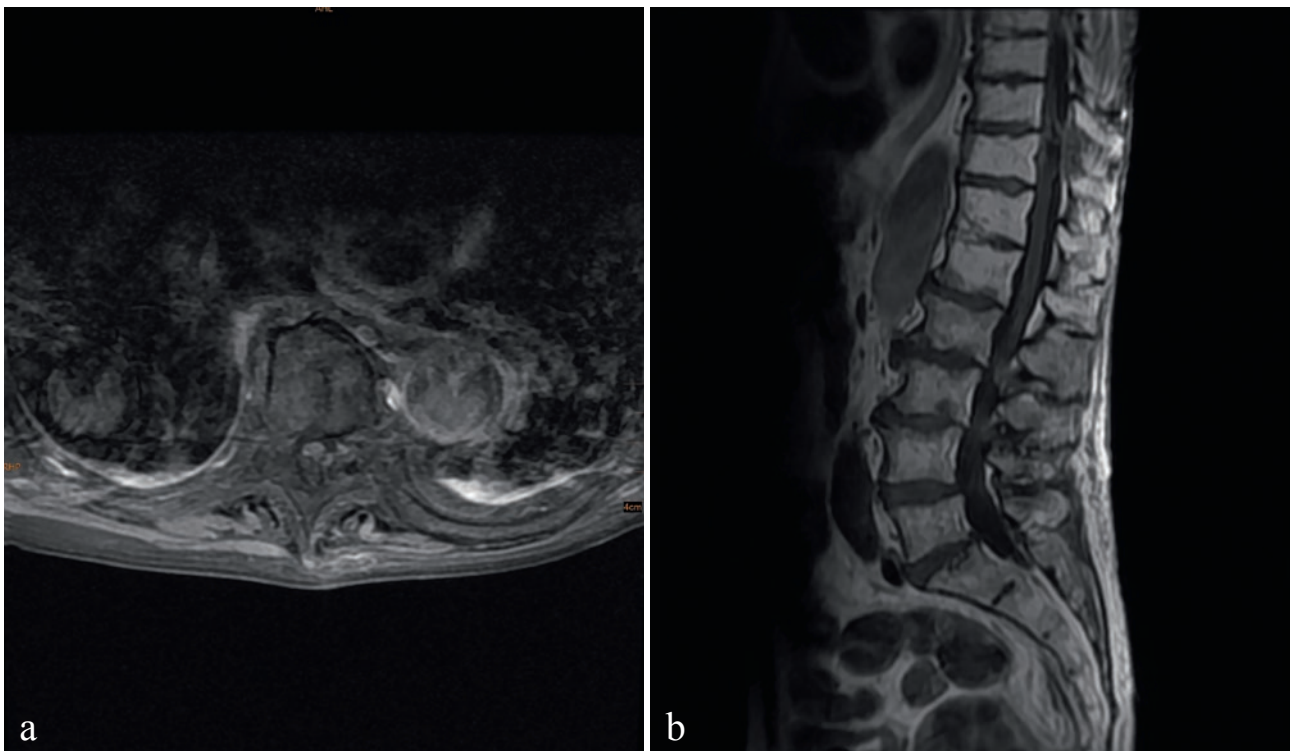
Infektológussal is konzultálva antibiotikus terápiáját módosították, emellett láztalan lett. Az elvégzett koponya és hasi CT negativitás mellett XI-es csigolya magasságában az elvégzett thoraco-lumbalis gerinc MR vizsgálaton myelon kompressziót okozó Th. XI. csigolyát érintő recidív tumor vizualizálódott (4. ábra).

Közben a régen ismert hypertóniája ellenére vérnyomása alacsony tartományban stabilizálódott. A „Decu team” 3 naponta mindkét sarkán levő 2. stadiumú, és a sacralisan 2-3.st. felfek-

véseit kezelte. Július 31-én az aktívról a krónikus Belosztályra helyezték át, ahol a beteg a nap végén exítált. A gerincvelői melanoma okozta tünetek megjelenése és a beteg halála között tehát 21 hónap telt el. Az aug. 5-én elvégzett boncolás a halál okaként kétoldali bronchopneumoniát, akut tüdőödemát, emphysemat, dilatatív cardiomyopathiát és krónikus purulens bronchitist állapított meg. A gerincvelői boncolása elmaradt!

