

Esetismertetés

Lágyéki nyirokcsomó-élváltozást utánzó leiomyoma a vena saphena magnán (Leiomyoma of the greater saphenous vein mimicking inguinal lymphadenopathy. Case report)
Dellaportas, D., Kotsis, T., Carvounis, E., et al. (2nd Department of Surgery, University Hospital Aretaieion, Attiki, 11528 Athens, Görögország; e-mail: dellapdio@gmail.com): **Case Rep. Surg.**, 2013, 2013, Article ID 237391.

A szerzők egy 36 éves nőbeteg esetét ismertetik, akit a jobb inguinalis régió fájdalma miatt küldtek kórházba. Az inguinalis tájékon kemény képlet volt tapintható. Az ultrahangvizsgálat éles szélű, szolid, ovális élváltozást igazolt. Széles sebészi excisio után a szövettani vizsgálat a vena saphena magna leiomyomáját igazolta. A beteget az első posztoperatív napon emittálták.

A leiomyoma jóindulatú lágyrészdaganat, amely nagyon gyakori például az uterusban. Ritkán a retroperitoneumban, a mély lágyrészekben és az érfalakban is előfordulhat. A vena saphena magna leiomyomájának első esetét *Deweese és munkatársai* írták le 1950-ben, és azóta csak néhány esetet közöltek a szakirodalomban. A daganat rosszindulatú is lehet (leiomyosarcoma).

Gáspárdy Géza dr.

Osteoporosis

A K₂-vitamin szerepe az érelmeszesedés és az osteoporosis kialakulásában (Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K₂ in vascular calcification and osteoporosis) *Flore, R., Ponziani, F., Di Rienzo, T. A., et al.* ([Dr. Ponziani] Internal Medicine and Angiology, Catholic University of Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Rome, Olaszország; e-mail: francesca.ponziani@yahoo.it): **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.**, 2013, 17(18), 2433–2440.

Az osteoporosis (OP) és az érelmeszesedés (AS) kórfolyamata több ponton kapcsolódik, és az összekötő kapocs a K₂-vitamin szubklinikus hiánya: az elégtelen étrendi K₂-vitamin-bevitel cardiovascularis (CV)

szövődményekhez, illetve csontanyagcsere-zavarhoz vezethet.

Flore és munkatársainak közleménye a K₂-vitamin szerepét taglalja az AS és a csonttriturálás (OP) kialakulásában.

Az AS és az OP kockázati tényezői több ponton átfedik egymást. A legfontosabb kapcsolódási pontok: dohányzás, inaktív életmód, a vérzsírok szintjének megemelkedése (dyslipidaemia). A két kórkép hátterében azonos kórfolyamatok állhatnak, mint a szubklinikus gyulladás, az oxidatív stressz és a kalciumanyagcsere-zavar.

A fentiek alapján felmerül, hogy a kétféle kórfolyamat egyéb módon is kapcsolódhat egymással:

Az AS-hez vezető aktív anyagcsere-folyamatok egyes lépései sejt- és molekuláris szinten a csontok mineralizációjához hasonlíthatnak. Az érrendszeri simaizomsejtek osteoclastokká történő átalakulásának utolsó lépéseként a simaizomsejtek kontraktilis formái szekretoros formaivá alakulnak, és ennek következtében az érfal merevebbé válik, amely a kedvezőtlen hemodinamikai következmények révén fokozza a meszesedett plakkok thromboemboliás kockázatát, illetve a szív- és érrendszeri halálózást. Az OP és az AS közös kórfolyamata a K₂-vitamin szubklinikus hiányára vezethető vissza, amelynek oka az elégtelen étrendi bevitel. A K₁- és K₂-vitamin az úgynevezett Gla-fehérjék aktiválása révén fejt ki hatását. Mind ez ideig három K₂-vitamin-függő Gla-fehérje ismeretes, amelyek az artériák egészségi állapotának fenntartásában játszanak szerepet. A mátrix-Gla megakadályozza, hogy a kalcium hidroxipatit formájában kicsapódjon az elasztikus felületre (AS elleni hatás!). A Gas-6 gátolja az érrendszeri simaizomsejtek programozott sejthalálát, ami az AS gyakori kiindulópontja.

A K₂-vitamin AS-t megelőző hatása több szinten igazolt; a K₂-vitamin helyet kaphat CV-kórképek és az OP megelőzésében: ennek kulcsa a kiegyensúlyozott, egészséges táplálkozás és a bél normális baktériumflórájának megőrzése mellett a K₂-vitamin pótlása.

