

Atípusos haemorrhagiás bőrtünetek hátterében igazolt hajás sejtes leukaemia poliszenzibilizált betegen

Fábián Melinda dr.¹ ■ Pónyai Györgyi dr.¹ ■ Szombath Gergely dr.²
Nagy Eszter dr.³ ■ Komlói Zsolt dr.³ ■ Szigeti Ágnes dr.¹
Lőrincz Kende dr.¹ ■ Hidvégi Bernadett dr.¹ ■ Medvecz Márta dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) lokális és szisztémás formában történő alkalmazása egyre elterjedtebbé vált, az ezzel kapcsolatos adverz reakciók gyakoriak. A szerzők egy 49 éves férfi beteg esetét ismertetik, aki lábszárai fájdalma miatt etofenamát-tartalmú lokális készítményt alkalmazott, majd az alkalmazás helyén, UV-expozíciót követően, haemorrhagiás, atípusos, kontaktdermatitisnek megfelelő bőrtünetek jelentek meg. Tüneteinek rapid terjedése miatt sürgősségi fekvőbeteg-ellátásra szorult. Fizikális vizsgálata során az etofenamát-expozíció helyén, mindkét lábszáron, valamint azon túlmenően a karokon, valamint a törzsön és az arcon bevérzett, konfluáló, erythemás seropapulákat és maculákat láttunk, melyek mellett testszerte és a buccalis nyálkahártyán petechiák voltak megfigyelhetők. A nagy kiterjedésű és aspecifikus bőrtünetek, a fizikális vizsgálattal észlelt splenomegalia, valamint a perifériás vérvérvétel miatt indított onkohematológiai kivizsgálás során hajás sejtes leukaemia diagnózisa igazolódott. Epicutan tesztelés (ET) során az etofenamát-tartalmú gélre adott, erősen pozitív reakció mellett fakátrány-, propilén-glikol-, propolisz-, 'fragrance mix I', metilizotiazolinon-, benzoosav- és perubalsam-poliszenzibilizáció volt verifikálható. Az etofenamát hatóanyaggal elvégzett lymphocytatranszformációs teszt (LTT) és CD69-expresszió-vizsgálat negatív eredményt adott.

Orv Hetil. 2020; 161(38): 1646–1651.

Kulcsszavak: kontaktdermatitis, hajás sejtes leukaemia, nemszteroid gyulladásgátló (NSAID), epicutan teszt (ET), lymphocytatranszformációs teszt (LTT)

Hairy cell leukaemia diagnosed in a polysensitized patient with atypical haemorrhagic skin lesions

As the topical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has gained popularity recently, adverse reactions related to their application have also become more common. The authors present the case of a 49-year-old man, who used etofenamate gel to treat leg pain. Following sun exposure, haemorrhagic, atypical lesions appeared and after rapid spread of the symptoms, the patient was hospitalized. In the area of the etofenamate application as well as on both legs, arms, trunk and face, confluent, erythematous sero-papules and macules were found, along with petechiae on the oral mucosa. Splenomegaly and thrombocytopenia accompanied the skin symptoms, which prompted an oncohematological workup, and the patient was diagnosed with hairy cell leukaemia. Epicutaneous testing (ET) was performed and found a positive reaction to etofenamate gel as well wood tar, propylene glycol, fragrance mix I, methylisothiazolinone, benzoic acid and balsam of Peru. The lymphocyte transformation test (LTT) and CD69 expression were negative for etofenamate.

Keywords: contact dermatitis, hairy cell leukemia, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), epicutaneous testing (ET), lymphocyte transformation test (LTT)

Fábián M, Pónyai Gy, Szombath G, Nagy E, Komlói Zs, Szigeti Á, Lőrincz K, Hidvégi B, Medvecz M. [Hairy cell leukaemia diagnosed in a polysensitized patient with atypical haemorrhagic skin lesions]. Orv Hetil. 2020; 161(38): 1646–1651.

(Beérkezett: 2020. április 4.; elfogadva: 2020. április 28.)