Megbeszélés

A központi idegrendszer primer melanomáját először Hirschberg írta le 1906-ban (4). Extrém ritka előfordulása miatt a becsült incidenciája 0,005 eset/100 000 fő, vagyis ~20 millió lakosra esik egy ilyen eset. A velőbázisból történő sejtkiáramlás az embryogenezis folyamatában elakad és a megrekedt sejtek differenciálódása zavart szenved. Ismeretlen közti lépések láncolatán át az élet későbbi bármely időszakában extra- vagy intramedulláris onkogenezis indulhat. A leírt esetek férfi-női aránya azonos. Az összes publikált eset az 1950-es évek végétől kezdetben évi 1-3 eset leírását követően 2008-tól után évi 6-13 esetre növekedett. Így az összes publikációk száma <100. A választandó terápia a lehetőség szerinti teljes tumor eltávolítás, mely azonban magában hordozza a gerinc harántlézió veszélyét. A sebészi beavatkozás kiegészítésére a lokális célzott irradiációt, valamint az immunterápia bevezetését javasolják. Esetünkben az immunterápia során fellépő bőrtünetek annak (talán idő előtti) felfüggesztését és a jóval toxikusabb kemoterápia indítását eredményezték. Mindezek és az elért átmene-



4. a, b ábra

2020 júliusi MR lelet. a: Axiális sík: Myelon kompressziót okozó, a Th. 11. csigolyát érintő recidív tumor a csigolyatest j. szélén; b: Sagittális sík: 40 mm hosszán húzódnó sötét képlet a Th. 9–12. csigolyatestek előtt balra

ti remisszió ellenére a fatális végkifejlet az első tünetek után 21 hónappal bekövetkezett. A közelmúltban publikált esetleírásokban a gerincvelő primer melanomájának túlélését akár 7 évre is dokumentálták, a bőrből kiinduló, központi idegrendszeri metastasisokat adó kórfarmákkal szemben, melyek halálózása 1 éven belüli (5). Tekintettel arra, hogy a gerincvelő boncolása elmaradt, nem ismerhettük meg a tumor környező képletekhez való viszonyát, valamint azt sem, hogy makroszkóposan fekete színű volt-e az elváltozás (5)?

Köszönetnyilvánítás: A szerzők hálásan mondanak köszönetet a családnak az esetismertetés és a klinikai képek közzétételének engedélyezéséért. Köszönet illeti az Országos Onkológiai Intézet orvosait és munkatársait a beteg kezeléséért.

IRODALOM

1. *Carvajal R, Maniar R:* Extracutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* (2021) 35, 85-98. doi: 10.1016/j.hoc.2020.09.004.
2. *Hussein M:* Extracutaneous malignant melanomas. *Cancer Invest.* (2008 Jun) 26(5), 516-34. doi: 10.1080/07357900701781762.
3. *Vajda A, Zámolyi S, Baló-Banga JM:* Assessment of 35 Years Longitudinal Observations on Melanoma Patients in a Single Center of Hungary's Central Region: Effect of Interferon Immunotherapy. *J Clin Dermatol Ther* (2021) 7, 075. Page 6
4. *Hirschberg A:* Virchows Archiv für Pathol Anat Physiol klin. Medizin (1906) 186, 229-240
5. *Nakamae T., Kamei N, Tanaka N és mtsai.:* Primary Spinal Cord Melanoma: A Two-Case Report and Literature Review. *Spine Surg Relat Res* (2022) 6, 717-720

Érkezett: 2023.05.15.

Közlésre elfogadva: 2023.05.24.

Aktualitások az akne lokális terápiájában*

Actualities in the local therapy of acne*

PÓNYAI GYÖRGYI DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az akne gyakori bőrbetegség, patomechanizmusa az androgen-indukált fokozott sebum termelés, follicularis hyperkeratinizáció, a bőr microbiom diverzitás csökkenése, valamint az ezekkel összefüggő gyulladással kölcsönhatásán alapszik. Helyi kezelésben a topikális retinoidok, a benzoyl peroxid és a lokális antibiotikumok, azelainsav tartoznak az élvonalba. A terápiás repertoár folyamatosan bővül, az új gyógyszer-hatóanyagok mellett helyet kapnak benne a dermokozmetikai és eszközös fejlesztések is. A hatékonyság növelése mellett nagy hangsúlyt kap a biztonságosság és tolerabilitás.

Kulcsszavak:

akne – lokális terápia

SUMMARY

Acne is one of the most common skin diseases. Its pathomechanism is based on the interaction of androgen-induced increased sebum production, follicular hyperkeratinisation, a decrease in skin microbiome diversity and the associated inflammatory response. The therapeutic repertoire is constantly expanding, in addition to new pharmaceutical active ingredients, it also includes dermocosmetics and instrumental developments. In addition to increasing efficiency, safety and tolerability are increasingly emphasized.