Összefoglalás: Az AS és az OP kockázati tényezői közötti átfedés alapján felmerült, hogy a K₂-vitamin-hiány fokozza a CV-kockázatot, illetve a halálózást. A K₂-vitamin előnyeit számos vizsgálat bizonyította az érrendszeri betegségek megelőzésében. A bizonyítottan K₂-vitamin-hiányban szenvedő betegek étrendi K₂-vitamin-pótlása hosszú távon csökkenti a CV-kórképek (és az OP okozta törések) előfordulását.

Fischer Tamás dr.

Sportorvostan

Az elsődleges betegellátók szerepe a fizikai aktivitás előmozdításában (Role of primary health care in physical activity promotion)
Vuori, I. M. (UKK Institute for Health Promotion Research, Tampere, Finnország; e-mail: ilkka.vuori@uta.fi): **Dtsch. Z. Sportmed.**, 2013, 64(6), 176–182.

A fizikai aktivitás – megfelelő mértékkel, intenzitással és gyakorisággal űzve – egy sereg betegség kialakulását előzné meg vagy segítené a gyógyulást-javulást. Előmozdítása alapvető népegészségügyi probléma, amelyben nagyon fontos szerepe lehetne az egészségügyet alapszinten ellátóknak, a családorvosoknak. A szerepük elsősorban tanácsadás és esetleg a megfelelő helyre irányítás lenne. A legtöbb pozitív példa erre Dániában van és Svédország egyes részein. Az orvosok hozzáállása többnyire pozitív. A hatás 15 tanulmányból 12-ben pozitív volt, egy év után többet mozogtak a tanácsal ellátott betegek. Egy aktívabbá váláshoz 12–33 betegnek kell tanácsolni a több mozgást – a dohányzás elhagyása esetén ez 50–120 perc/hét között van. Az egyszeri tanács fél évvel később nagy mértékben vizsgálva 18 perc/hét mozgástöbbletet eredményezett. A „mindenkinek javasolt” aktivitást egyszeri tanácsot követően 3,9%, kétszeri tanács után 10,2% érte el. Nem nagymértékű a tanácsadás hatása. Egy áttekintés szerint leginkább a walesi változat (Prev. Med., 2008, 47(4), 354–368. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.07.006) bizonyult hatékonynak. Egy személyt aktívvá tenni 331–3673 euró ráfordítással lehet, a viselkedésváltoztatással körülbelül 800 euró évente.

Alapvetően az orvos ismerje és fogadja el – lehetőleg egyéni példával is tegye hittelessé – az egészséges, mozgásgazdag életvitel előnyeit és örömeit. Az *Exercise is Medicine (EIM) Global Initiative* (exerciseismedicine.org) tárgyalja a részleteket, az előmozdító és hátráltató tényezőket. Alapvető az orvosok fizikai aktivitásról szóló ismeretének kiterjesztése, ezért e témát az egyetemi oktatásba is beépítik. A tanácsadás kevés időt igényel: már az is jelent indítékot, ha az orvos a hozzá bármivel fordul betegről megkérdezi, hogy a háztartáson és önellátáson kívül végez-e rendszeresen egyéb fizikai aktivitást, mennyit jár gyalog, netán sportol-e? A viselkedési tanács protokollja az 5A: ask, advise,

assess, assist, arrange. A finnek számára a 35 indikáció esetére javasolt fizikai aktivitás leírása rendelkezésre áll finnül: Liikuntaa lääkkeeksi, a svédek angolul szabadon elérhető-letölthető kiadványa a Swedish National Institute of Public Health-től: Physical activity in the prevention and treatment of disease (<http://www.fyss.se>). Az ismeretek széles körű terjesztése az egészségügyben is fontos – jó példát adnak erre a londoni olimpia kapcsán a *Lancet* 2014 júliusában megjelent számai.

A referens úgy gondolja, hogy sok családorvosi praxis közelében van a lakosság számára igénybe vehető sportolási lehetőség. Ezek egy részében hozzáértő szakember is elérhető – problémás esetben ezt az utat lehetne ajánlani. És miért ne lehetne ilyeneket létesíteni? Kiképzett emberek százai vannak országszerte rész munkakörben vagy éppen állás nélkül. A fitness-wellness üzletág is megközelíthető lenne különböző részhozzájárulásokkal – ha olcsóbb a megelőzés, mint a gyógyítás mindenkinek: az egyénnek és az

államnak is. A legegyszerűbb a gyaloglásra biztatás. Előzetes fitness/terhelhetőség felmérés ritkán indokolt, főleg a cardiovascularis eltérések esetében. De erre is lehetne találni megoldást (1983-tól létezik országunkban a fitnessvizsgálat és tanácsadás (Orv. Hetil., 1989, 130(20), 1039–1043.) egyre több helyen – persze még csak a betegek költségére).