Rövidítések

AGEP = akut generalizált exanthemás pustulosis; BRAF = a B-Raf protoonkogén kódoló gén; BrdU = 5-bróm-2'-deoxi-uridin; COX = ciklooxygenáz; DNS = deoxiribonukleinsav; ET = epicutan teszt; IgA, IgG, IgM = immunglobulin-A, -G, -M; ITP = immunthrombocytopenia; LTT = lymphocytatranszformációs teszt; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) a 'Mendeli öröklődés emberben' projekt online adatbázisa; PBMC = (peripheral blood mononuclear cells) perifériás vér mononukleáris sejtek; PHA = (phytohaemagglutinin) fitohemagglutinin; SI = stimulációs index; UH = ultrahang; UV = (ultraviolet) ultraibolya

A kontaktdermatitis az egyik leggyakoribb, civilizációs betegségek közé sorolható exogén ekzema, melynek növekvő tendenciát mutató előfordulása a környezetben jelen lévő allergének és irritánsok gyakori alkalmazásával és növekvő számával hozható összefüggésbe [1, 2]. Allergiás kontaktdermatitis során a haptén–protein komplexet a bőrben lévő dendritikus sejtek ismerik fel, és az afferens nyirokutakon keresztül a regionális nyirokcsomókban lévő T-lymphocytáknak prezentálják, s azokat ezáltal osztódásra és differenciálódásra indukálják [1, 2]. Amennyiben az allergén rezponzív T-lymphocyták klonális expanziója elég nagy, kialakul az adott allergénre adott szenzitizáció. Akut allergiás kontaktdermatitis kapcsán az allergén által érintett bőrfelületen 24–168 óra latenciát követően lép fel erythema, majd ödéma, papulák, seropapulák, vesiculák jelennek meg [1, 2]. Súlyos formában, az allergénnel érintkező bőrfelületen túl, generalizált szóródást is tapasztalhatunk. A kontaktszenzibilizáció kifejlődését az allergén sajátosságai mellett a beteg individuális, esetlegesen fennálló egyéb betegségei is meghatározzák [1]. A nagy variabilitást mutató klinikai tüneteket a társuló fotoszenzibilizáció is módosíthatja, ami nehezíti a klinikai diagnózis felállítását [1, 3].

A leggyakoribb fotoallergének közé a fényvédőkben alkalmazott organikus UV-abszorbensek és a helyileg alkalmazott nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) sorolhatók [3].

Az NSAID-ok gyakori kontakt provokáló ágensek. Az etofenamát – 2-(2-hidroxi-etoxi)etil-N-(α,α,α -trifluor-m-tolil)antranilát – egy nemszelektív ciklooxygenáz (COX)-inhibitor, erősen lipofil antranilsav-származék, helyi gyulladásgátlóként az 1970-es évek óta alkalmazzák [4–7]. Analgetikus, antireumatikus, antipiretikus és antiinflammatorikus hatását a prosztaglandinszintézis gátlásán keresztül fejt ki, de NSAID-ként ismert a lokális vasospasmus és cirkulációt befolyásoló hatása is [4, 8–12]. Bár a készítmény alkalmazásával kapcsolatos adverz reakció előfordulása viszonylag ritka [13], egy nemrégiben publikált tanulmány szerint az NSAID-ok vonatkozásában a ketoprofén és a dexketoprofén után az etofenamát a leggyakoribb fotoallergén [3]. Az általa okozott adverz reakciók között megemlítendő a kontaktérzékenység, az allergiás és a fotoallergiás dermatitis is,

de a gyógyszer intramuscularis alkalmazása során már Lyell-szindróma és Nicolau-szindróma is leírásra került [10, 12–16].

