

BMA

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

94. ÉVFOLYAM • 2018. • 4. SZÁM



2. ábra
Sebopsoriasis

4. ábra
Psoriasisos
körömtérések
klinikai jelei



GÁSPÁR KRISZTIÁN DR., IRINA SAWHNEY DR., VERES IMRE DR., SZEGEDI ANDREA DR.
A psoriasis klinikuma

Fókuszban a psoriasis

165-216 • 2018. augusztus – ISSN 0006-7768 (print) • HU ISSN 2064-261X (online)

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Sárdy Miklós dr.
Holló Péter dr.	Schneider Imre dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Török László dr.
Husz Sándor dr.	Vasas Livia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

94. évf. 2018. 4. szám

<i>Gyulai Rolland dr.:</i> Bevezetés	167
<i>Horváth Szabina, Gyulai Rolland dr.:</i> A pikkelysömör kísérletes állatmodelljei	168
<i>Törőcsik Dániel dr., Irina Sawhney dr., Szegedi Andrea dr., Remenyik Éva dr.:</i> Genetikai vizsgálatok eredményeinek gyakorlati hasznosíthatósága a psoriasis diagnózisában és terápiás megoldásában	172
<i>Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Gyulai Rolland dr.:</i> A pikkelysömör patomechanizmusa	178
<i>Gáspár Krisztián dr., Irina Sawhney dr., Veres Imre dr., Szegedi Andrea dr.:</i> A psoriasis klinikuma	182
<i>Nagy Gabriella dr., Károlyi Zsuzsanna dr.:</i> Ritka psoriasis formák	188
<i>Kui Róbert dr., Kovács Réka dr., Kemény Lajos dr.:</i> A psoriasis helyi kezelése	194
<i>Holló Péter dr., Sárdy Miklós dr.:</i> A psoriasis hagyományos szisztémás kezelése	198
<i>Wikonkál Norbert dr.:</i> A psoriasis kezelésében alkalmazott biológiai terápiák	202
<i>Baltás Eszter dr., Kemény Lajos dr.:</i> A pikkelysömör fototerápiája	206
<i>Szabó Zoltán dr., Szekanecz Zoltán dr.:</i> Arthritis psoriatica	210

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	M. Sárdy MD
P. Holló MD	I. Schneider MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Török MD
S. Husz MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 94. N° 4. 2018.

Rolland Gyulai:

Introduction 167

Szabina Horváth, Rolland Gyulai:

Animal models of psoriasis 168

Dániel Törőcsik, Irina Sawhney, Andrea Szegedi, Éva Remenyik:

Translating results from genetic studies into the diagnosis and treatment of psoriasis 172

Zsuzsanna Bata-Csörgő, Rolland Gyulai:

The pathogenesis of psoriasis 178

Krisztián Gáspár, Irina Sawhney, Imre Veres, Andrea Szegedi:

The clinical characteristics of psoriasis 182

Gabriella Nagy, Zsuzsanna Károlyi:

Rare forms of psoriasis 188

Róbert Kui, Réka Kovács, Lajos Kemény:

Topical therapies in psoriasis 194

Péter Holló, Miklós Sárdy:

Traditional systemic treatment of psoriasis 198

Norbert Wikonkál:

Biologic therapy in the treatment of psoriasis 202

Eszter Baltás, Lajos Kemény:

Phototherapy of psoriasis 206

Zoltán Szabó, Zoltán Szekanez:

Arthritis psoriatica 210

Bevezetés

Introduction

A psoriasis a legjobban ismert bőrbetegségek egyike: bőrgyógyászként nap mint nap találkozunk vele, kezelése az esetek többségében rutin feladat. Ugyanakkor talán egyetlen másik bőrbetegség esetén sem bővültek/bővülnek olyan rohamos ütemben ismereteink, mint a pikkelysömör esetén. Az elmúlt néhány év során teljesen átalakultak a betegség genetikai/patogenetikai hátteréről alkotott elképzeléseink, és ezzel párhuzamosan a klinikailag elkülönülő pikkelysömör formákat (pl. pustulosus psoriasis) sikerült a tünetek kialakulásának oka és mechanizmusa alapján is különválasztani. A betegség – különösen a középsúlyos/súlyos formák – kezelésében szintén forradalmi változások mentek végbe, főképp az alapkutatói eredmények alapján kifejlesztett biológiai te-

rapiák révén. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle jelen számában áttekintést próbálunk adni a pikkelysömörrel kapcsolatos legfontosabb újdonságokról és témákról: a pikkelysömörös állatmodellektől a betegség genetikai és patogenetikai hátterén, illetve a klasszikus, fototerápiás és biológiai kezeléseken át egészen a ritka klinikai formákig és az arthritis psoriaticáig. Szándékunk szerint a lapszámot haszonnal forgathatják majd mind a szakvizsgára készülő rezidensek, mind az alapellátásban dolgozó szakorvos kollégák, de akár a psoriasis centrumok munkatársai is. A szerzők nevében hasznos időtöltést kívánok a tematikus szám olvasásához!

Prof. Dr. Gyulai Rolland

A pikkelysömör kísérletes állatmodelljei

Animal models of psoriasis

HORVÁTH SZABINA, GYULAI ROLLAND DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

Napjainkban a humán betegségek háttérében álló genetikai, molekuláris és immunológiai mechanizmusok feltárásának nélkülözhetetlen eszközeivé váltak az in vivo egérmodellek. A komplex, multigénes betegségek, mint a pikkelysömör; állatmodellekkel történő helyettesítése ugyanakkor rendkívül nagy kihívást jelent a kutatók számára, illetve jelentős korlátokkal is jár. Ennek ellenére az elmúlt 4 évtizedben több, mint 40 egérmodellt írtak le a pikkelysömör patomechanizmusának vizsgálatára. Jelen tanulmányban összefoglaljuk a pikkelysömör vizsgálatára alkalmas modellrendszerek típusait, azok előnyeit és hátrányait.

Kulcsszavak:
pikkelysömör – betegségmodell
– bőrgyulladás – imiquimod

SUMMARY

Recently, in vivo mouse models have become indispensable tools for understanding the genetic, molecular and immune mechanisms contributing to the development of human diseases. Modeling a complex, multigenic disease such as psoriasis in animal has proven extremely challenging for researchers and has several limitations. In spite of this over the last four decades, more than 40 mouse models have been described for the investigation of psoriasis. In this study, we summarize the types of psoriasis-like model systems, their advantages and disadvantages.

Key words:
psoriasis – disease model
– skin inflammation – imiquimod

Az ideális állatmodell a betegség etiológiáját, patofiziológiáját, tüneteit és gyógyszerekre való érzékenységét egyaránt jól utánozza. A jelenleg rendelkezésre álló modellek a fenti kritériumok összességét ugyan nem teljesítik, azonban egy adott kérdéskör megválaszolására megfelelően bizonyultak. Az adott modellrendszer genetikai és/vagy biológiai alapja határozza meg, hogy a humán betegség mely folyamatainak vizsgálatára alkalmas. A pikkelysömör kutatásában használatos egérmodellek között megkülönböztethetünk többek között akut (indukálható), genetikailag módosított (transzgenikus) és xenograft (humanizált) modelleket. Ezeknek a modelleknek a típusait foglalja össze az 1. táblázat, kiemelve alkalmazásuk előnyeit és hátrányait, amely tükrözi egy olyan multigénes humán betegség, mint a pikkelysömör modellezésének komplexitását.

Akut (indukálható) modellek

Az akut modellrendszerek esetében helyi kezelés, intra-dermális injekció vagy az epidermális barrier károsodása indukálja a pikkelysömör-szerű tünetek (bőrpír, hámlás, epidermisz megvastagodása, sejtes infiltráció) kialakulását. Ide

sorolhatók azok a modellek, amelyek esetén a gyulladásos reakciót az immunrendszer sejtjeit aktiváló kémiai anyagok [imiquimod (IMQ), oxazolone, 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB), 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)] ismételt alkalmazásával váltják ki az egerek bőrén (1, 2). A modellek egy másik csoportja esetén a bőrreakció indukálása proinflammatorikus citokinek (pl: IL-23) (3) vagy antigének intradermális injekciójával történik. Szintén kiváltható psoriasisiform bőrgyulladás az epidermális barrier károsításával, úgynevezett tape-stripping módszer segítségével (ennek során az egerek bőrére egymás után többször ragtapaszt helyeznek fel, majd húznak le, mely a stratum corneum rétegeinek eltávolítását eredményezi) (4). Az IMQ-indukált psoriasisiform dermatitisz modell elterjedését követően az akut vagy indukálható modellek igen gyorsan a leggyakrabban használt rendszerekké váltak a pikkelysömör tanulmányozására.