Key words:

acne – local therapy

Az akne pubertáskorban a teljes populáció 85%-át, a felnőttek 12%-át, ezen belül a 20–30-as korosztály közel felét, és még a negyvenesek 4%-át is érinti. Az elmúlt 10 évben a felnőtt nők körében is nőtt az előfordulása (15–50%). A tünetek miatti stigmatizáció sokszor depresszióhoz, a szociális interakciók beszűküléséhez, és így jelentős életminőség romláshoz vezet. A lokalizációt tekintve, dominálón (több mint 90%-ban) az arc érintett, majd a hát (60%) és a mellkas (15%) következik. Mivel a léziók elsősorban az arcon láthatók, kevesebb szó esik – és ezáltal az epidemiológiai és terápiás adatok is limitáltak – a törzsön (mellkason, háton) megjelenő aknéról. A törzsön is kialakuló akne adolescens korban sokszor kíséri az arci tüneteket. Gyakran jelentkezik először, vagy perzisztál felnőtteknél, nem csak a férfiaknál, hanem a nőbetegeknél is (1–6).

Akneban jellemző a barrier funkció zavara: a bőr pH emelkedése, fokozott vízvesztés, csökkent stratum corneum hidratáció, valamint a tökéletlen stratum corneum intercellularis lipid membrán funkció. Ezek az eltérések az aktuálisan éppen nem tünetes helyeken is észlelhetők, enyhe formában. A patomechanizmusban lényeges a follicularis hyperkeratinizáció, a keratinocyták hyperproliférációja, ami a comedoképződésben nyilvánul meg. A megnőtt sebum termelés a bőr olajos, zsírossá válásában, a bakteriális proliferáció pedig a bőr dysbiosisában manifesztálódik.

Utóbbi vonatkozásában a *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) domináns szerepét hangsúlyozzák, bár nem minden alcsoportja patogén, az akne kialakulásának folyamatában inkább ezek diverzitásának megbomlása lényeges. A patogén *Cutibacteriumok* a bőr felszínén extracellularis polyszacharidokból biofilmet képeznek, mely fokozza a baktérium tapadását a folliculusfalhoz, segíti növekedését és anyagcseréjét, valamint a rezisztencia kialakulását. A *Cutibacterium* jelenléte már a folyamat korai szakaszában is fokozza a TLR-2 expressziót és gyulladással kapcsolatos citokinek felszabadítása révén facilitálja a gyulladást. A keratinocyták $INF\gamma$, IL1, IL8, IL12, TNF produkciójának növekedése révén a pilosebaceus egység hyperkeratinizációja is fokozódik (2, 3, 7).

A különféle lokális és szisztémás antibakteriális szerek átmenetileg, vagy relatív tartósan megváltoztatják az arc-bőr mikrobiomját. Ugyanakkor nem hatnak szelektíven, így hasznos mikrobiom-tagokat is elpusztítanak és akár rezisztencia kialakulásáért is felelősek lehetnek. A multi-rezisztens baktérium törzsek száma világszerte növekszik és ezek között *C. acnes* törzsek is megjelentek. Többek között ezzel magyarázható, hogy akne-ban az antibiotikumokat nem javasolják monoterápiában (2, 3).

Ellentmondásosnak tűnik, de az aknes bőr sokszor szenzitív, az érintettek felszíni hámlásra, szárazságra pa-

naszkodnak. Bár a „bázisterápia” fogalmát elsősorban az atópiás dermatitishez kötjük, az akne lokális kezeléséhez is hangsúlyozottan hozzátartozik a megfelelő ápolás: nem irritáló lemosók és ceramid tartalmú emolliensek napi használata. Maradványtünetek (pl. hyperpigmentáció) megelőzése céljából, valamint a fényérzékenyítő terápiák miatt fontos a megfelelő fényvédelem (1, 8, 9).