Esetbemutató

A 49 éves férfi beteg anamnézisében familiaris choleaemia, I-es típusú hyperbilirubinaemia (Gilbert-szindróma, OMIM 143500) szerepelt. Dermatológiai anamnéziséből kiemelendő a korábban NSAID (ibuprofén)-tartalmú lokális készítmény alkalmazását követően kialakult lokális és generalizált subcutan vizenyő. Aktuálisan fizikai terhelést követően kialakult lábszárfajdalom miatt a beteg etofenamát-tartalmú készítményt használt, majd azt követő 24 órában az érintett bőrfelület napfény-expozíció érte. Az alkalmazás helyén kontaktdermatitisnek megfelelő bőrtünetek jelentkeztek, melyek miatt a területileg illetékes bőrgyógyászati ambulancián jelentkezett, ahol lokális kortikoszteroidkezelést javasoltak. A bőrtünetek rapid terjedése és szóródása miatt Klinikánkon sürgősségi ellátás céljából jelentkezett. Fizikális vizsgálata során az etofenamát-expozíció helyén, mindkét lábszáron, valamint azon túlmenően a karokon, a törzsön és az arcon bevérzett, konfluáló, erythemás seropapulákat és maculákat láttunk, melyek mellett testszerte és a buccalis nyálkahártyán petechiák voltak detektálhatók (1. ábra, a–d). Fizikális vizsgálata során továbbá két harántujjal nagyobb lép volt tapintható. Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok alacsony thrombocytaszámot (68 G/l) igazoltak. A fizikális vizsgálat során észlelt splenomegalia, a laboratóriumi teszt során detektált, hyperspleniára utaló thrombocytopenia és az aspecifikus bőrtünetek miatt áramlási citometriás vizsgálatot, hasi ultrahang (UH)-vizsgálatot és hematológiai konzíliumot kértünk. A hasi UH-vizsgálat homogén szerkezetű, megnagyobbodott lép (16 cm × 7 cm) írt le. Az áramlási citometriás vizsgálat során a perifériás vér 38% kappa monoklonális, CD103-CD11c pozitív, alacsony CD25-expressziót mutató B-sejt-populációt detektált. Az elvégzett csontvelőbiopsziával nyert mintának az immunhisztokémiai és molekuláris genetikai vizsgálata a BRAF-pozitív, hajas sejt leukaemia diagnózisát támasztotta alá.

Az aspecifikus bőrtünetek differenciáldiagnosztikája miatt végzett posztinfekciós szerológiai vizsgálatok akut infekciót nem igazoltak, lezajlott *Toxoplasma gondii*, *humán parvovirus B19* és *Epstein-Barr-vírus*-fertőzést igazoltak; a *cytomagalovirus*-szerológia nem mutatott eltérést. Az atípusos bőrtünetekből vett minta szövettani vizsgálata a dermisben mérsékelt perivascularis, kerek sejt besűrűsödést és szövet közti vörösvértesteket írt le. A minta direkt immunfluoreszcencia vizsgálata során kórjelző C3-, IgM-, IgG-, IgA-fluoreszcencia nem volt detektálható. Tekintettel a kiterjedt bőrtünetekre, szisztémás és lokális kortikoszteroidkezelést alkalmaztunk, amely mellett a beteg bőrtünetei szanálódtak (1. ábra, e–h). Emissziót követően a beteget hematológiai gondozásba vettük.