Az akut modellrendszerek előnyei, hogy könnyen használhatóak, költséghatékonyak és a gyulladásos reakció gyors (5-7 nap alatti) kiváltását teszik lehetővé. Az akut modellek alkalmazásával speciális genetikai háttérű egértörzsekben is lehetővé vált a pikkelysömörre jellegzetes gyulladásos folyamatok tanulmányozása, illetve a pik-

Levelező szerző: Horváth Szabina
e-mail: horvath.szabina@pte.hu

Modell típusa	Előnyök	Hátrányok
Akut (indukálható)	<ul style="list-style-type: none"> – könnyen használható, idő- és költséghatékony – betegség fenotípusának tanulmányozása a fejlődés különböző stádiumaiban – minimális gyakorlati képzettséget igényel 	<ul style="list-style-type: none"> – kémiai anyagok vagy vivőanyagok nem kívánt mellékhatásai – standardizált protokollok hiánya – elhúzódó gyulladással állapot tanulmányozására nem alkalmas
Genetikailag módosított (transzgenikus)	<ul style="list-style-type: none"> – lehetővé teszi a génspecifikus hatások <i>in vivo</i> nyomonkövetését 	<ul style="list-style-type: none"> – embrionális/prenatális halálozás – idő-, költség- és munkaigényes – komplex, multigénes betegségeknél egy gén módosítása – nehézségek a vizsgált gén sejt- és szövetspecifikus hatásainak vizsgálatában
Szövetspecifikus	<ul style="list-style-type: none"> – a génmódosítás specifikus sejtpopulációra vagy szövettípusra korlátozódik – túlexpresszázó vagy KO konstrukciók 	<ul style="list-style-type: none"> – munkaigényes – embrionális/prenatális halálozás – más gének expresszióját is befolyásolhatja – a vizsgált gén nem várt expresszióját eredményezheti
Xenograft (humanizált)	<ul style="list-style-type: none"> – leginkább reprodukálja a humán betegség fenotípusos, immunológiai, és genetikai tulajdonságait 	<ul style="list-style-type: none"> – technikai képzettséget igényel – idő-, költség- és munkaigényes – fenotípusos variáció a donor szövetek között – gazdaszervezet befolyásoló hatása

1. táblázat

A pikkelysömör kutatásában használt modellrendszerek előnyei és hátrányai

kelysömör kezelésében potenciálisan alkalmazható vegyületek/anyagok tesztelését is el lehet végezni. Az akut modellrendszerek elterjedése a preklinikai vizsgálatok felfedését vont maga után, amit jól tükröz azoknak a publikációknak az egyre növekvő száma, amelyben az IMQ-indukált psoriasiform dermatitisz modellt használják. Jelenleg több, mint 85 transzgenikus modellben alkalmazták az imiquimodot a gyulladással reakció kiváltására (5). Kutatócsoportunk ezt a modellt alkalmazva igazolta a Transz Receptor Potenciál Ankyrin 1 (TRPA1) ioncsatornák gyulladáscsökkentő hatását a bőrgyulladás folyamatában (6). Indukálható modellek használatával lehetőség nyílik a betegség fenotípusának tanulmányozására a fejlődés kü-

lönöző stádiumaiban is, különböző életkorú egerek alkalmazásával.

Az akut modellrendszerek azonban jelentős korlátokkal is rendelkeznek. Elsődleges hátrányuk a kiváltott bőrgyulladás nem specifikus jellegének tulajdonítható. Ez abban az esetben különösen problémás, amikor egymással klinikailag és/vagy szövettanilag átfedő humán bőrbetegségeket modellezünk (például pikkelysömör, szisztémás lupus erythematosus, atópiás dermatitisz). A szakirodalomban több olyan példa is fellelhető, amelyben a pikkelysömör vizsgálatára általánosan használt modelleket más etiológiájú humán betegségek tanulmányozására is használják (pl. IMQ-indukált bőrgyulladást szisztémás lupus erythematosus modelljeként)

(7). Az akut modellek további hátrányai a gyulladáshoz vezető reakció kiváltásának módszertanához kapcsolódnak. Jelenleg nem áll rendelkezésre standardizált protokoll a gyulladást kiváltó kémiai anyagok helyi alkalmazására vagy intradermális injekciójára vonatkozóan. A szakirodalomban különböző variációkat találunk a kezelés gyakoriságára, időtartamára, a felhasznált vegyületek gyártójára, az alkalmazott dózisokra és koncentrációkra, az egerek genetikai hátterére, állatházi körülményeire, és a kezelt anatómiai területre vonatkozóan. Ezek a módszertani különbségek megnehezítik az egyes kutatási eredmények értelmezését és összehasonlítását, valamint magyarázatot adnak arra, hogy miért jelent olyan nagy kihívást a kutatási eredmények reprodukálhatósága. Az akut modellrendszerek nem használhatóak hosszútávú kezelésekre, így nem képesek reprodukálni a pikkelysömörös betegeknek megfigyelhető elhúzódó gyulladáshoz vezető állapotot és a társbetegségeket sem (8).

Genetikailag módosított (transzgenikus) modellek

A molekuláris biológia fejlődésének köszönhetően lehetővé vált kiválasztott gének és azok fehérjéinek túlexpresszállatásán vagy funkcióvesztésén alapuló egérmodellek létrehozása. Az akut modellrendszerekkel ellentétben a transzgenikus egerek olyan génmódosításokat tartalmaznak, amelyek már születéskor jelen vannak, és minden sejtípust érintenek [csírvonal vagy egész test knockout (KO)]. A KO egerek egyik legnagyobb előnye, hogy a gén hiánya lehetővé teszi a génspecifikus változások *in vivo* nyomkövetését. Ez a technológia alkalmas a klinikai fenotípus hátterében álló genetikai és molekuláris biológiai mechanizmusok tanulmányozására, és ezáltal bepillantást nyújt a betegség etiológiájába.

A humán betegség tanulmányozására használt leggyakoribb KO egerek az $IL1\alpha^{-/-}$ (9) és a hipomorf CD18-null egértörzsek (10), amelyek esetében a pszoriázis-szerű fenotípus spontán kialakulása figyelhető meg. A hipomorf CD18-null egerek azokban a leukocita 2 integrinokban hordoznak mutációt, amelyek a sejt-sejt kapcsolatokért felelősek a különböző gyulladáshoz vezető folyamatok során. Az egerek bőrben a T limfocita infiltráció hámphiperpláziát, túlzott keratinocita proliferációt és dilatált kapillárisokat eredményez, parakeratózissal és mikroabszcesszus-képződéssel.

Az Interleukin-1 (IL-1) számos immunológiai folyamat (pl. proinflammatorikus citokinek aktivációja, adhéziós faktorok termelése, monociták és B limfociták proliferációja) kulcsfontosságú szabályozó molekulája. Így az $IL1\alpha^{-/-}$ törzsnél a gyulladáshoz vezető válasz kialakulása a dendritikus sejtek és a T limfociták infiltrációját eredményezi az epidermiszbe, ami annak megvastagodásához, parakeratózishoz és mikroabszcesszusok kialakulásához vezet.

A KO egerek hátránya, hogy költség-, munka- és időigényes a létrehozásuk, és gyakran az egerek korai halálához vezet. Egyetlen gén módosítása nem képes reprezentálni az olyan komplex, multigénes betegségeket, mint a pikkelysömör. Továbbá, a minden sejtípusban bekövetkező ge-

netikai változás korlátozza a megfigyelt fenotípus kialakulásáért felelős sejtpopulációk vagy szövetek azonosításának lehetőségét.

Ugyanakkor lehetőség van olyan transzgenikus egerek létrehozására is, ahol egy specifikus gén promóter (keratin 5 vagy 14) szabályozása vagy a génexpresszió modulálása (tetraciklin, doxyciklin, tamoxifen) által (11, 12) a génmódosítás csak bizonyos szövettípusra vagy sejtpopulációra korlátozódik. Ebben az esetben lehetőség van olyan kísérletek tervezésére, amelyekkel meghatározható egy adott gén hozzájárulása a fenotípushoz vagy a betegséghez. A K14-AREG, K14-VEGF és a K5-Stat3C egérmodellekben például egy-egy gén K14 vagy K5 promóter által irányított, csak az epidermiszre korlátozott, fokozott expressziója pszoriázis-szerű fenotípus kialakulásához vezet (4, 13, 14). A szövetspecifikus transzgenikus egérmodellek hátránya, hogy a génmódosítások az egerek korai halálához vezethetnek, más gének expresszióját is befolyásolhatják, illetve a vizsgált gén nem várt expresszióját eredményezhetik.

A CRISPR/Cas9 rendszer felfedezésével a bőrgyógyászati kutatásokban is lehetővé vált olyan transzgenikus egerek létrehozása, amelyben több gén egyidejű módosítása válik lehetővé (15).

Xenograft (humanizált) modellek

A xenograft egérmodelleket úgy hozzák létre, hogy pikkelysömörös betegektől származó tünetes vagy tünetmentes bőrszövetet immunhiányos egerek hátbőrére transzplantálnak (16). A súlyos kombinált immunhiányos (SCID) egereket, melyek T-sejt és B-sejt deficienciával rendelkeznek, széles körben alkalmazzák a xenograft modellekben. Ezek az egértörzsek a szilárd szövetek, így az emberi bőr átültetését tolerálják. Nickoloff és munkatársai mutatták ki, hogy a SCID egerekre transzplantált tünetmentes bőrgraftba pikkelysömörös betegektől származó T-sejtek injektálása pszoriázisos plakk kialakulását indukálja. Ez a kísérlet további bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a pikkelysömör T-sejtek által mediált betegség (17).

A xenograft modellekben gyakran használt másik egértörzs a hármasknockout AGR129, melyet az I. és II. típusú IFN receptor, valamint a Rag-2 (recombinase activating gene-2) gén hiánya jellemez. Így ezek az egerek sem rendelkeznek T- és B-sejtekkel, viszont a SCID egerekkel ellentétben az NK sejtek itt inaktívak. Boyman és munkatársai megfigyelték, hogy a pikkelysömörös tünetmentes bőrgraft transzplantációja AGR129 egerekre, spontán, T-sejt injekció nélkül eredményezte a pikkelysömörös plakkok kialakulását. Ezzel igazolták, hogy a humán transzplantált bőrben lévő T-sejtek aktiválódnak és proliferálódnak, ami epidermális léziók kialakulásához vezet (18).

A xenograft modellek legnagyobb előnye, hogy emberi szöveteket alkalmaznak, így jelenleg ezek a modellek reprodukálják legjobban a humán betegség jellegzetes genetikai, fenotípusos és immunpatológiai elváltozásait. A xenograft modellek hátrányai, hogy igen széleskörű technikai tudást és jelentős mennyiségű donor szövetet igényel az eljárás. A

humán donorok közötti immunológiai és genetikai különbségek miatt jelentős fenotípusos variáció figyelhető meg, valamint nem elhanyagolható a gazdaszervezet befolyásoló hatása (pl. a pikkelysömörhöz társuló citokin expresszió hiánya miatt) sem.

Annak ellenére, hogy az egérmodellek létrehozását lehetővé tevő technológiák rohamosan fejlődnek, jelenleg nem áll rendelkezésre olyan modellrendszer, amely teljes mértékben reprodukálná a humán pikkelysömör minden jellegzetességét. A pikkelysömör komplexitása, kombinálva az egér biológiájának bonyolultságával, igen nagy kihívás elé állítja a kutatókat. Bár úgy tűnik, hogy a humán betegség tökéletes modellezése egérben szinte elérhetetlen, szükség van a már meglévő modellek továbbfejlesztésére, új modellrendszerek létrehozására és a laboratóriumi protokollok standardizálására.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a PEPSYS-GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt támogatta.