Az akne rendszerint hosszabb távú kezelést, gondozást igényel, a bőrgyógyászok számára így a beteg compliance megtartása alapvetően fontos. A sikeres terápia feltétele, hogy az alkalmazott topikális gyógyszerkészítmény legyen könnyen felvihető textúrájú, napi egyszer alkalmazva is kellő hatást biztosítson, és hónapokig maradjon jó hatékonyságú. A legfontosabb célkitűzések a follicularis hyperkeratosis megelőzése, a comedok eliminálása, a *C. acnes* kolonizáció, a sebum szekréció és a gyulladás csökkentése. A lokális gyógyszeres terápiában jelenleg a topikális retinoidok, a benzoyl peroxid és a lokális antibiotikumok, azelainsav tartoznak a frontvonalba, főként kombinációs kezelési sémákban, illetve kiszerezésekben. A helyi kezelésnek az akne enyhe, közepes és súlyos formáiban is van létjogosultsága, mivel a szisztémás terápiáknak határt szabnak az adverz hatások (antibiotikumok – rezisztencia, gasztrointesztinális panaszok, orális isotretinoin – teratogenitás, pszichiátriai reakciók) (3–5, 10–13).

A **topikális antibiotikumok** gyulladáscsökkentő és antimikrobás hatásúak, akkumulálódnak a folliculusban, ami növeli hatékonyságukat. Benzoyl peroxiddal, lokális retinoiddal vagy azelainsavval kombinálhatók. Lokális antibakterialis terápiában jelenleg clindamycin, erythromycin, minocyclin javasolt különféle formulákban (lotio, hab, gél, krém). A rezisztencia veszélye miatt az antibiotikus kezelést monoterápiában nem ajánlják. Amennyiben benzoyl peroxiddal kombinálják őket, ennek esélye csökken. Aktuális kihívás a lokális antibiotikus készítmények hatásának növelése a vivőanyag és az alkalmazott textúra fejlesztésével (pl. hab-formula). Az olyan topikális antibiotikus szerek, melyeknél nem várható rezisztencia, előnyt élveznek és hasznosak a terápiában, különösen, ha képesek regulálni a sebum-termelést és javítani a barrier funkciót is (1, 10, 12–14).

A lokálisan szintén hatékony **azelainsav** gyulladáscsökkentő, antioxidáns és antimikrobás hatású, normalizálja a keratinizációt és comedolytikus. Szenzitív bőr és pigmentáció-hajlam esetén is ajánlott. Előnye, hogy nem okoz bakteriális rezisztenciát. Monoterápiában és kombinált kezelésben (pl. lokális antibiotikummal) is használható, elsősorban comedonális illetve enyhe-közepes súlyos tünetek esetén (1, 10, 12, 15).

A **benzoyl peroxid** 2,5%–10%-os formulákban (gél, krém, hab és lemosó) az enyhe-közepes súlyos akne lokális terápiájában keratolytikus, comedolytikus, gyulladásgátló. Bactericid, a *C. acnes* koncentrációt csökkenti, ugyanakkor nem okoz rezisztenciát, allergia nagyon ritka rá. Monoterápiában, illetve kombinációkban (antibiotikum, lokális retinoid) is alkalmazható, ami növeli hatékonyságát. Mellékhatásként száríthatja a bőrt, ezért mellette megfe-

lelő bázisterápia fokozottan javasolt. A textileket, ruházatot elszínezheti. A terápia leállításának leggyakoribb okai az erythema, viszketés és a bőr égő érzete (1, 3, 4, 10).

A **lokális retinoidok** az akne helyi kezelésének alapját jelentik. Comedolytikusak, normalizálják a desquamációt a folliculáris infundibulumban és gyulladáscsökkentő hatásúak. Mellékhatásuk lehet irritáció, bőrszárazság és fényérzékenyítés. Tolerabilitásukat nagyban meghatározza az egyes készítmények vivőanyaga. Ez az új termékek fejlesztésénél befolyásolhatja a hatékonyságot, egyéb terápiákkal való kombinálhatóságot és a fotostabilitást is. A lokális retinoidok terhességben és terhességet tervező nőknél ellenjavalltak.