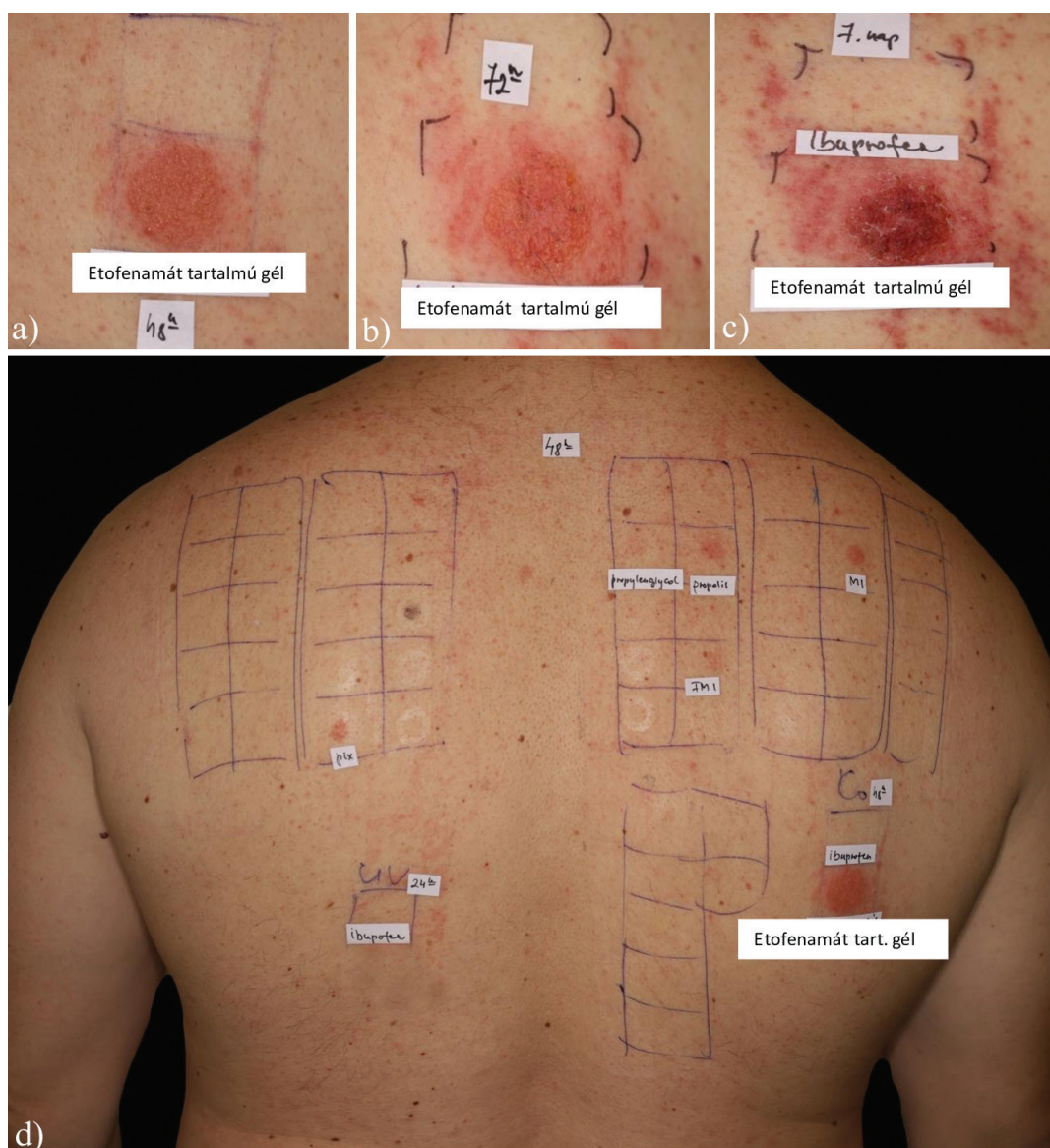
1. ábra | A beteg felvételekor észlelt kiterjedt, szóródó bőrtünetek (maculák, seropapulák, helyenként bevérvések) (a–d) és az alkalmazott kezelés hatására szanálódott bőrtünetek, az emissziókor készült felvételek (e–h)

A bőrtünetek lezajlását követően *in vivo* vizsgálatot, epicutan tesztet végeztünk környezeti standard, alapillatot és etofenamátot, valamint ibuprofén tartalmú kiegészítő sorokkal. Megemlítendő, hogy az etofenamát tartalmú gél vivőanyagként propilén-glikolt is tartalmazott. Tekintettel az anamnézisben szereplő fotoprovokációra és az NSAID-ok fotokontakt-dermatitist okozó hatására, az ET-t 'photopatch' tesztel (5 J/cm²) egészítettük ki [17]. Az ET-k azonnali értékelésben negatívak voltak, késői értékelésben az etofenamát tartalmú gél, a propilén-glikol, a propolisz, a 'fragrance mix I' (8 különböző illatanyagot tartalmazó parfümkeverék), a metilizotiazolinon, a benzoésav és a perubalsam pozitív reakciót adtak (2. ábra, a–d).

Tekintve, hogy az etofenamát tartalmú géllal már UV-provokáció nélkül is erős pozitívítást láttunk, az UV-provokációtól eltekintettünk, az ibuprofén vonatkozásában viszont a 'photopatch' teszt során sem kaptunk pozitív reakciót (2. ábra, c–d).