IRODALOM

1. *van der Fits L., Mourits S., Voerman J. S. A. és mtsai.*: Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* (2009) *182*, 5836–45.
2. *Stanley P. L., Steiner S., Havens M. és mtsai.*: Mouse skin inflammation induced by multiple topical applications of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Skin Pharmacol.* (1991) *4*(4), 262–71.
3. *Hedrick M. N., Lonsdorf A. S., Shirakawa A.-K. és mtsai.*: CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J Clin Invest.* (2009) *119*(8), 2317–29.
4. *Sano S., Chan K. S., Carbajal S. és mtsai.*: Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med.* (2005) *11*(1), 43–9.
5. *Hawkes J. E., Gudjonsson J. E., Ward N. L.*: The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal. *J Invest Dermatol.* (2017) *137*(3), 546–9.
6. *Kemény Á., Kodji X., Horváth S. és mtsai.*: TRPA1 acts in a protective manner in imiquimod-induced psoriasiform dermatitis in mice. *J Invest Dermatol.* (2018).
7. *Yokogawa M., Takaishi M., Nakajima K. és mtsai.*: Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* (2014) *66*(3), 694–706.
8. *Hawkes J. E., Adalsteinsson J. A., Gudjonsson J. E. és mtsai.*: Research Techniques Made Simple: Murine Models of Human Psoriasis. *J Invest Dermatol* (2018) *138*(1), 1–8.
9. *Shepherd J., Little M. C., Nicklin M. J. H.*: Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J Invest Dermatol.* (2004) *122*(3), 665–9.
10. *Bullard D. C., Scharffetter-Kochanek K., McArthur M. J. és mtsai.*: A polygenic mouse model of psoriasiform skin disease in CD18-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci.* (1996) *93*(5), 2116–21.
11. *Güenschmann C., Chiticariu E., Garg B. és mtsai.*: Transgenic mouse technology in skin biology: Inducible gene knockout in mice. *J Invest Dermatol.* (2014) *134*(7), 1–4.
12. *Scharfenberger L., Hennerici T., Kiraly G. és mtsai.*: Transgenic mouse technology in skin biology: generation of complete or tissue-specific knockout mice. *J Invest Dermatol.* (2014) *134*(1), 1–5.
13. *Cook P. W., Piepkorn M., Clegg C. H. és mtsai.*: Transgenic expression of the human amphiregulin gene induces a psoriasis-like phenotype. *J Clin Invest.* (1997) *100*(9), 2286–94.
14. *Detmar M., Brown L. F., Schon M. P. és mtsai.*: Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol.* (1998) *111*(1), 1–6.
15. *Guitart J. R. J., Johnson J. L., Chien W. W.*: Research Techniques Made Simple: The Application of CRISPR-Cas9 and Genome Editing in Investigative Dermatology. *J Invest Dermatol.* (2016) *136*(9), e87–93.
16. *Zollner T. M., Renz H., Igney F. H. és mtsai.*: Animal models of T-cell-mediated skin diseases., *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology.* (2004), 693–6.
17. *Nickoloff B. J., Kunkel S. L., Burdick M. és mtsai.*: Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. *Am J Pathol.* (1995) *146*(3), 580–8.
18. *Boyman O., Hefti H. P., Conrad C. és mtsai.*: Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- . *J Exp Med.* (2004) *199*(5), 731–6.

Érkezett: 2018. 06. 29.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 04.

Genetikai vizsgálatok eredményeinek gyakorlati hasznosíthatósága a psoriasis diagnózisában és terápiás megoldásában

Translating results from genetic studies into the diagnosis and treatment of psoriasis

TÖRŐCSIK DÁNIEL DR^{1,*}, SAWHNEY IRINA DR^{1,*}, SZEGEDI ANDREA DR^{1,2},
REMENYIK ÉVA DR¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹, Debrecen
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati
Allergológiai Nem Önálló Tanszék², Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A genetikai alap kutatások eredményeinek megértése és annak hasznosíthatósága, más szóval translációja a kliniku-
si gyakorlatba, érthetően nehézségekre ütközik csaknem va-
lamennyiünk számára. Az utóbbi két évtized módszertani for-
radalma, olyan mennyiségű információt eredményezett
melynek napi szinten való követése és értelmezése csaknem
lehetetlen, az összefoglaló közlemények is csak ritkán képesek
egyértelmű választ adni a betegek és a klinikusok kérdéseire:
Lesz-e psoriasisom? Mi várható egy psoriasisos beteg tü-
neteinek súlyosságában az idő előrehaladásával? Várható-
e ízületi érintettség? Milyen valószínűséggel öröklök a gyer-
mekek? Lehet-e előre tudni hogy melyik terápia lesz hatékony?
A közleményünkben ezen kérdések megválaszolásában segítő,
klinikai relevanciával bíró eredményekhez vezető kutatási
módszereket mutatjuk be röviden, majd a gyakorló kliniku-
sok számára szeretnénk segítséget nyújtani a genetikai is-
meretekre épülő naprakész válaszokhoz.

Kulcsszavak:
psoriasis – gének – SNP – biomarker

SUMMARY

Understanding the results of basic genetic research and
how it could be applied in everyday healthcare, in other words
translating it into clinical practice, is a challenging field for
all of us. The ample information resulting from the metho-
dological revolution of the last two decades is almost im-
possible to follow and interpret on a daily basis. Even the
most appropriate reviews from the filed rarely provide a cle-
ar answer to the questions raised both by psoriasis patients
and clinicians: Will I have psoriasis? Will my psoriasis prog-
ress with time? Is joint involvement expected? How likely is
it for my children to inherit the disease? Can we predict and
prescribe accordingly the most effective therapy? In this re-
view we aim to briefly introduce the methods used in the ge-
netic studies and summarize their results that could be in-
tegrated into our up-to-date answers to these questions.

Key words:
psoriasis – genes – SNP – biomarker

A psoriasis, csakúgy mint más gyulladásos vagy malig-
nus megbetegedés, esetében célunk, hogy a kialakulás koc-
kázatának megbecsléséhez, diagnózisához, prognózisához,
terápiás válasznak megjóslásához vagy a már alkalmazott
kezelés hatásosságának megerősítéséhez, biomarkereket
keressünk. A genetikai kutatások célja hogy a korábban azon-
sított és alkalmazott klinikai paraméterek (például az hogy
a köröm psoriasis, inverz psoriasis és scalp psoriasis rizikót
jelent arthritis psoriasisra), labor diagnosztikai (terápiák al-
kalmazhatóságát befolyásoló fehérjék szintjei) és képalko-

tói módszerek (ízületi érintettség) hasznosíthatósága mellett
megvizsgálja a genetikai faktorok, mint potenciális bio-
markerek, detektálásának alkalmazhatóságát a psoriasis
esetében (is).

A genetikai vizsgálatok eredményeinek köszönhetően mind
az érintett egyének mind pedig sejt/szövet szinten ismereteink
jelentősen bővültek. Kerültek azonosításra olyan genetikai
eltérések melyek öröklötten vagy pedig a megváltozott ki-
fejeződésüknek köszönhetően összefüggésben állnak a psor-
iasis kialakulásával, tüneteivel, súlyosságával vagy az eset-

Levelező szerző: Törőcsik Dániel dr.
e-mail: dtorocsik@gmail.com

*Megosztott első szerzők

leges komorbiditásokkal és így nem csak a psoriasisos tünetek háttérben álló eltérésekre adhatnak magyarázatot de jelenthetik az alapját terápiás beavatkozásoknak is.

Közleményük célja hogy segítséget adjunk eligazodni a rendelkezésre álló kutatási eredmények klinikusként való értelmezésében és hasznosíthatóságában a jelenlegi valamint a jövőbeni gyakorlati szempontokat figyelembe véve.

Genetikai vizsgálatok bemutatása

1. Egyének szintjén

A vizsgálatok alapja és egyben sikerének kulcsa is hogy nagyszámban (több ezertől akár a tízezres nagyságrendig) beválasztásra kerüljenek psoriasisos betegek, akik genetikai hátterét hasonlítjuk össze psoriasisban nem szenvedőkével. A vizsgálatok leggyakoribb célja az ún SNP-k (egy nukleotidos polimorfizmus) szintjén azonosítani psoriasisban érintett géneket (vagy régiókat a DNS-en), azaz keresni olyan, báziseltéréseket melyek következetesen jelen vannak a psoriasisos betegek statisztikailag szignifikáns részében. A vizsgálatok egyik megközelítése lehet, hogy célzottan, ami klinikai megfigyelésre vagy alapkutatósi adatokra épül, előre meghatározott géneket választunk ki és vizsgáljuk, hogy azokban előfordulnak-e psoriasisal összefüggésbe hozható SNP-k. Másik megközelítés, az ún GWAS (Genome-wide association study) vizsgálat, amikor is a vizsgálatba bevont egyedek DNS-ében előforduló csaknem valamennyi SNP-t (1 milliónál is több) külön-külön meghatározzuk, majd keressük azokat az SNP-eket, melyek statisztikailag összefüggésbe hozhatóak a psoriasisal. Míg az előbbi módszer esetén egy hipotézis előzte meg a vizsgálatokat, melyet tudunk igazolni vagy elvetni az utóbbi esetben számos, az újdonság erejével bíró génről/DNS szakaszról derült ki hogy érintve lehet a psoriasisban (1, 2). Mindkét vizsgálatnál nem csak az anyagi ráfordítás jelentős, de a betegek beválogatásának kritérium rendszere is rendkívül fontos. A vizsgálatok bonyolultságához az is hozzájárul, hogy számos gén önmagában nem vagy csak csekély hatással bír a psoriasis kialakulására, tényleges szerepük több SNP-vel való együttes előfordulásukat feltételezi.