A **tretinoin** gél, illetve krém formában többféle koncentrációban elérhető. Növeli a mitotikus aktivitást, fokozza a cellularis turnover-t, megelőzi a microcomedók kialakulását. Mellékhatásként irritáció, szárazság, dermatitis jelentkezhet. Új készítményként – bár az adatok egyelőre limitáltak – a tretinoin 0,05% lotio, fázis III, duplavak, 12 hetes vizsgálatban nagyobb hatékonysággal bírt, mint a vivőanyag és újfajta textúrájának köszönhetően igen jól tolerálható volt (16). A lokális **tazarotene** gél, krém, illetve hab formájában elérhető, gyakori mellékhatása lehet a bőr kipirulása, irritációja, égő érzete. A tazarotene mindhárom retinsav receptor osztályhoz (RAR α , RAR β , RAR γ) kötődik, nagyobb szelektivitással RAR β és RAR γ -hoz. A 0,1% gél formulája nagyobb hatékonyságú, mint az adapalene 0,1% gél, vagy tretinoin 0,1% gél. Ujabbán, 0,045%-os lotio formulája, olaj a vízben textúrája, a polimer emulziós technológia révén, a korábbiakhoz hasonló hatékonyságot, viszont jobb tolerálhatóságot biztosít (1, 3, 4, 9, 13, 17, 18). Az **adapalene** harmadik generációs lokális retinoid. Hatásának alapja a keratinocyta proliferáció és így a microcomedok kialakulásának gátlása. Emellett down regulálja a TLR-2 expressziót a keratinocytákban. A pilosebaceus egységben már a folyamat korai szakaszában gyulladás csökkentő, így papulák-pustulák kezelésében igen hatékony. Erőteljesen gátolja a comedok képződését, comedolytikus és keratolytikus. Hyperpigmentáció és hegképződés ellen is hatékony, különösen benzoyl peroxiddal fix kombinációban. Hatásuk szinergista: az adapalene megváltoztatja a follicularis „mikroklímát”, ami javítja a BPO penetrációját, így csökken a *C. acnes* kolonizáció. Mikrobiais rezisztencia nem jön létre, alkalmazásakor a bőr hidratálása javasolt. Az adapalene orális antibiotikumokkal (erythromycin, azithromycin) is kombinálható (1, 4, 11, 13).

Új, lokális készítmény a **trifarotene**, mely erősen szelektív, a bőrben (elsősorban az epidermisben) erőteljesen expresszáldó RAR γ receptorgátló, negyedik generációs retinoid. A trifarotene a korábbi generációs retinoidokhoz képest nagyobb szelektivitással kötődik ezen a receptoron. Keratinocytákban farmakokinetikailag stabil, a hepatikus microsómákban viszont gyorsan metabolizálódik, ami összességében igen nagyfokú biztonságosságot és kedvező mellékhatás-profil eredményez. A trifarotene comedolytikus és gyulladáscsökkentő, emellett pigmentképződést gátló hatása is igazolódott. Fejlesztésében egyedülálló a törzsen jelentkező akne kezelésére is irányuló indikáció.

A trifarotene krém (50 µg/g) két, fázis III, párhuzamos csoportos, 12 hetes, randomizált, duplavak, multicentrikus, vivőanyag kontrollált, középsúlyos, arcon és törzsön jelentkező akne vizsgálatban is gyors és szignifikáns léziócsökkenést eredményezett gyulladáson és nem gyulladáson léziók esetén is a vivőanyaghoz viszonyítva. A tünetek javulását a betegek az arcon a terápia megkezdése után egy héttel, a törzsön pedig a terápia kezdése után két héttel már észlelték. A kedvező eredményeket, valamint a szer hosszútávú biztonságosságát, jelentős életminőség javító hatását 52 hetes, multicentrikus, fázis III vizsgálat is megerősítette. Adverz hatásként főként enyhe viszketést, irritációt észleltek. A törzsön a tolerálhatóság jobbnak bizonyult, valószínűleg azért, mert a háton a bőr epidermisa vastagabb, mint az arcon, valamint a törzs bőre kevésbé van kitéve egyéb környezeti hatásoknak (pl. légszennyezés, UV fény). A trifarotene adható együtt szisztémás antibiotikummal is: 12 hetes, duplavak, randomizált, fázis IV vizsgálatban doxycyclinnel kombinálva szignifikáns javulást eredményezett súlyos akneban gyulladáson és nem gyulladáson léziók esetében is placebo kontrollal szemben, úgy, hogy a biztonságossági és tolerabilitási profil a két csoportban hasonló volt. A trifarotene indikációja az arcon és törzsön is jelentkező középsúlyos, súlyos akne lokális terápiája 12 éves, vagy idősebb betegek számára, napi egyszeri alkalmazással. (3–6, 19, 20, 21)

Az aktív D3 analógok, a retinoidokhoz hasonlóan, a keratinocyták proliferációját és differenciálódását regulálják. A topikális calcipotriolt (0,005% krém) adapalene 0,1% géllal 2 hónapos alkalmazásban összevetve igazolódott, hogy mindkét szer szignifikáns javulást okozott az aknes léziókban, úgy, hogy közöttük nem volt szignifikáns különbség. A lokális calcipotriol gyulladáscsökkentő hatása hasonló volt az adapalénéhoz (22). Bár már régóta ismert terápiás eszköz, a **cryoterápia** használata akneban limitált, elsősorban az okozott fájdalom, illetve pigmenteltérések miatt. A finomabb kezelést kínáló készülékek megjelenése azonban újra reflektorfénybe helyezte ezt az eljárást, nodulocystikus tüneteknél önmagában, vagy intralézionális szteroid injekcióval kombinálva (23).