A bőrtünetek lezajlását követően a T-sejtek szenzibilizációjának *in vitro* vizsgálata céljából az ibuprofénre, illetve az etofenamatra vonatkozóan lymphocytatransz-

formációs tesztet (LTT) és áramlási citométerrel CD69-expresszió-vizsgálatokat is végeztünk. A Na-heparinnal alvadásgátolt perifériás vérből Ficoll gradiensen szeparált mononukleáris sejteket (PBMC) a vizsgált gyógyszerek (etofenamát tartalmú oldatos injekció és ibuprofén tartalmú tabletta) 4-4 különböző koncentrációjú oldatával 5 napig tenyésztettük. Pozitív kontrollként fitohemagglutinint (PHA, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), negatív kontrollként nem kezelt sejteket használtunk. Minden kezelésből két sorozatot indítottunk. Öt nap tenyésztés után az egyik sorozatból a lymphocyták CD69-expresszióját vizsgáltuk áramlási citométerrel. A másik sorozatban a sejteket 5-bróm-2'-dezoxi-uridin (BrdU) jelöltük, majd újabb 24 órán át tenyésztettük. A proliferáció mértékét az osztódó sejtek DNS-ébe beépült BrdU meghatározásával (immunoassay) stimulációs index (SI) formájában számszerűsítettük, a kezelt és nem kezelt minták esetében mért abszorbanciaértékek hányadosa alapján. Betegünk esetében mind az LTT, mind a CD69-expresszió-vizsgálat negatív eredményt adott mindkét hatóanyagra.



2. ábra | Az epicutan teszt 48., 72. és 168. órájában észlelt, etofenamát tartalmú gélre adott, 'crescendo' jellegű pozitívitás

Megbeszélés

Az etofenamát egy lokális externa formájában gyakran alkalmazott NSAID, mely a célszövetben megfelelő koncentrációt elérve képes akut kontaktdermatitis, fotoallergiás kontaktdermatitis vagy akár hosszan tartó lokális fotoszenzitivitás kialakítására [9, 18, 19]. A flufenaminsav – mely az etofenamát egyik, hasonló kémiai szerkezettel rendelkező észterszármazéka – alkalmazását követően fotoallergiás kontaktdermatitis alakulhat ki, valamint a két készítmény között keresztérzékenység is fennállhat [13, 20].

Esetünkben az etofenamát alkalmazása kapcsán petechiák jelenlétét tapasztaltuk, ami az eddigi irodalmi adatokat áttekintve mindössze egy esetben került leírásra: ekkor a készítmény alkalmazását követően kb. 2 órával, az expozíció helyén jelentek meg a petechiák, fiziológiás tartományban lévő thrombocytaszám mellett, egy 11

éves gyermek mellkasán [12]. Tekintve, hogy a bőrtünetek fiziológiás véralvadási paraméterek mellett jelentkeztek, a szerzők a lokális vasodilatatio kapcsán kialakult enyhe ödémát és a kapillárisokban okozott feltételezett microthrombosit véleményezték lehetséges patofiziológiai okként [12, 21].

A kontaktdermatitist okozó allergén ágensek azonosítására az ET napjainkban rutinszerűen alkalmazott *in vivo* teszt, melynek segítségével az allergiás reakció miatt kialakuló bőrtünet vizualizálható [1]. Az allergének azonosítására alkalmazható *in vitro* tesztek a T-sejtek aktivációjának vizsgálatán alapulnak, az allergénnel való stimulációt követően [22, 23]. Az LTT a leggyakoribb *in vitro* teszt, melynek során a szenzitizált beteg véréből nyert, allergén reaktív T-sejtek proliferációs válaszát vizsgáljuk a feltételezett allergénnel való stimulációt követően [22, 23]. Az LTT szenzitivitása és specificitása függ az allergi-

ás reakciót kiváltó gyógyszertől, a reakció típusától, továbbá – mivel a teszt a memória-T-sejtek választ mér – a vizsgálat időzítésétől is. Bizonyos gyógyszerek esetén az LTT az allergiás választ követően akár 10–20 évig pozitív lehet, míg más gyógyszerek esetében előfordul, hogy az egyén már 3–4 év után elveszti reaktivitását. Ezért az LTT-t a klinikai reakciót követő 2–3 éven belül, de mindenképp a tünetek remissziója után (általában 4–8 héttel a reakció után) célszerű végezni [22, 23].