2. Szövet szinten

Teljes szövetminták génexpressziós profiljának meghatározásával sikerült azonosítani azokat a géneket melyek kifejeződése a psoriasisos bőrben megváltozik az egészséges bőrmintához képest (3–5). Ezek a változások a legtöbb esetben fehérjeszintű, így funkcionális változásokat is eredményezhetnek. A módszer előnye hogy betegség-specifikus mintákat kapva nemcsak a psoriasis háttérben álló, például gyulladási eltérések leírásához nyerhető információ, de esetleges terápiás célpontokat is ki lehet jelölni. A vizsgálat sikerességét itt is nagyban meghatározzák a felhasznált minták száma (alapkövetelmény a 10-es de esetenként a 100-as nagyságrend), az egyértelmű diagnózis, illetve a megfelelő statisztikai elemzés. A módszer hátránya hogy egy átfogó, az egész szövetre jellemző képet kapunk, és nem pedig egy-egy adott sejtre vonatkozó információt. Előfordulhat továbbá, hogy nem a legnagyobb eltérést mutató gén az

aminek tényleges szerepe van a psoriasisban, így az téves következtetésekhez vezethet a biológiai relevancia tekintetében.

3. Sejt szinten

A sejtszintű vizsgálatokat psoriasisos bőrmintákból nyert sejteken/sejtenyészetekben, vagy pedig a bőrben előforduló sejtfeleségek (például keratinociták, immun-sejtek, fibroblasztok) sejtvonalain *in vitro* végzik, modellezve a psoriasisos szöveti környezetet/stimulusokat és vizsgálva azok hatását a sejtekre akár funkcionálisan akár a génexpresszió szintjén. Egy az egyén vagy szövet szinten azonosított, a psoriasis kialakulása szempontjából feltételezett szereppel bíró gén hatását erősíthetik meg azok a vizsgálatok, melyben módosítjuk vagy akár inaktíváljuk az adott gént egy kiválasztott sejt-típusban. Ezek a sejtrendszer bár korlátokkal, de mégis kitűnő kiegészítést nyújtanak az egyén- és a szövet- szinten nyert eredmények megerősítéséhez, melyben a hazai bőrgyógyászati kutatás is nívós eredményeket ért el (6–14).

Válaszok a genetikai eredmények tükrében

Az alábbi részben azoknak a kérdéseknek a megválaszolásához kívánunk segítséget adni, felhasználva az egyén- a szövet- illetve sejt- szinten nyert genetikai vizsgálatok eredményeit, melyet klinikusként a leggyakrabban kapunk (1. ábra).

1. Lesz-e psoriasisom?

Ma erre a kérdésre biztos választ nem tudunk adni. A pikkelysömör multifaktoriális betegség, mely kialakulásában az epidemiológiai és genetikai ikervizsgálatok alapján az öröklődésnek van nagyobb szerepe mint a környezeti faktoroknak (15), de a pontos öröklésmenetet, a gének összességét



1. ábra

Választ adnak-e a gének a psoriasisos betegek és kezelőorvosai által leggyakrabban feltett kérdésekre?

nem ismerjük. Összefoglaló tanulmányok együttesen a gének szerepét 70-80%-ra becsülik, melyből a *HLA-C*06* közel 50%-ot tesz ki (1, 2). Bár a *HLA-C*06* egyik allélon levő előfordulása közel 4X-ére mindkét allélon levő jelenléte pedig akár 12X-re is növelheti a psoriasis kialakulásának valószínűségét, mégsem törvényszerű hogy egy *HLA-C*06* hordozó egyén psoriasisos legyen, ahogy a hiánya sem jelent védettséget a psoriasis szemben (16). A psoriasis genetikai komplexitását más multigénus betegségekhez hasonlóan tovább bonyolítja a géntermékek együttthatása, a domináns oki szereppel bíró gének meghatározásának nehézsége, az expresszivitásuk promotor szintű szabályozása, továbbá különböző DNS és hiszton módosulások jelenlétének ismerete is elengedhetetlen lenne (17) az egyénre szabott predikcióhoz.

A gének és a környezet szerepének meghatározására az ikervizsgálatok fontos adatokat szolgáltatnak. Monozigóta ikrek esetében a konkordancia 35-73%, addig dizigóta testvéreknél az együttes megjelenés esélye 12-30% (18–20). Az a tény, hogy monozigóta ikreknek sem 100%-os a konkordancia a környezeti tényezők jelentőségét hangsúlyozza. Monozigóta ikreken végzett DNS metilációs tanulmányok újabb adatokkal szolgáltathatnak ennek részletesebb megértéséhez.

A betegség életkori megjelenésében két csúcspont észlelhető, ez alapján korai és késői megjelenésű pikkelysömört különböztünk el. Számos közlemény egyetért azzal, hogy a korai megjelenésű psoriasis esetén a genetikai meghatározottság nagyobb (21, 22), de ezzel ellentétes adatok is vannak (23).

Bár a *HLA-C*06* jelenléte jelentősen hozzájárul a psoriasis kialakulásához, meghatározásának rutinszerű bevezetése a klinikusi gyakorlatba nem megalapozott a fentebb bemutatott korlátok miatt. Biztonsággal azt állíthatjuk, hogy ha a családban van pikkelysömör, akkor nagyobb esélye van az egyénnek is, hogy pikkelysömöre alakuljon ki, és melynek oka nagyobb részben az öröklött tulajdonságoknak köszönhető.

2. Mi várható egy psoriasisos beteg tüneteinek súlyosságában az idő előrehaladtával?

Mind a beteg mind pedig az orvos számára kulcsfontosságú a kérdés hogy mi várható a psoriasisos tünetek súlyosságában így az életminőségben és a terápiás protokollok kiválasztásában. Az erre a kérdésre választ kereső megfelelően beválasztott és statisztikailag is értelmezhető elemszámot tartalmazó vizsgálat száma ugyanakkor rendkívül csekély, melynek oka hogy az időben elkezdett kezelések miatt (szerencsére) kevesebb súlyos psoriasisos beteggel találkozunk, és tudjuk őket beválasztani a vizsgálatokba, mint amennyi valójában lenne kezelése hiányában.

A legalaposabb vizsgálat, mely 696 enyhe és 715 súlyos psoriasisos beteg bevonásával történt, akiket hosszú távon követtek, azaz az enyhe psoriasis biztosan nem lett súlyos idővel, az *IL23R*, *NFKB1*, *IL21*, *IL12B*, *NFKBIL1* és *IL23A* génekhez társuló SNP-k szintjén talált különbséget a két psoriasisos csoport között. A vizsgálat további eredménye volt, hogy rámutatott annak szükségére is hogy egyszerre több SNP-t vizsgáljunk. Ennek eredményeként igazolták, hogy míg a *HLA-C*06*-nak önmagában nincs a súlyosságot befolyá-

soló hatása, addig együttes előfordulása az *IL23A*, *IL23R*, *IL12B*, *NFKB1* vagy *TNIP1* –ben levő SNP-kkel a súlyos psoriasisos betegek volt jellemző. Hasonlóan a súlyos psoriasisos csoportban jelent meg a *TNIP1* együtt az *IL23A* és *NFKBIL1* –val, illetve az *NFKBIL1* a *STAT3* –mal a hajlamosító SNP-k szintjén (24). A gének és így az általuk kódolt fehérjék kapcsolatának bemutatására a BVSz korábbi cikkére utalunk (25).

Bár továbbra sem elérhető olyan megbízható genetikai teszt mely utalhatna a psoriasisos tünetek fokozódó súlyosságára a bemutatott vizsgálat stabil alapját képezi ilyen irányú fejlesztéseknek, melyben nem csak több SNP együttes meglétének vizsgálatát, de klinikai paramétereket is be kell építeni.

3. Várható-e ízületi érintettség?

A psoriasisos betegek közel harmadában várható psoriasisos arthritis (PsA), azaz psoriasisoshoz társuló gyulladással arthritis kialakulása, melyben a rheuma faktor negatív (26). A klinikai megjelenés tekintetében a PsA átlagosan a bőrtüneteket követően 5-12 évvel jelentkezik, de akár meg is előzheti azokat, és az érintett betegek többségében idővel súlyosbodó, erőzív deformitásokhoz vezet terápia hiányában (27).

Ez a bizonytalanság ami jellemző a megjelenés esetlegességére, illetve súlyosságra nézve, továbbá azon adatok mely szerint a PsA-s betegek 16-29%-a nem/vagy késsé kerül felismerésre (28) egyaránt felveti biomarkerek azonosításának szükségességét, melynek reménytelen forrásai lehetnek a genetikai kutatások.

A psoriasisban szereppel bíró gének közül, nem meglepően, számos megerősítésre került PsA-ban is (*HLA-C*, *IL13*, *IL4*, *TNFAIP3*, *IL12B*, *IL23A*, *IL23R*, *IL28RA*, *REL*, *IFIH1*, *ERAP*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TRA3IP2*, *NFKBIA*, *TYK2*, *ZNF313*, *NOS2*, *FBXL19* és *NFKBIA*) (26), így az esetleges gyakorlati hasznosíthatóság szempontjából a legfontosabbak azok a gének melyek a PsA-s betegeknek jelen vannak, de a csak bőrtünettel járó psoriasisos betegeknek nincsenek, azaz jelenlétük esetén a bőrtünetek mellett PsA is kialakul. Jelen ismereteink alapján ezen kritériumnak megfelelő, PsA-ra jellegzetes eltérések elsősorban az *IL23R* és *TNFAIP3* génekhez kapcsolatos voltak kimutathatóak, de számos egyéb gén (*HLA-B*, *IL12B*, *IL23A*, *TRAF3IP2*, *FBXL19*, *REL*, *RUNX3*, *TYK2*, *NOS2* és *PTPN22*) szerepe is felmerült (29–32).

Mivel a rendelkezésünkre álló, kifejezetten a PsA genetikai hátterével foglalkozó GWAS vizsgálatok száma rendkívül alacsony, ezért ezen eredmények gyakorlati hasznosíthatóságához további vizsgálatok szükségesek. Ugyanakkor az eddigi eredmények, melyek a PsA esetében az genetikai faktorok és így az öröklődés szerepét akár 80-100%-osra is becsülik, mindenképpen rámutatnak a családfa elemzésének szükségességére nem csak klinikai, de genetikai irányból is (33, 34).