A lapszám főcíme. Exercise is Medicine, azaz további alapvetően fontos és aktuális ismeretek olvashatók benne.

Apor Péter dr.

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.oopenart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkehetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.

Hosler, G. A., Murphy, K. M.:

Molecular Diagnostics for Dermatology

Practical Applications of Molecular Testing for the Diagnosis and Management of the Dermatology Patient

Springer-Verlag, 2014

A modern, átfogó, a különböző dermatosisok (például bakteriális fertőzések, leukaemia és lymphoma bőrtünetei, genodermatosisek stb.) modern kórismézési lehetőségeit tárgyaló könyv 12 külön témára épülő fejezetből áll. A tartalom alapján egyértelmű, hogy a jelen időszak izgalmas és sokat ígérő periódus a dermatológia történetében is.

A bevezető rész a nukleinsavval kapcsolatos kutatásokra utal, James Watson és Francis Crick (1953) alapvető felfedezésére, amelyek mind hozzájárultak a molekuláris diagnosztika mint önálló diszciplína kialakulásához. A Human Genom Project 2003-beli befejezése volt a másik óriási eredménynek számító lépés, mivel a humán genom a kutatás számára lehetővé vált és a molekuláris kutatás részére biztosította a példa nélküli templátot. Kitűnő a molekuláris biológia alapjaival kapcsolatos fejezet, amelyben az alapfogalmak kerülnek részletezésre annak kihangsúlyozásával, hogy emberben a dezoxiribonukleinsav (DNS) tárolja az élet genetikai kódját. A DNS szerkezete, funkciói, a humán genom, majd a transzkripció, transláció ismerete elengedhetetlenek a későbbiek megértése szempontjából. Összefoglaló táblázatok ismertetik például a DNS-alterációk típusait, a DNS repairmechanizmusait és a genetikai betegségek öröklődési formáit.

Önálló fejezet tárgyalja a gyorsan fejlődő, a hibridizáció és az enzimatikus reakciók elvén nyugvó molekuláris módszereket. A nem amplifikáló módszerek hasznosak az egész genom meghatározására a nagy strukturális változások vonatkozásában. Itt sorolják fel a szerzők, többek között, a karyotipizálást, az in situ hibridizációs, chromogen in situ hibridizációs és a fluoreszcen in situ hibridizációs (FISH) stb. eljárásokat. A FISH a melanoma és a cutan lymphoma diagnosztikában a B- és T-sejt-átrendeződés kimutatására használatos. Az amplifikáló módszerek a specifikus szekvencia igen kis mennyiségének meghatározására képesek. A bőrgyógyászati betegségek diagnosztikájában és kezelésében mind az

amplifikáló, mind a nem amplifikáló módszerek használatosak. Az amplifikáló módszerek között tárgyalják a szerzők például a polimeráz láncreakciót (PCR) és variációit.

A melanómát tárgyaló fejezetben kapunk új információt arról, hogy a melanoma nem tekinthető tovább egyszerű entitásnak, hanem a melanocytaceredetükben hasonló, különböző malignus folyamatok molekulárisan heterogén csoportjának. Már korábban megállapítást nyert, hogy a melanomák körülbelül 10%-a családi eredetű, és a familiáris melanomák autoszomális domináns jelleggel öröklődnek. A melanomafogékonysági gének magas, közepes és alacsony esélyű génekre oszthatók. A magas kockázatú gének közül a CDKN2A- (cyclin-dependent kinase N2 A) és CDK4-mutációk a leggyakoribbak. A CDKN2A-mutáció a leggyakoribb genetikai hiba, amely melanomás családokban fordul elő. Ez a gén a 9p21 kromoszómán található, amely érintett a B-K mole (dysplasticus nevus) és FAMM (familiar atypical mole melanoma) megjelenésében. Továbbra is standard eljárás marad a biopszia, a klinikailag használható „ABCDE” szabály. Az immunhisztokémiai eljárások (HMG-45 és MIB-1 savók) alárendelt jelentőségűek, amelyek nem tudnak biztos elkülönítést adni a nevus és melanomás folyamatok között. Ebben az elkülönítésben jelentős szerepet játszanak a FISH és a komparatív genom hibridizációs (CGH) módszerek. A melanómában mutált géneknek jó példája a kórismézésre nem használható BRAF protoonkogén, amely a melanomák 50–60%-ában mutáltan fordul elő.