Mind az ET, mind az LTT esetében előfordulhatnak álnegatív eredmények, ezért fontos hangsúlyozni, hogy a két teszt kiegészíti egymást, együttes alkalmazásuk magasabb szenzitivitást eredményezhet [23, 24]. Az LTT-pozitivitást nagyban befolyásolja a gyógyszer által okozott bőrreakció típusa. Míg akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) vagy anaphylaxis esetén az LTT-pozitivitás 50% fölötti, addig vasculitisben, maculákkal járó exanthemában (T-sejt infiltráció nélkül) vagy immunthrombocytopeniában (ITP) igen ritkán, 10% alatt ad pozitív reakciót [23, 25]. A fentiek mellett fontos hangsúlyozni, hogy vannak gyógyszerek, melyek vagy pozitív ET-t, vagy pozitív LTT-t adnak: jó példa erre az abakavir, mely egy súlyos, generalizált bőrtüneteket okozó esetben ET során pozitív reakciót adott, de az LTT negatív volt [23, 25]. Az LTT szenzitivitásáról elmondható, hogy általánosan 50–60% körüli, de ez a tesztelt gyógyszerenként nagyban változhat [22–26].

A gyógyszerekre adott hiperszenzitivitás előfordulásában szerepet játszik a T-sejtek közötti 'imbalance' (egyensúlyhiány), emiatt feltételezhető, hogy egyes hematológiai kórképek befolyásolhatják az adott gyógyszerre adott válaszreakciót [27, 28]. Példaként említve, krónikus lymphoid leukaemia esetén nagyobb a rizikó bármely gyógyszerallergia kialakulására [27, 29].

A hajás sejtes leukaemia egy ritka, B-sejtekből kiinduló, indolens lefolyású, lymphoproliferatív betegség, a lymphoid leukaemiák kb. 2%-át teszi ki [29–31]. A betegség korai fázisában kialakuló bőrtünetek megjelenése ritka, előfordulhat maculopapulosus exanthema, de krónikus urticaria is megelőzheti a hajás sejtes leukaemia diagnózisát [32–34]. Leírták ecthyma gangrenosum, Sweet-szindróma, pyoderma gangrenosum és leukocytoclasticus vasculitis megjelenését is a kórkép diagnózisakor [31, 35–37]. A betegség 8%-ában leukaemia cutis is kialakulhat [38–40].

A kórképben előforduló bőrtünetek megjelenésére jellemző a viszonylag nagy variabilitás, hiszen maculopapulosus exanthema, nodus, infiltrált plakkok és fekélyek képében is megjelenhetnek [34, 41]. A betegség purinanalógokkal való kezelése során és az ebből eredő myelosuppressio, valamint a CD4+ T-sejtek alacsony száma miatt gyakori lehet a specifikus (maculopapulosus exanthema, urtica, vesicula/bulla képződés, purpura, petechia) és a nem specifikus bőrtünetek megjelenése is [29, 42]. Tekintve, hogy a kórkép lefolyása során kialakuló bőrtünetek nagy variabilitást mutathatnak, esetünkben a fennálló kontaktdermatitis klinikai tünetei mellett a hajás

sejtes leukaemia nem specifikus bőrtünetei is színezhettek a klinikai képet.

Esetünkkel négy megállapításra szeretnénk felhívni a figyelmet:

1) Az NSAID-ok ismert és gyakori kontakt provokáló hatása miatt azok adekvát és kontrollált alkalmazása szükséges, tekintve, hogy hazánkban számos, vény nélkül kapható, NSAID-tartalmú készítmény érhető el.

2) Az aspecifikus bőrtünetek gyakorta jeleznek belgyógyászati alapbetegséget, ezért észlelésük esetén elengedhetetlen a további komplex, multidiszciplináris kivizsgálás.

3) A kontakt szenzibilizáló hatóanyag mellett fontos lehet a vivőanyag szerepe is, mely a kialakuló reakció súlyosságát és klinikai képét befolyásolhatja.