4. Lehet-e előre tudni, hogy melyik terápia lesz hatékony?

A psoriasis szisztémás kezelésében jelenleg a methotrexátot, a ciclosporin A-t és az actiretint használjuk, illetve egyre bővül a választható biológiai kezelések eszköztára is, melyek részletes bemutatására a BVSz korábbi számára utalunk (35). A farmakogenetikai vizsgálatok célja hogy összefüggést

találjon a betegek terápiás válaszkészsége és a genetikai hátterük között. A cél olyan SNP-k azonosítása mely befolyásolja egy adott gyógyszer farmakokinetikáját és/vagy farmakodinamikáját.

Farmakokinetika alatt a gyógyszer kiválasztását vagy metabolizmusát értjük, más szóval a sejtek hatását a gyógyszerre, mely során az inaktív termék alakul át vagy pedig éppen aktivitását elnyeri. Az érintett fehérjék (legjellemzőbb képviselői a különböző, a sejtek gyógyszer kiválasztásáért felelős multidrogtanszporterek illetve a sejten belüli átalakítást végző citokróm P450 enzimek) génjeiben levő SNP-k e vizsgálatok fő célpontjai. Az SNP-k olyan módosulásokat eredményezhetnek az általuk kódolt enzim fehérjéjében, melyek befolyásolhatják az enzim aktivitását így a gyógyszer hatásának időtartamát vagy mértékét. Farmakodinamika alatt pedig a gyógyszer által indukált változásokat, azaz a gyógyszer hatását értjük a sejtekre. Szintén a kutatások célpontja, hogy a gyógyszer hatásáért felelős döntően jelátviteli fehérjéket kódoló génekben levő SNP-ket kapcsoljuk össze az egyénenként eltérő terápiás válasszal, a hatásos dózissal vagy pedig a lehetséges mellékhatásokkal (36).

A methotrexát kedvező hatását számos olyan SNP meglétével hozták összefüggésbe mely multidrogtanszportert kódoló génekben (*ABCCI* és *ABCG2*) találhatóak (37), míg hatékonyságát a *FOXP3* génben levő SNP-vel (38). A mellékhatások esetében is találtak összefüggést SNP-k meglétével (*SLC19A* – toxikus hatás, *ATIC* – hányinger, emelkedett májenzim értékek illetve *MTHFR* - májtoxicitás) (39). Míg a multidrogtanszporterek (*ABCB1*) és különböző CYP enzimek génjében levő SNP-k kapcsolatát találták a ciclosporin A hatásosságában is (40), addig acitretin esetében a *VEGF* génben előforduló SNP-k kapcsolatát vetették fel alacsony esetszámú vizsgálatok (41, 42). A biológiai kezelések esetében a TNFα gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) hatásosságával kapcsolatban is számos génben levő SNP szerepe igazolódott, melyek közül több a psoriasis patogenezisében is jól ismert (*HLA*, *TNFα*, *TNFR1*, *TNFR2*, *IL17*, *IL12B*, *IL23R*) (43–45), míg az IL12 és IL23 p40 alegysége ellen kifejlesztett ustekinumab esetén ilyen például az *HLA-C*06*, *IL1B*, *IL13*, *IL17F*, *STAT4* (44, 46, 47). Az eddigi vizsgálatok eredményeit ugyanakkor nagyban korlátozza az alacsony esetszám, illetve hogy a legtöbb esetben hipotézis vezet, azaz logikai feltételezések alapján kerülnek kiválasztásra a vizsgálandó SNP-k és nem pedig GWAS vizsgálatokkal történik, melynek előnyeit fentebb részleteztük. Újabb érdekes adatokat a bár alacsony esetszámú, de már a GWAS vizsgálatok előnyeit magában hordozó eredmények nyújthatják, melyek számos, eddig nem ismert SNP szerepét (például *ADRA2A*, *CDH23*, *GUCY1B3*, *JAG2*, *MACC1*, *SPEN* génekben) is felvetik (48).

Bár személyre szabottan megjósolni egy kezelés hatásosságát, illetve az esetleges mellékhatásokat napjaink biomarker kutatásának egyik fő célja, mely komoly hatással lehet a gyógyszerkiadások racionalizálására is mivel elkerülhetővé válna a beteg számára hatástalan vagy mérséklet hatású gyógyszerek alkalmazása, jelen adatok tükrében nincs olyan SNP illetve SNP kombináció, melynek rutinszerű meghatározásával ez megvalósítható lenne (49, 50).

5. Milyen valószínűséggel öröklik a gyermekek?

A pikkelysömörös betegek esetében korai megfigyelés, hogy a családi anamnézis gyakran pozitív (51). Már a kezdeti tanulmányok is azt mutatták, hogy amennyiben az egyik szülőnél ismert a psoriasis, úgy a gyermekeiknek nagyobb (14–16%) az esélyük arra nézve, hogy majd pikkelysömör alakuljon ki. Ugyanakkor mindkét szülő érintettsége ezt a valószínűséget 41–50%-ra növeli (20).

Megbeszélés-Következtetés

Közleményünkkel rövid összefoglalót kívántunk adni a genetikai vizsgálatok hátteréről, bemutatva az általa szerzett tudás hasznosíthatóságát klinikusi szemszögből. A korlátozott terjedelemben nem volt célunk részletekbe menően ismertetni a rendelkezésre álló eredményeket, sokkal inkább szemléltetni hogy a klinikusi gyakorlat és a genetikai alaputatások hogyan kapcsolódhatnak össze és adhatnak választ mindennapi gyakorlati kérdésekre.

Szemben számos betegséggel, melyekben a genetikai faktorok (és így az öröklődés) kulcsszerepet töltenek be, egy-egy genetikai eltérés egyén szintű detektálása akár önmagában megbízható biomarkerként szolgálhat, a psoriasis hátterében nem ismert olyan genetikai eltérés melynek megléte egyértelművé tenné a betegség kialakulását. Egy adott betegséggel érintett szövet génextpressziós profilja alapján számos betegség esetében kerültek kifejlesztésre olyan vizsgálati rendszerek, melyekkel becslést lehet tenni például a malignitás valószínűségére, vagy például egy-egy adott gén szöveti kifejeződése alapján kiválasztani a megfelelő terápiás protokolt ahogy ezt tesszük a melanoma esetében (52). Bár a szövet szintű vizsgálatok psoriasisban jelentősen hozzájárultak egy-egy lehetséges terápiás célpont azonosításához, az alkalmazott terápia hatásosságának követéséhez, vagy pedig a psoriasis és egyéb gyulladásos bőrbetegségek mint például az eczéma közötti különbségek és így differenciál diagnosztikai relevanciával bíró biomarkerek azonosításához (53), a szövetszintű genetikai vizsgálatok a napi betegellátásban és ezzel együtt az egyén szintjén nem tudnak rutinszerűen használható információt biztosítani.

A psoriasis esetében az eddigi vizsgálatok alapján egyértelművé vált, hogy a genetikai biomarkerek azonosítása jóval több kihívás előtt áll: nem lehet csak a genetikai vizsgálatok oldaláról választ keresni, a szerzett faktorokkal is számolni kell és együttesen kell értelmezni a genetikai eredményeket a betegek egyéb klinikai jellemzőivel. Jól szemlélteti ezt az a gyakorlati megfigyelés, hogy ugyanolyan genetikai háttérrel is az egyik embernek lesz psoriasis (mert például obes és tonsilla góca van), míg a másinak nem lesz. További nehézség, hogy a psoriasisos betegek nem csak a szerzett/környezeti faktorokra válaszolnak eltérően de jelentős genetikai diverzitás jellemzi őket földrajzi eloszlás tekintetében is. Saját vizsgálatunkban, melyben az irodalmi adatok alapján kiválasztott 19 psoriasisos összefüggő SNP vizsgálatát végeztük, csupán 10 esetben sikerült azokat megerősíteni a közel 1.000 fős psoriasisos beteganyagunkon, mely további korlátokat vet fel egy esetleges genetikai panel ki-

fejlesztésében és gyakorlati alkalmazhatóságában. Ezen tényezők összessége állhat az eltérő terápiás válaszok mögött is, melyhez használható biomarkerek azonosítása szintén várat magára.

A felsorolt korlátok ellenére a genetikai biomarkerek azonosítása és hasznosíthatósága továbbra is kecsegtető és reményekkel teli. A betegek további stratifikálásával, a területi genetikai eltérések figyelembe vételével, valamint az egyre jelentősebb terápiás tapasztalataink beépítésével létrehozott psoriasisos betegcsoportok vizsgálatával jó eséllyel válhatnak hasznosíthatóvá a genetikai eltérések a psoriasisban is és lehetnek megbízható biomarkerek (24). Az eddigi eredmények alapján ehhez elengedhetetlen lesz számos, tüneti, környezeti, mind pedig genetikai faktor együttes vizsgálata mely nem csak diagnosztikai és terápiás relevanciával bírhat, de közelebb vihet minket a psoriasis további alcsoportjainak meghatározásához is.