A melanomák prognózisát a tumor klinikai és patológiai stádiumai határozzák meg. Ma a melanoma a klinikum és hisztopatológia alapján négy csoportra osztható: superficial spreading melanoma (SSM), nodularis melanoma (NM), lentigo maligna malignum (LMM) és acral lentiginosus melanoma (ALM). A desmoplasticus melanoma egy alcsoport. Mintegy 10 évvel ezelőtt az ultraibolya sugárzás foka és a molekuláris vizsgálat alapján javasolták a melanoma újra felosztását. Egyes szerzők a BRAF- és NRAS-mutációkat vizsgálták. (BRAF-mutációk a magas kockázatú melanomás betegekben mutathatók ki, amelyek BRAF-gátló szerekkel megcélózhatók.)

Irodalmi adat, hogy a napsugárzás krónikus károsító hatásának nem kített (non chronic sun damaged – nonCSD) bőrből származó tumorok 81%-ában mutathatók ki NRAS- és BRAF-mutációk. Az ezt követő tanulmányok szerint a BRAF-mutációk gyakoriak SSM-ben és nonCSD bőrből származó melanomákban, míg az NRAS-

mutációk NM-ben gyakoriak. BRAF-mutáció nem mutatható ki desmoplasticus melanomában. Az előrehaladott melanoma kezelése az inaktív citotoxikus kemoterápiától a személyre szabott kezelésig haladt. Az NRAS a BRAF-hoz hasonlóan, de kisebb gyakorisággal fordul elő melanomákban. Az immunterápiás lehetőségek közül ki kell emelni a magas dózisu interleukin-2 mellett a monoklonális antitest ipilimumabot (Yervoy), amely immunmodulátorként hat. Előfordul, hogy a monoterápiás régióban terápiazisztencia és relapsus fordul elő. Melanomás betegek esetében a molekuláris tesztelés lehetséges alkalmazása az előzetes diagnózistól a terápia utáni szakaszig tart. Melanomában a molekuláris tesztek fontossága igen jelentőssé vált az onkogén driverek felfedezésével. Óriási eredmény, hogy előrehaladott melanomás betegek számára már rendelkezésre állnak a vemurafenib, dabrafenib (utóbbiak BRAF^{V600E}-gátlók) és a trametinib (mitogen-activated protein kinase inhibitor) gyógyszerek.

A leukaemiák és lymphomák kórismézésére vonatkozásában fontos tény, hogy a mycosis fungoides, illetve a Sézary-szindróma jelentős klinikai és hisztológiai átfedést mutathat a benignus és reaktív gyulladásos folyamatokkal. A mycosis fungoides és a Sézary-szindróma kórisméje többirányú folyamat, amely magába foglalja a klinikai, hisztológiai, immunfenotípus- és molekuláris adatokat. A mycosis fungoides és a Sézary-szindróma klonalitása a T-sejt-receptor-gének (leggyakrabban TRG[γ] és TCR[β]) átrendeződésének molekuláris analízisével határozható meg. A Southern blot, PCR mellett a FISH, az aCGH, valamint a micro-RNS hatékony eszközök a cutan lymphomák kórismézésében.

Az egyébként ritka lágyszövet-tumorok közül a sarcomáknak (például clear cell sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans stb.) recidiváló transzlokációt teremtő fúziós géneik vannak, amelyek onkogén drivekként hatnak. A transzlokációk kimutatásában a hisztológiai, immunhisztokémiai módszerek mellett a molekuláris diagnosztikai tesztek (például FISH és real time PCR) a leghasználatosabbak, de emellett a lágyszövet-tumorok kórismézésében számos immunhisztokémiai markert alkalmaznak.