Az orális spironolactont antiandrogén, sebogenesis gátló hatása miatt használják az akne terápiájában. Újabban **topikális spironolactonnal** (5% és 2%) végzett vizsgálatok igazolták a szer comedoszá- és papulo-pustulosus tünetcsökkenést kiváltó hatását, jó tolerálhatóságát placeboval, illetve clindamycin oldattal összevetve (24, 25). Bár az adatok még szintén limitáltak, a **szalicilsav** comedolytikus, enyhe gyulladáscsökkentő hatása miatt hasznos lehet olyan betegeknél, akik nem tolerálják a lokális retinoidokat, illetve a benzoyl peroxidot. Ez a hatóanyag 0,5%–2%-os koncentrációban számos recept nélkül elérhető *wash-off* illetve *leave-on* formulában megtalálható (1, 10). A **dapson gél** (5% és 7,5%-os formula) monoterápiában, 12–16 hetes alkalmazásban elsősorban a gyulladáson léziókra bizonyult hatékonynak. A dapson gélt doxycyclinnel, orális isotretinoinnal, benzoyl peroxiddal, és topikális retinoidokkal kombinálva is vizsgálták. Mellékhatásként főként bőr-irritációt okoz. Benzoyl peroxiddal való együttes alkalmazása nem szerencsés, mivel a bőr színét így narancs árnyalatúra vál-

toztatja. Ugyanakkor, elsősorban sötétebb bőrű nőknél, illetve érzékeny bőrtípusnál biztonságossága és hatékonysága révén ígéretesnek tűnik (1, 20, 26, 27).

A különféle akne-terápiák után átmenetileg vagy tartósan visszamaradó post-akne-erythema (PAE) kellemtelen kozmetikai komplikáció, mely az esztétikai bőrgyógyászat fejlődésével az utóbbi időben az érdeklődés fókuszába került. Megoldásában a **fény és lézerterápiák** (főként a pulzáló festéklézer) bizonyultak hatékonynak, de egyéb topikális terápiák (pl. oxymetazoline, brimonidin) is ígéretesek (28). A **platelet rich plasma** injekciós terápia angiogenesisre, gyulladáson folyamatokra és sebgyógyulásra kifejtett kedvező hatásai, valamint tolerálhatósága miatt jön szóba akneban, különösen a gyulladáson léziókra (29). A hegek kezelésében a **hialuronsavas alainjektálás, peelingek, dermabrázió**, vagy **lézerkezelések** használatosak. A lipid szintézis dózisfüggő downregulálása és sebum szekréciót csökkentő hatása révén a hialuronsav a jövőben valószínűleg nagyobb szerepet fog kapni az akne helyi terápiájában (30).

Bár még nincs túl sok adat, úgy tűnik, hogy a különféle formulájú (lío-filizált púder, gél, lizátum) **lokális probiotikumok** kedvező irányba modulálják a mikrobiológiai diverzitást. Alkalmazásukkor nem kell számolnunk az egyéb topikális szerek okozta mellékhatásokkal. A bakteriális rezisztencia leküzdésében újabb terápiás vonal lehet a **bakteriofágok** alkalmazása (2, 13, 31–33). A „non-drug” alternatív kezelések közül az **aloe vera** gél és ultrahang kombinált terápia szignifikánsan csökkentette a papulák számát, halványította a pigmentált területeket, valamint javította a lokális vérkeringést és a bőr-texturát, különösen a közepesen súlyos esetekben (34). Az anti-aging termékekben aktuálisan nagy népszerűségnek örvendő, *Psoralea corylifolia*-ból nyert meroterpén fenolt, a **bakuchiolt** hagyományosan a kínai és indiai tradicionális gyógyászat használja. Gyulladáscsökkentő és anti-proliferatív hatása révén jön szóba akne lokális kezelésében (35). **Az esszenciális olajok** (pl. teafaolaj) terpénjeik révén potens antimikrobiális, gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatásúak, csökkentik a *C. acnes* kolonizációt. Hátrányuk ismert szenzibilizáló készségük (36).