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Nair R. P., Stuart P. E., Nistor I. és mtsai.: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* (2006) 78(5), 827-851.
- Tsoi L. C., Spain S. L., Knight J. és mtsai.: Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* (2012) 44(12), 1341-1348.
- Lowes M. A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. és mtsai.: Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* (2008) 128(5), 1207-1211.
- Jabbari A., Suarez-Farinas M., Dewell S. és mtsai.: Transcriptional profiling of psoriasis using RNA-seq reveals previously unidentified differentially expressed genes. *J Invest Dermatol* (2012) 132(1), 246-249.
- Lovendorf M. B., Mitsui H., Zibert J. R. és mtsai.: Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related microRNAs in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp Dermatol* (2015) 24(3), 187-193.
- Danis J., Goblos A., Bata-Csorgo Z. és mtsai.: PRINS Non-Coding RNA Regulates Nucleic Acid-Induced Innate Immune Responses of Human Keratinocytes. *Front Immunol* (2017) 8, 1053.
- Szlavicz E., Szabo K., Groma G. és mtsai.: Splicing factors differentially expressed in psoriasis alter mRNA maturation of disease-associated EDA+ fibronectin. *Mol Cell Biochem* (2017) 436(1-2), 189-199.
- Goblos A., Danis J., Vas K. és mtsai.: Keratinocytes express functional CARD18, a negative regulator of inflammasome activation, and its altered expression in psoriasis may contribute to disease pathogenesis. *Mol Immunol* (2016) 73, 10-18.
- Guban B., Vas K., Balog Z. és mtsai.: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. *Br J Dermatol* (2016) 174(3), 533-541.
- Bebes A., Kovacs-Solyom F., Prihoda J. és mtsai.: Interleukin-1 receptors are differentially expressed in normal and psoriatic T cells. *Mediators Inflamm* (2014) 472625.
- Bari L., Bacsa S., Sonkoly E. és mtsai.: Comparison of stress-induced PRINS gene expression in normal human keratinocytes and HaCaT cells. *Arch Dermatol Res* (2011) 303(10), 745-752.
- Belso N., Szell M., Pivarcsi A. és mtsai.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008, 128(3), 634-642.
- Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarcsi A. és mtsai.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related non-coding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem* (2005) 280(25), 24159-24167.
- Konstantinova N. V., Duong D. M., Remenyik E. és mtsai.: Interleukin-8 is induced in skin equivalents and is highest in those derived from psoriatic fibroblasts. *J Invest Dermatol* (1996) 107(4), 615-621.
- Generali E., Ceribelli A., Stazi M. A. és mtsai.: Selmi C: Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *J Autoimmun* (2017) 83, 51-61.
- Gudjonsson J. E., Karason A., Antonsdottir A. A. és mtsai.: HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* (2002) 118(2), 362-365.
- Lin Y., Liu L., Sheng Y. és mtsai.: A catalog of potential putative functional variants in psoriasis genome-wide association regions. *PLoS One* (2018) 13(5), 0196635.
- Duffy D. L., Spelman L. S., Martin N. G.: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* (1993) 29(3), 428-434.
- Farber E. M., Nall M. L., Watson W.: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* (1974) 109(2), 207-211.
- Gupta R., Debbaneh M. G., Liao W.: Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep* (2014) 3(1), 61-78.
- Ferrandiz C., Pujol R. M., Garcia-Patos V. és mtsai.: Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* (2002) 46(6), 867-873.
- Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T. és mtsai.: Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* (1997) 137(6), 939-942.
- Lonnberg A. S., Skov L., Duffy D. L. és mtsai.: Genetic Factors Explain Variation in the Age at Onset of Psoriasis: A Population-based Twin Study. *Acta Derm Venereol* (2016) 96(1), 35-38.
- Nikamo P., Lysell J., Stahle M.: Association with Genetic Variants in the IL-23 and NF-kappaB Pathways Discriminates between Mild and Severe Psoriasis Skin Disease. *J Invest Dermatol* (2015) 135(8), 1969-1976.
- Csordás A., Törőcsik D., Sonkoly E. és mtsai.: Genetikai tényezők psoriasisban. *BVSZ* 92 (2016) 1, 3-11.
- Chandran V.: The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* (2013) 44(2), 149-156.
- Menter A.: Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care* (2016) 22(8), 216-224.
- Spelman L., Su J. C., Fernandez-Penas P. és mtsai.: Frequency of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients in Australian dermatology practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29(11), 2184-2191.
- Stuart P. E., Nair R. P., Tsoi L. C. és mtsai.: Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* (2015) 97(6), 816-836.
- Liu Y., Helms C., Liao W. és mtsai.: A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* (2008) 4(3), 1000041.
- Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A. B., és mtsai.: Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat. Genet.* (2010) 42, 996-999.
- Ellinghaus E., Stuart P. E., Ellinghaus D. és mtsai.: Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL. *J. Invest. Dermatol.* (2012) 132, 1133-1140.
- Moll J. M., Wright V.: Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (1973) 32, 181-201.
- Myers A., Kay L. J., Lynch S. A. és mtsai.: Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology (Oxford)* (2005) 44, 773-776
- Holló P., Sas A., Harmos F. és mtsai.: A psoriasis korszerű szisztémás kezelése az új patogenetikai és klinikai ismeretek tükrében. *BVSZ* 85 (2009) 3, 104-109.
- Ovejero-Benito M. C., Munoz-Aceituno E., Reolid A. és mtsai.: Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* (2018) 19(2), 209-222.
- Warren R. B., Smith R. L., Campalani E. és mtsai.: Genetic vari-

- ation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* (2008) *128*(8), 1925-1929.
38. *Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L. és mtsai.*: Pharmacogenetic markers to predict the clinical response to methotrexate in south Indian Tamil patients with psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* (2017) *73*(8), 965-971.
 39. *Campalani E., Arenas M., Marinaki A. M. és mtsai.*: Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2007) *127*(8), 1860-1867.
 40. *Vasilopoulos Y., Sarri C., Zafiriou E és mtsai.*: A pharmacogenetic study of ABCB1 polymorphisms and cyclosporine treatment response in patients with psoriasis in the Greek population. *Pharmacogenomics J* (2014) *14*(6), 523-525.
 41. *Young H. S., Summers A. M., Read I. R. és mtsai.*: Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2006) *126*(2), 453-459.
 42. *Chen W., Wu L., Zhu W. és mtsai.*: The polymorphisms of growth factor genes (VEGFA & EGF) were associated with response to acitretin in psoriasis. *Per Med* (2018) *15*(3), 181-188.
 43. *Gallo E., Cabaleiro T., Roman M. és mtsai.*: The relationship between tumour necrosis factor (TNF)-alpha promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF-alpha therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol* (2013) *169*(4), 819-829.
 44. *Prieto-Perez R., Solano-Lopez G., Cabaleiro T. és mtsai.*: The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics* (2015) *16*(15), 1723-1731.
 45. *Linares-Pineda T. M., Canadas-Garre M., Sanchez-Pozo A. és mtsai.*: Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol Res* (2016) *113*, 71-80.
 46. *Lofi N. D., Skov L., Iversen L. és mtsai.*: Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J* (2018) *18*(3), 494-500.
 47. *Talamonti M., Galluzzo M., van den Reek J. M. és mtsai.*: Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol* (2017) *177*(2), 489-496.
 48. *Nishikawa R., Nagai H., Bito T. és mtsai.*: Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol* (2016) *43*(11), 1273-1277.
 49. *Sutherland A., Power R. J., Rahman P. és mtsai.*: Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (2016) *12*(8), 923-935.
 50. *van Vugt L. J., van den Reek J., Coenen M. J. H., de Jong E.*: A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* (2018) *178*(1), 86-94.
 51. *Andressen C., Henseler T.*: Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* (1982) *33*(4), 214-217.
 52. *Clarke L. E., Flake D. D. 2nd, Busam K. és mtsai.*: An independent validation of a gene expression signature to differentiate malignant melanoma from benign melanocytic nevi. *Cancer* (2017) *123*(4), 617-628.
 53. *Quaranta M., Knapp B., Garzorz N. és mtsai.*: Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. *Sci Transl Med* (2014) *6*(244), 244-290.
- Érkezett: 2018. 07. 11.
Közlésre elfogadva: 2018. 07. 16.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

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

Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

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

Phone: 267-4685

A pikkelysömör patomechanizmusa

The pathogenesis of psoriasis

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.²

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged¹

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömör az egyik legrészletesebben tanulmányozott bőrbetegség. Kialakulásában elsődleges szerepe van a keratinociták, neutrofilek, hízósejtek, T-sejtek és dendritikus sejtek közötti interakciónak. A sejtek között citokinek közvetítésével gyulladásozó és proliferációs amplifikációs körök alakulnak ki, melyek létrehozzák a betegségre jellegzetes fenotípusos eltéréseket. A gyulladásozó citokinek közül a legfontosabbak, mint az IL-17, az IL-23 és a TNF- α gátlása jelenleg a leghatékonyabb terápiás lehetőség psoriasisban.

Kulcsszavak:
psoriasis – keratinocita
– IL-17 – Th17 – TNF- α

SUMMARY

Psoriasis is one of the best studied skin diseases. Interaction between keratinocytes, neutrophils, mast cells, T-cells and dendritic cells plays pivotal role in the pathogenesis of the disease. Feed-forward circuits among these cells mediated by various pro-inflammatory cytokines lead to the development of the characteristic phenotypic alterations. Therapeutic inhibition of the central cytokines, such as IL-17, IL-23 and TNF- α , represent the most effective anti-psoriatic treatment nowadays.

Key words:
psoriasis – keratinocyte
– IL-17 – Th17 – TNF- α

A plakk típusú pikkelysömör rutin szövettani képén domináló eltérés a keratinociták kóros osztódása és differenciálódása, valamint a túlnyomóan limfocitászintű gyulladásozó infiltráció. A 80-as évek elejéig a pikkelysömör kutatás elsősorban a keratinociták kóros proliferációjának és differenciálódásának vizsgálatára fókuszált (1), majd az immunológiai technikák fejlődése, valamint klinikai megfigyelések nyomán egyre inkább a bőr gyulladásozó mechanizmusainak vizsgálata került a betegséggel kapcsolatos kutatások középpontjába (2). A pikkelysömör kialakulásában jelen ismereteink szerint mind a veleszületett mind a szerzett immunrendszer elemei részt vesznek, kölcsönös párbeszédben a bőr szöveti sejtjeivel, a sejtek közötti kommunikációt pedig mediátorok (elsősorban citokinek) hálózata biztosítja (3). A betegség tüneteinek kialakulása felbontható egy kezdeti, iniciációs és egy fenntartó, amplifikációs fázisra.