4) Az LTT negativitása nem zárja ki az adott gyógyszerre adott hiperszenzitivitás meglétét, így annak értékelése és interpretálása körültekintő klinikai megfontolást igényel.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. M.: A kézirat megszövegezése, irodalomkutatás, a beteg fekvőbeteg-osztályos és ambuláns kezelőorvosa. P. Gy.: Az epicutan teszt értékelése, szakmai és kritikai javaslatokkal való hozzájárulás a kézirat megírásához. Sz. G.: A csontvelő-biopszia elvégzése, a beteg hematológiai gondozásba vétele. N. E., K. Zs.: Az LTT és CD69-expresszió-vizsgálatok elvégzése és értékelése, szakmai és kritikai hozzájárulás a kézirathoz. Sz. Á.: A beteg belgyógyászati konzultálása. L. K.: 'Photopatch' teszt elvégzése. H. B.: Szakmai és kritikai javaslatokkal járult hozzá a kézirat megírásához. M. M.: A beteg bőrgyógyászati kezelése, a kézirat koncepciójának és szövegének korrekciója. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is köszönjük *Németh Ilona* laboratóriumi analitikusnak, allergológiai szakasszisztensnek az epicutan teszt kivitelezésében nyújtott segítségét.

Irodalom

- [1] Temesvári E. Eczema. In: Kárpáti S, Gyulai R, Kemény L, et al. (eds.) Dermatology and venereology. [Eczemák. In: Kárpáti S, Gyulai R, Kemény L, et al. (szerk.) Bőrgyógyászat és venerológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2020; pp. 271–290. [Hungarian]
- [2] Jones R, Horn HM. Identifying the causes of contact dermatitis. Practitioner 2014; 258: 27–31.
- [3] Subiabre-Ferrer D, Esteve-Martinez A, Blasco-Encinas R, et al. European photopatch test baseline series: a 3-year experience. Contact Dermatitis 2019; 80: 5–8.