Az akne lokális terápiájának összeállításakor fontos a komplexitás. A megfelelő bázisterápia és gyógyszeres hatóanyag kiválasztása mellett ma már nem hagyhatjuk figyelmen kívül az exposom faktorokat (dohányzás, légszennyezés, étkezés, klíma, életmód), az aktuális környezeti hatásokat (pl. COVID éra – „maskne”), valamint a mikrobiom homeostasis diszfunkcióit (37, 38). A topikális terápiás repertoár az aktuális adatok szerint folyamatosan bővül, a hatékonyság fokozása mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a hosszútávú biztonságosság és tolerabilitás.

A szakmai cikk megjelenését az Ewopharma Hungary Kft. támogatja. A szakmai cikk tartalma az előadó saját szellemi terméke és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető az Ewopharma Hungary Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. *Zaenglein A.L.*: Acne vulgaris. *N Engl J Med.* (2018) 379, 1343-1352. doi: 10.1056/NEJMcp1702493.
2. *Franca K.*: Topical probiotics in dermatological therapy and skin-care: a concise review. *Dermatol Ther.* (Heidelb) (2021) 11, 71-77. doi: 10.1007/s13555-020-00476-7.
3. *Dagnelie M.A., Poinas A., Dréno B.*: What is new is adult acne for the last 2 years: focus on acne pathophysiology and treatments. *In J Dermatol.* (2022) 61, 1205-1212. doi: 10.1111/ijd.16220.
4. *Drake L., Reyes-Hadsall S., Barbieri J.S. és mtsai.*: New developments in topical acne therapy. *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23, 125-136. doi: 10.1007/s40257-021-00666-9.
5. *Blume-Peytavi U., Fowler J., Kemény L. és mtsai.*: Long-term safety and efficacy of trifarotene 50µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *JEADV.* (2020) 34, 166-173. doi: 10.1111/jdv.15794.
6. *Tan J., Thiboutot D., Popp G. és mtsai.*: Randomised phase 3 evaluation of trifarotene 50µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80, 1691-1699. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.044.
7. *Zip C.*: Tazarotene lotion 0.045% for the treatment of acne. *Skin Ther Letter.* (2022) 27: 1-3.
8. *Altmayer A.*: Az aknés bőr tisztítása és ápolása. *Bőrgyógy Vener Szle.* (2016) 92, 156-159. doi:10.7188/bvsz.2106.92.3.7.
9. *Zip C.*: The role of skin care in optimizing treatment of acne and rosacea. *STL.* (2017) 22, 2526.
10. *Mohsin N., Hernandez L.E., Martin M.R. és mtsai.*: Acne treatment review and future perspectives. *Dermatologic Therapy.* (2022) 35: e15719. doi: 10.1111/dth.15719.
11. *Ullah G., Ali F., Paracha M.M. és mtsai.*: Comparison of efficacy of topical adapalene plus oral azithromycin and topical adapalene plus oral doxycycline in treatment of acne vulgaris. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* (2022) 34, 782-785. doi: 10.55519/JAMC-04-9568.
12. *Searle T., Ali FR., Al-Niaimi F.*: The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatol Treat.* (2022) 33, 722-732. doi: 10.1080/09546634.2020.1800579.
13. *Auffret N., Claudel J.P., Leccia M.T. és mtsai.*: Novel and emerging treatment options for acne vulgaris. *Eur J Dermatol.* (2022) 32, 451-458. doi: 10.1684/ejd.2022.4306.
14. *Paik J.*: Topical minocycline foam 4%: a review in acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* (2020) 21, 449-56. doi: 10.1007/s40257-020-00523-1.
15. *Irinyi B., Remenyik É.*: Az azelainsav egy különleges sav. *Bőrgyógy Vener Szle.* (2016) 92, 85-89.
16. *Tyring S.K., Kircik L.H., Pariser D.M. és mtsai.*: Novel tretinoin 0.05% lotion for the once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in patients aged 9 years and older. *J Drugs Dermatol.* (2018) 17, 1084-91.
17. *Tazorac (tazarotene) gel, 0.05% and 0.1% for topical use FDA Access data 2018.* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020600s0101b1.pdf
18. *Tanghetti E.A., Werschler W.P., Lain T. és mtsai.*: Tazarotene 0.045% Lotion for Once-Daily Treatment of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris: Results from Two Phase 3 Trials. *Drugs Dermatol.* (2020) 19(1), 70-77. doi: 10.36849/JDD.2020.3977.