A bőr- és immunsejtek szerepe a pikkelysömör patomechanizmusában

Mivel a psoriasisos citokin milió szintre mindegyik eleme alapvetően befolyásolja a keratinociták működését, ezért ál-

talános vélekedés szerint a hámsejtek a reagáló „hadtest”-et alkotják a betegség patogenezisében. A keratinociták a citokinek hatására képesek proliferációval és aktivációval válaszolni, és maguk is jelentős mennyiségű proinflammatorikus mediátort (citokinek, kemokinek, antimikrobiális peptideket) termelnek, T-sejteket, neutrofileket és dendritikus sejteket irányítanak a bőrbe, felerősítik a gyulladásozó folyamatot (4-6). A tumor nekrosis faktor (TNF)- α és az interleukin (IL)-17 például elsősorban a hámsejtek aktivációjáért és azok következményes citokin termeléséért felelős, míg az IL-22 a keratinocita proliferáció kulcs mediátora, így központi szerepet játszik az epidermisz megvastagodásában (7). Bár a fenti hipotézis alapján a keratinociták az immunsejtek aktivációját követően, másodlagosan vesznek részt a pikkelysömör kialakításában, számos kísérletes adat ismert, melyekben kizárólag a keratinociták funkciójának befolyásolása pikkelysömörhöz hasonló szöveti eltérések kialakulását eredményezi. Folyamatos epidermális Stat3 aktiválás vagy a Jun proteinek epidermális deléciója például pikkelysömörre emlékeztető, T-sejtekben gazdag infiltratív bőrgyulladást okoz (8, 9). Saját vizsgálatainkkal, melyekben a pikkelysömörös betegek tünetmentes bőrét hasonlítottuk

Levelező szerző: Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.
e-mail: bata.zsuzsa@med.u-szeged.hu

egészséges emberek bőréhez, számos olyan eltérést írtunk le, melyek felelősek lehetnek a pikkelysömörös betegek bőrtüneteinek kialakításáért (10). Psoriasisos beteg keratinocita őssejtjei egészséges ember sejtjeivel összehasonlítva *in vitro* kultúrában hiperproliferációt mutatnak olyan sejt környezeti hatásokra, melyek a pikkelysömörös tünetes bőrben megtalálhatók. Egészséges bőrben a fibronectin (FN) és annak EDA+ variánsa (más néven onkofötális fibronectin) csak sebgyógyulás esetén érintkezik a keratinocitákkal, míg a tünetmentes pikkelysömörös hámban a léziótól távoli területen is EDA+FN található a bazális keratinociták környezetében. A tünetmentes bőrben a keratinociták fokozott α 5-integrin kifejeződése is megfigyelhető, ami képes FN hatásra a sejtekben proliferációt indukálni. Ma már azt is tudjuk, hogy az EDA+FN a TLR4 receptoron keresztül a sejtek természetes immunválaszának aktivációját is képes beindítani (11). Emellett pikkelysömörben leírtak eltéréseket az epidermális barrier felépítésében szerepet játszó különböző transzkripciós faktorok (STAT, IRF-1, NF- κ B, peroxisoma proliferáció-aktivált receptor, notch receptor, kalcium- és más iontranszport fehérjék) szabályozásában is (12). A STAT1 transzkripciós faktor regulációjában saját vizsgálatainkkal is eltérést találtunk: míg a STAT1 egészséges sejtekben negatívan regulálta a FN és az EDA+FN kifejeződését, addig ez a szabályozó hatás a betegekből származó fibroblasztokban nem működött (13).

A pikkelysömörös bőrben nagy számban található **T-limfociták**, melyek egy része CD4, másik része CD8 pozitív sejt. Mind a CD4+ mind a CD8+ T-sejteken belül elkülöníthetők jellegzetes citokin-mintázattal rendelkező csoportok, így elsődlegesen interferon (IFN)- γ , IL-17, illetve IL-22 termelő sejtek. CD4+ helper sejtek esetén ezeket Th1, Th17 illetve Th22 sejteknek, a CD8+ citotoxikus limfociták esetén pedig Tc1, Tc17 illetve Tc22 sejteknek nevezzük (14). Az effektor sejtek mellett a psoriasisos bőrben és vérben jelen vannak úgynevezett szabályozó (regulátoros) T-sejtek is. Saját vizsgálataink szerint ezek működése psoriasisban azonban károsodott, így szabályozó feladatuk ellátására nem képesek, azaz nem gátolják megfelelő mértékben az effektor sejtek aktivációját (15).

A **dendritikus sejtek** (DC) alapvető szerepet játszanak a betegség patogenezisében, részben, mint a T-sejtek aktivátorai, részben, mint jelentős citokin és kemokin források (16). A bőrben található legfontosabb DC populációk az epidermális Langerhans sejtek, illetve a dermális mieloid (mDC) és plazmacitoid (pDC) dendritikus sejtek. A pikkelysömörös bőrben mintegy 30x több mieloid DC található, mint a nem tünetes vagy a normál bőrben, melyek többsége az úgynevezett inflammatórikus DC csoportba tartozik. Az inflammatórikus DC-k számos citokint termelnek, így képesek a gyulladást fokozni (TNF- α , IL-6), hámsejt proliferációt indukálni (IL-20), illetve Th1/Th17 irányú T-sejt differenciációt előidézni (IL-12, IL-23) – ezáltal a psoriasis patogenezisének központi szereplői (14, 17). Az úgynevezett rezidens mDC-k száma ugyanakkor psoriasisban nem emelkedett. Míg az mDC-k a gyulladást fenntartásában játszanak döntő szerepet, a plazmacitoid DC-k jelentősége a pikkelysömörös bőrtünetek kialakulásának ko-

rai fázisában fokozott. A bőr sérülésekor a keratinociták antimikrobiális peptidket (például LL37-t) termelnek, ami DNS-sel vagy RNS-sel komplexet képezve aktiválja a pDC-eket. Ez IFN- α/β felszabadulást eredményez, mely az mDC-k aktivációjához vezet (18). A Langerhans sejtek patogenetikai jelentősége psoriasisban kérdéses, de újabb vizsgálatok szerint a sejtek migrációja a korai életkorban kezdődő psoriasisban károsodott (19, 20).

Pikkelysömörben a **neutrofil granulociták** először a dermiszbe vándorolnak be, majd később az epidermiszbe migrálnak, ahol (Munro féle) mikroabszcesszusokban gyűlnek össze. A neutrofilok az elsődleges immunválasz szereplői, számos antimikrobiális peptidet tartalmaznak, illetve képesek úgynevezett extracelluláris csapdák (hálószerű extracelluláris struktúrák) képzésére is, melyek a psoriasisos bőrben is kimutathatók. A neutrofilok továbbá nagy mennyiségű IL-17 bőrbe szállításáért és felszabadításáért is felelősek lehetnek, hozzájárulva így az IL-17 központú gyulladásos környezet kialakításához (21, 22).

A **veleszületett limfoid sejtek** (ILC) heterogén sejtcsoportot alkotnak, közös jellemzőjük, hogy sem antigén receptort, sem T vagy B-sejt markereket nem expresszálnak. Meghatározó szerepet játszanak a szöveti újdonszülődésben, a szöveti védelemben, és a nyirokcsomó magzati korban történő kialakulásában. Újabb vizsgálatok szerint az IL-17 termelésre képes ILC3 sejtek lényegesen magasabb számban vannak jelen pikkelysömörös betegek vérében és tünetes bőrében, ami anti-TNF kezelés során normalizálódik (23, 24).

A **hízósejtek** a plakk kialakulásának korai fázisában jelennek meg a bőrben, és számos gyulladást okozó citokint (pl. IL-8, IL-17, IL-22) termelnek. A **természetes öló (NK) és NK-T sejtek** az immunsejtek heterogén csoportját alkotják, számuk jelentősen emelkedett a pikkelysömörös tünetes bőrben. A hízósejtekhez hasonlóan számos proinflammatórikus citokint képesek expresszálni. Bár mindkét sejtcsoport egyértelműen hozzájárulhat a gyulladást okozó folyamatok kialakulásához és fenntartásához, pontos szerepük a psoriasis patogenezisében nem tisztázott.

Citokinek a psoriasis patogenezisében

A patogenetikailag jelentős kóros sejt-hálózatok kialakulását sejtközi mediátorok (elsősorban citokinek) irányítják, melyek jelenleg a legfontosabb terápiás célpontot is jelentik a betegség kezelésében. Jelen ismereteink szerint a pikkelysömör patogenezisében a legfontosabb szerepet az IFN- α , az IL-17, IL-22, IL-23 és a TNF- α játsszák.

Az **IFN- α** termelését psoriasisban a pDC-k végzik. Az IFN- α az mDC-k igen erős aktivátora, hatására azok IL-12, IL-15, IL-18 és IL-23 expressziója jelentősen fokozódik. Az IFN- α így a psoriasis egyik legkorábbi gyulladást okozó citokinje. Számos adat utal arra, hogy a psoriasis kialakulásában az **IL-17** a legfontosabb citokin (terjedelmi okok miatt ebben a közleményben nem részletezzük az IL-17 valamennyi psoriasisoshoz köthető funkcióját, utalunk a BVSZ 2015/4. számában a témában megjelent közleményre). Psoriasisban az IL-17 termelés elsődleges szereplői a bőrben

lévő Th17 sejtek, ugyanakkor más sejtek, pl. neutrofilok, hízósejtek, ILC-k is részt vesznek benne. Az IL-17 receptorok szinte valamennyi bőrsejten, így a keratinocitákon, endotél sejteken, fibroblasztokon is megtalálhatók. Az IL-17 hatása ezért rendkívül szerteágazó, a bőr sejtjeinek hiperproliferációjától citokin, kemokin és antimikrobiális peptid termelésen keresztül immunsejtek beáramlásának fokozásáig, neutrofilek aktiválásáig terjed (16, 25). A Th17 sejtek képződését/aktiválódását a dendritikus sejtekből felszabaduló **IL-23** indítja el. IL-23 hatására a naiv limfocitákban Th17 irányú differenciálódás kezdődik, ami végző soron IL-17 (valamint IL-21 és IL-22) termeléshez vezet. Az IL-23 patogenetikai jelentőségére utal, hogy az IL-23 receptort kódoló gének psoriasisra hajlamossító génként szerepelnek (26). Az anti-IL-17 szerekhez hasonlóan az anti-IL-23 biológiai terápiák is kimagaslóan hatékonyak a psoriasis kezelésében, ami további bizonyítékot szolgáltat a citokinek patogenetikai szerepére. Az aktivált Th17 sejtek az IL-17-tel együtt **IL-22**-t is termelnek. Az IL-22 elsősorban a keratinocitákra fejt ki hatását, fokozza azok migrációját és proliferációját, gátolja differenciálódásukat, kemokinek és attraktánsok expresszióját indukálja. Az IL-22 terápiás célú gátlása ugyanakkor nem volt hatásos psoriasisban. A **TNF- α** történetileg rendkívül fontos szereplő a psoriasis patogenezisében, mivel ez volt az első citokin, melynek monoklonális antitesttel illetve fúziós proteinnel történő gátlásával a betegség hatékonyan kezelhető volt. A TNF- α szintje jelentősen emelkedett mind a betegek szérumban mind a bőrben az egészségesekkel összehasonlítva (27). A TNF termelésében számos sejt részt vesz, és hatásai az IL-17-hez hasonlóan igen szerteágazóak.