A genodermatosi változatos csoportját két fejezet tárgyalja. A Muir-Torre-szindróma (MTS) a genodermatosisek és az onkológia területeit hidalja át, amelyben a csírvonal hibáinak megfelelően cutan és visceralis tumorok alakulnak ki. MTS-betegekben faggyúmirigy-daganatok vagy kera-

toacanthomák vannak jelen gyakran colonicarcinomával társultan; e betegek egy részében a mismatch repair (MMR) génekben mutathatók ki csírvonalbeli hibák, amelyeknek alapvetően fontos a megelőzésük, hogy az onkogenezishez vezető mutációk haladását meg lehessen előzni. Az MMR-defektusokat többirányú diagnosztikai megközelítéssel lehet azonosítani (klinikai tünetek, hisztológia, immunhisztokémiai és MMR molekuláris diagnosztika, MMR-gén-szekvenálás). A genodermatosisok a klinikum egyik legárnyaltabb részét képezik. Ezek az örökletes rendellenességek kifejezett cutan tüneteket mutatnak, amelyek heterogén csoportot képeznek, és háttérükben az egyetlen bázisszubsztitúciótól a komplex poligénes mechanizmuskig terjedő DNS-változatok húzódnak meg. A molekuláris tesztek megerősíthetik a genodermatosisok diagnózisát, valamint azonosíthatják a génhibát hordozókat. A Human Genom Project befejezésével a mutációkkal társult rendellenességek száma óriási lett. A genodermatosisok hagyományosan főbb csoportokba oszthatók, és a betegség primer cutan megjelenése alapján beszélünk bullosus betegségekről, ectodermális dysplasiákról, vascularis daganatok, keratinizáció (palmoplantaris keratodermák), kötőszöveti stb. tüneteket mutató kórképekről. A cutan tumorokat mutató kórképek egyedülállóak, mivel a dermatohisztopatológus adja az első jelzést genetikai megbetegedés esetleges jelenlétére. A

szerzők a genodermatosisok cutan és/vagy visceralis daganatokkal járó formáinak igen sok adatát táblázatok formájában illesztik a fejezetbe. Könnyen áttekinthető táblázatokban foglalják össze az úgynevezett current procedural terminology (CPT), amely a molekuláris módszereket sorolja fel a laboratóriumok részére. A nagy teljesítményű szekvenálás gyors, költségkímélő és preferált módszer, amely számos jelölt gént szűr át egyetlen rendellenességre, vagy multiplex genodermatosisokat átívelő differenciáldiagnosztikára.

Bakteriális betegségek okának kutatására is hasznosak a molekuláris diagnosztikai módszerek. Ezek alapját az képezi, hogy az összes patogén élőlénynek (baktérium, vírus, gomba) nukleinsavgenomjaik vannak, amelyek a nagy érzékenységgű és specifikus molekuláris módszerek révén vizsgálhatók. Ezeknek az eljárásoknak a hagyományos és például nem élő kórokozó kimutatásával szemben számos előnye van. Néhány vírusfertőzés (például humán papillomavírus, humán herpeszvírus-8) cutan tumorokkal mutatkozik, és ezeknek a vírusoknak a molekuláris kimutatása segítséget nyújt a tumor kórisméjében.

Az antibiotikumrezisztencia összes ismert mechanizmusa a fertőző kórokozó nukleinsav-változásával jár, amelyeket nukleinsav-alapú módszerekkel ki lehet mutatni.

A molekuláris diagnosztika a dermatológia sok területét érinti, ideértve a dermato-

lógiai tünetekkel járó genetikai rendellenességeket, a melanómát és a cutan lymphómát. Onkológiai vonatkozásban a kutatás évtizedei és gyakorlata vezetett a morfológiai, hisztológiai, immunhisztokémiai eredményekhez. A molekuláris tesztek a tumorokban lévő szomatikus alterációk azonosítása révén jelentősen növelik ezeknek a vizsgálatoknak a hatékonyságát, amelyek megadják egyrészt a gyógyszerekre a választ (theranosztika), másrészt megjósolják a csírvonal-eltéréseket és azt is, hogy milyen módon befolyásolják a genetikai eltérések a gyógyszerre adott választ (farmakogenetika).

A molekuláris tesztek szerepet fognak játszani sok bőrgyógyászati kórkép kezelésében, a diagnózis, prognózis és a speciális terápiás szerekre adandó válasz vonatkozásában. A nukleinsavaknak és a molekuláris biológiának a részletekbe menő ismerete alapvető jelentőségű. Hasonlóan fontos lépést tartani a molekuláris diagnosztika gyors haladásával. A bőrtüneteket mutató beteg optimális ellátása adott esetben teammunkával jár, amely a dermatológuson kívül igényli a patológust/dermatopatológust és laboratóriumi szakembert is.

A kitűnő könyv lehetőséget ad a dermatológusoknak a klinikum immunológiai oldalról való megismeréséhez. Mindehhez kitűnő ábrák és áttekinthető, összefoglaló jellegű táblázatok nyújtanak segítséget.

Schneider Imre dr.

Az *Orvosi Hetilap* egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948