19. *Aubert J., Piwnica D., Bertino B. és mtsai.*: Non-clinical and human pharmacology of the potent and selective topical RAR-γ agonist trifarotene *Br J Dermatol.* (2018) 179, 442-456. doi: 10.1111/bjd.16719.
20. *Del Rosso J.Q., Johnson S., Schlesinger T. és mtsai.*: A randomised, controlled trial of trifarotene plus doxycycline for severe acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2022) 15, E53-E59.
21. *Cosio T., Di Prete M., Gaziano R. és mtsai.*: Trifarotene: a current review and perspectives in dermatology. *Biomedicines.* (2021) 9, 237. doi: 10.3390/biomedicines9030237.
22. *Abdel-Wahab H.M., Ali A.K., Ragaie M.H.*: Calcipotriol: a novel tool in treatment of acne vulgaris. *Dermatol Ther.* (2022) 35, e115690. doi: 10.1111/dth.15690.
23. *Rho N.K.*: Revisiting the role of local cryotherapy for acne treatment: a review and update. *J Clin Med.* (2022) 12, 26. doi: 10.3390/jcm12010026.
24. *Noaimi A., Al-Saadi S.R.*: Treatment of acne vulgaris by topical spironolactone solution compared with clindamycin solution. *Cureus.* (2021) 13, e17606. doi: 10.7759/cureus.17606.
25. *Rehan S.T., Khan Z., Abbas S. és mtsai.*: Role of topical spironolactone in the treatment of acne: a systematic review of clinical trials – does this therapy open a path towards favorable outcomes? *J Dermatol.* (2023) 50, 166-174. doi: 10.1111/1346-8138.16637.
26. *Nickles M.A., Lake E.*: Topical dapsone in the treatment of acne: a systematic review. *Int J Dermatol.* (2022) 61, 1412-1421. doi: 10.1111/ijd.16074.
27. *Wang X., Wang Z., Sun L. és mtsai.*: Efficacy and safety of dapsone gel for acne: a systemic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* (2022) 11, 611-620. doi: 10.21037/apm-21-3935.
28. *Kalantari Y., Dadkhahfar S., Etesami I.*: Post acne erythema treatment: a systemic review of the literature. *J Cosmet Dermatol.* (2022) 21, 1379-1392. doi: 10.1111/jocd.14804.
29. *Ibrahim Z.A., Gheide S.F., El-Halaby A.R. és mtsai.*: Platelet rich plasma injection versus topical erythromycin 2% in treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treatment.* (2022) 33, 946-953. doi: 10.1080/09546634.2020.1793884.
30. *Baranyai F., Czirbesz K., Cakir U., Haller Á., Pónyai K.*: Aknés hegek sikeres kezelése. *Bőrgyógy és Vener Szle.* (2022) 98, 12-23. doi:10.7188/bvsz.2022.98.1.2.
31. *Yu Y., Dunavay S., Champer J. és mtsai.*: Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol.* (2019) 182, 39-46. doi: 10.1111/bjd.18088.
32. *Castillo D.E., Nanda S., Keri J.E.*: Propionibacterium (Cutibacterium) acnes bacteriophage therapy in acne: current evidence and future perspectives. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2019) 9, 19-31. doi: 10.1007/s13555-018-0275-9.
33. *Paetzold B., Willis J.R., Pereira de Lima J. és mtsai.*: Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome.* (2019) 7, 95. doi: 10.1186/s40168-019-0709-3.
34. *Zhong H., Li X., Zhang W., és mtsai.*: Efficacy of a new non-drug acne therapy: aloe vera gel combined with ultrasound and soft mask for the treatment of mild to severe facial acne. *Front Med (Lausanne).* (2021) 21:8: 662640. doi: 10.3389/fmed.2021.662640.
35. *Greenzaid J., Friedman A., Sodha P.*: The use of bakuchiol in dermatology: a review of in vitro and in vivo evidence. *J Drugs Dermatol.* (2022) 21, 624-629. doi: 10.36849/JDD.6740.
36. *Nurzynska-Wierdak R., Pietrasik D., Walasek-Janusz M.*: Essential oils in the treatments of various types of acne – a review. *Plants (Basel).* (2022) 24:12, 90. doi: 10.3390/plants12010090.
37. *Pónyai Gy.*: Az exosom és a bőr. *Bőrgyógy és Vener Szle.* (2020) 96, 198-200.
38. *Szegedi A., Dajnoki Z., Bíró T., Kemény L., Törőcsik D.*: Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol.* (2019) 40(10), 873-876. doi: 10.1016/j.it.2019.08.006.

Érkezett: 2023.05.05.

Közlésre elfogadva: 2023.05.11.