- [4] Huber M. Experiences with a new percutaneously effective anti-rheumatic preparation. [Erfahrungen mit einem neuen perkutan wirksamen Antirheumatikum.] *Fortschr Med.* 1977; 95: 2209–2210. [German]
- [5] Vanhee J, Gevers D, Dooms-Goossens A. Contact dermatitis from an antirheumatic gel containing etofenamate. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 50–51.
- [6] Balato N, Lembo G, Cantelli V, et al. Allergic dermatitis from etofenamate. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 190.
- [7] Chu CY, Chen YL, Lin LJ, et al. Allergic contact dermatitis from etofenamate without cross sensitization to other anthranilic acid derivatives. *Dermatology* 2003; 206: 341–342.
- [8] Nakamura H, Motoyoshi S, Ishii K, et al. The mode of anti-inflammatory action of a topical non-steroidal anti-inflammatory drug, etofenamate. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1987; 89: 15–24. [Japanese]
- [9] Goday Buján JJ, Pérez Varela L, Piñeyro Molina F, et al. Allergic and photoallergic contact dermatitis from etofenamate: study of 14 cases. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 118–120.
- [10] Ozlu E, Baykan A, Ertas R, et al. Case report: Nicolau syndrome due to etofenamate injection. [Version 1; peer review: 2 approved] *F1000Research* 2017; 6: 867.
- [11] Dadaci M, Altuntas Z, Ince B, et al. Nicolau syndrome after intramuscular injection of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Bosn J Basic Med Sci.* 2015; 15: 57–60.
- [12] Orbak Z, Yildirim ZK, Sepetci O, et al. Adverse reaction of topical etofenamate: petechial eruption. *West Indian Med J.* 2012; 61: 767–769.
- [13] Alcántara Villar M, Pagan JA, Palacios L, et al. Allergic contact dermatitis to etofenamate. Cross-reaction to other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 118–119.
- [14] Kerr A, Becher G, Ibbotson S, et al. Action spectrum for etofenamate photoallergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 117–118.
- [15] Spiewak R. The frequency and causes of photoallergic contact dermatitis among dermatology outpatients. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013; 21: 230–235.
- [16] Golcuk Y, Oray D, Atilla OD, et al. Etofenamate associated with Lyell syndrome: a case report. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48: 471–472.
- [17] Roelandts R. The diagnosis of photosensitivity. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1152–1157.
- [18] Espasandín-Arias M, Vázquez-Osorio I, Salgado-Boquete L, et al. Prolonged localized photosensitivity following allergic and photo-aggravated contact dermatitis from etofenamate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014; 30: 340–342.
- [19] Drago S, Imboden R, Schlatter P, et al. Pharmacokinetics of transdermal etofenamate and diclofenac in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017; 121: 423–429.
- [20] Montoro J, Rodriguez-Serna M, Liñana JJ, et al. Photoallergic contact dermatitis due to flufenamic acid and etofenamate. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 139–140.
- [21] Roldán-Marín R, de-la-Barreda Becerril F. Petechial and purpuric eruption induced by lidocaine/prilocaine cream: a rare side effect. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8: 287–288.
- [22] Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, et al. Controversies in drug allergy: in vitro testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 56–65.
- [23] Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809–820.
- [24] Mayorga C, Doña I, Perez-Inestrosa E, et al. The value of in vitro tests to diminish drug challenges. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1222.
- [25] Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, et al. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS* 2002; 16: 2223–2225.
- [26] Popple A, Williams J, Maxwell G, et al. The lymphocyte transformation test in allergic contact dermatitis: New opportunities. *J Immunotoxicol.* 2016; 13: 84–91.
- [27] Greenberger PA. Drug allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40: 474–479.
- [28] Shadman M, White E, De Roos AJ, et al. Associations between allergies and risk of hematologic malignancies: results from the VITamins and lifestyle cohort study. *Am J Hematol.* 2013; 88: 1050–1054.
- [29] Ganzel C, Gatt ME, Maly A, et al. High incidence of skin rash in patients with hairy cell leukemia treated with cladribine. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1169–1173.
- [30] Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 2010; 102: 83–87.
- [31] Sluga R, Tersmette M, Sohne M. Hairy cell leukemia presenting with ecthyma gangrenosum – a case report. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 85.
- [32] Clore LS Jr, Stafford CT. Chronic urticaria as a presenting sign of hairy cell leukemia. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20: 51–55.
- [33] Fank H, Caers J, Lambert M, et al. Schnitzler syndrome associated with hairy cell leukemia presenting with chronic urticaria and arthralgias. *JAAD Case Rep.* 2018; 4: 386–389.
- [34] Colović N, Perunicic M, Jurisic V, et al. Specific skin lesions in hairy cell leukemia at presentation: case report and review of literature. *Med Oncol.* 2010; 27: 559–561.
- [35] Gisser SD. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in a patient with hairy-cell leukemia. *Am J Dermatopathol.* 1983; 5: 283–288.
- [36] Broccoli A, Gandolfi L, Pellegrini C, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with hairy cell leukemia at diagnosis: a case report and review of the literature. *Tumori* 2016; 102(Suppl 2): 124–127.
- [37] Jain A, Lad D, Prakash G, et al. Bullous pyoderma gangrenosum associated with hairy cell leukemia and its complete response to cladribine therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017; 33: 273–275.
- [38] Fino P, Fioramonti P, Onesti MG, et al. Skin metastasis in patient with hairy cell leukemia: case report and review of literature. *In Vivo* 2012; 26: 311–314.
- [39] Raanani P, Thaler M, Keller N, et al. Skin lesions in a patient with hairy cell leukaemia. *Postgrad Med J.* 1997; 73: 375–377.
- [40] Arai E, Ikeda S, Itoh S, et al. Specific skin lesions as the presenting symptom of hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol.* 1988; 90: 459–464.
- [41] Zák P, Chrobák L, Podzimek K, et al. An unusual course in hairy-cell leukemia with marked abdominal lymphadenopathy, leukemic infiltration of the cornea and skin changes. [Neobvyklý průběh leukémie s vlasatými bunkami s výraznou abdominální lymfadenopatií, leukemickými infiltráty oční rohovky a kožními změnami.] *Vnitř Lek.* 1996; 42: 463–466. [Czech]
- [42] Wang RF, Kuehn GJ, Andritsos LA, et al. Cutaneous adverse events associated with purine analogs in the treatment of hairy cell leukemia. *Int J Dermatol.* 2019; 58: e109–e110.

(Fábíán Melinda dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: fabian.melinda@med.semmelweis-univ.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)