A psoriasis patogenetikai modellje

A pikkelysömört mai ismereteink szerint IL-17/23-mediált betegségnek tartjuk. A betegség kialakulását feloszthatjuk korai (iniciációs) és késői (amplifikációs) fázisokra. A korai szakaszt elsősorban DC-k és autoreaktív T-sejtek aktivációja jellemzi. Az első lépések egyike feltehetően a pDC-k aktiválódása, melyek IFN- α termelésükkel a következő lépésben inflammatórikus mDC-ket aktiválnak. Az aktiválódó pDC-k és mDC-k érett antigén prezentáló sejtekké és jelentős citokin termelőkké válnak. Az IL-23 termelő gyulladós mDC-k a naiv T-sejtek Th17 irányú differenciálódását indítják el. Az amplifikációs fázisban a T-sejt alcsoportok és más immunsejtek széles körű aktivációja következik be, mely a gyulladós reakció és a következményes szöveti reakció felerősödését hozza magával. Ennek egyik legfontosabb eleme a DC aktiváció hatására bekövetkező dermális T-sejt reorganizáció, illetve DC/T-sejt klaszterek kialakulása. Ugyancsak központi jelentőségűek a keratinocita citokinek hatására kialakuló pozitív visszacsatolású körök, melyek a gyulladás további felerősödését eredményezik.

Összefoglalva, az elmúlt évek alap, transzlációs és klinikai kutatási eredményei lehetővé tették a pikkelysömör patogenezisének alaposabb megismerését. A betegség meghatározójának ma az IL-23/Th17/IL-17 tengelyt tartjuk, mely-

nek terápiás célú befolyásolása a betegek többségében csaknem teljes tüneti kontrollt eredményez.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a PEPSYS-GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt támogatta.

IRODALOM

1. *Sabat R., Sterry W., Philipp S. és mtsai.*: Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clin Dermatol* (2007) 25, 504-509.
2. *Gottlieb S. L., Gilleaudeau P., Johnson R. és mtsai.*: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nature Medicine* (1995) 1, 442-447.
3. *Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E. és mtsai.*: Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* (2018) 19, 179-209.
4. *Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suarez-Farinas M. és mtsai.*: Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2011) 131, 677-687.
5. *Nograla K. E., Zaba L. C., Guttman-Yassky E. és mtsai.*: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* (2008) 159, 1092-1102.
6. *Harper E. G., Guo C., Rizzo H. és mtsai.*: Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* (2009) 129, 2175-2183.
7. *Wolk K., Haugen H. S., Xu W. és mtsai.*: IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl)* (2009) 87, 523-536.
8. *Sano S., Chan K. S., Carbajal S. és mtsai.*: Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* (2005) 11, 43-49.
9. *Zenz R., Eferl R., Kenner L. és mtsai.*: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* (2005) 437, 369-375.
10. *Bata-Csörgő Z., Széll M.*: The psoriatic keratinocytes. *Expert Review of Dermatology* (2012) 7, 473-481.
11. *Okamura Y., Watari M., Jerud E. S. és mtsai.*: The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* (2001) 276, 10229-10233.
12. *McKenzie R. C., Sabin E.*: Aberrant signalling and transcription factor activation as an explanation for the defective growth control and differentiation of keratinocytes in psoriasis: a hypothesis. *Exp Dermatol* (2003) 12, 337-345.
13. *Gubán B., Vas K., Balog Z. és mtsai.*: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. *Br J Dermatol* (2016) 174, 533-541.
14. *Lowe M. A., Suarez-Farinas M., Krueger J. G.*: Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* (2014) 32, 227-255.
15. *Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E. és mtsai.*: Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* (2005) 174, 164-173.
16. *Zaba LC., Fuentes-Duculan J., Eungdamrong NJ. és mtsai.*: Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* (2009) 129, 79-88.
17. *Johnson-Huang L. M., McNutt N. S., Krueger J. G. és mtsai.*: Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol* (2009) 29, 247-256.
18. *Lande R., Gregorio J., Facchinetti V. és mtsai.*: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* (2007) 449, 564-569.

19. Shaw F. L., Melody K. T., Ogden S. és mtsai.: Treatment-related restoration of Langerhans cell migration in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 268-271.
20. Shaw F. L., Cumberbatch M., Kleyn C. E. és mtsai.: Langerhans cell mobilization distinguishes between early-onset and late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2010) *130*, 1940-1942.
21. Lin A. M., Rubin C. J., Khandpur R. és mtsai.: Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* (2011) *187*, 490-500.
22. Reich K., Papp K. A., Matheson R. T. és mtsai.: Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* (2015) *24*, 529-535.
23. Teunissen M. B., Munneke J. M., Bernink J. H. és mtsai.: Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 2351-2360.
24. Villanova F., Flutter B., Tosi I. és mtsai.: Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKP44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 984-991.
25. Cai Y., Shen X., Ding C. és mtsai.: Pivotal role of dermal IL-17-producing gammadelta T cells in skin inflammation. *Immunity* (2011) *35*, 596-610.
26. Lowes M. A., Russell C. B., Martin D. A. és mtsai.: The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* (2013) *34*, 174-181.
27. Arican O., Aral M., Sasmaz S. és mtsai.: Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* (2005) *2005*, 273-279.

Érkezett: 2018. 07. 02.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.

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

A psoriasis klinikuma

The clinical characteristics of psoriasis

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2}, IRINA SAWHNEY DR.¹, VERES IMRE DR.¹,
SZEDEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹, Debreceni Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék²

ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis krónikus, immun-mediált, szisztémás gyulladással kísért bőrbetegség. A szerzők ismertetik a pikkelysömör klinikai megjelenési formáit, bemutatják szövettanát és a legfontosabb pikkelysömörrel asszociált kórképeket, ko-morbiditásokat is, melyek a betegség prognózisát is meghatározzák.

Kulcsszavak:
arthritis psoriatica – ko-morbiditás
– köröm – psoriasis

SUMMARY

Psoriasis is a chronic immune-mediated skin disease with systemic inflammation. In the present study the authors introduce the clinical features of the disorder. Furthermore the histopathology of the disease as well as the leading co-morbidities defining the prognosis of psoriasis are reported.

Key words:
co-morbidity – nail – psoriasis
– psoriatic arthritis

A psoriasis szisztémás gyulladással járó, krónikus, immun-mediált bőrbetegség. Kialakulásában multifaktoriális okok, vagyis genetikai, és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Megjelenése mindkét nemből közel egyenlő mértékű. Prevalenciája az egyes földrajzi területeken igen eltérő lehet (0,9-8,5%), a gazdaságilag fejlett országokban, így hazánkban is körülbelül 2% (1,5-5%) (1).

A kórkép ugyan elsősorban a bőrt és függelékeit (köröm) érinti, de megfigyelhető más betegségekkel való gyakori együttes előfordulása is. A leggyakoribb klinikai formáját (psoriasis vulgaris) kiterjedése, súlyossága, életminőségre kifejtett hatása szerint enyhe, és közép-súlyos-súlyos formákra oszthatjuk.

A továbbiakban ismertetjük a pikkelysömör legelterjedtebb klinikai megjelenési formáit és differenciál diagnosztikáját, bemutatjuk szövettanát és a legfontosabb pikkelysömörrel asszociált kórképeket, más néven ko-morbiditásokat is, melyek a betegség prognózisát is jelentősen meghatározzák.

Klinikai megjelenés

A pikkelysömör morfológiailag a papulosquamosus betegségek csoportjába tartozik. Leggyakoribb klinikai válto-

zatai a krónikus nagyplakkos forma, a psoriasis vulgaris, valamint a papulákat mutató guttált psoriasis. Emellett ritkábban megjelenhet pustulosus, inverz (hajlati), illetve erythrodermiás formában is (2), melyeket külön cikkben tárgyalunk.

A psoriasis krónikus nagyplakkos formája esetén (a betegek 85%-a tartozik ide) a primer elemi bőrlenségek az éles határú, laposan előemelkedő, erythemás plakkok, melyek akár több tenyéryi méretet is elérnek, és vasos, ezüst-fehér hámlást mutathatnak (1. ábra). A betegek gyakran beszámolnak a tünetek kifejezett viszketéséről és a pikkelyek mechanikai eltávolításakor (vakarás) megjelenő bőrfelszíni pontszerű vérzésről (Auspitz-jel), mely háttérben az elongált dermális papillák kanyargós kapillárisainak sérülése áll (2). Emellett gyakran jelzik a betegek a tüneteik erősségének évszaki ingadozását is (általában nyáron jobbak a tünetek, télen rosszabbak).

A psoriasis plakkos formájának predilekciós helyei a könyökök és térdek feszítő felszínei, a hajas fejbőr, a sacrum-gluteus régiója (1. ábra). Nem ritkán a bőrtünetek seborrheás területeken (fejbőr és arc) dominálnak (sebopsoriasis) (2. ábra), ami nehézséget okozhat a seborrheás dermatitistől való elkülönítésben (2). További differenciál diagnosztikai kórképek lehetnek plakkos psoriasisban az ekzema különböző formái,

Levelező szerző: Gáspár Krisztián dr.
e-mail: nurk7@freemail.hu



1. ábra

Krónikus nagyplakkos psoriasis

(forrás: Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék fotógyűjteménye)



2. ábra

Sebopsoriasis (leíró magyarázat a szövegben)

(forrás: Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék fotógyűjteménye)



3. ábra

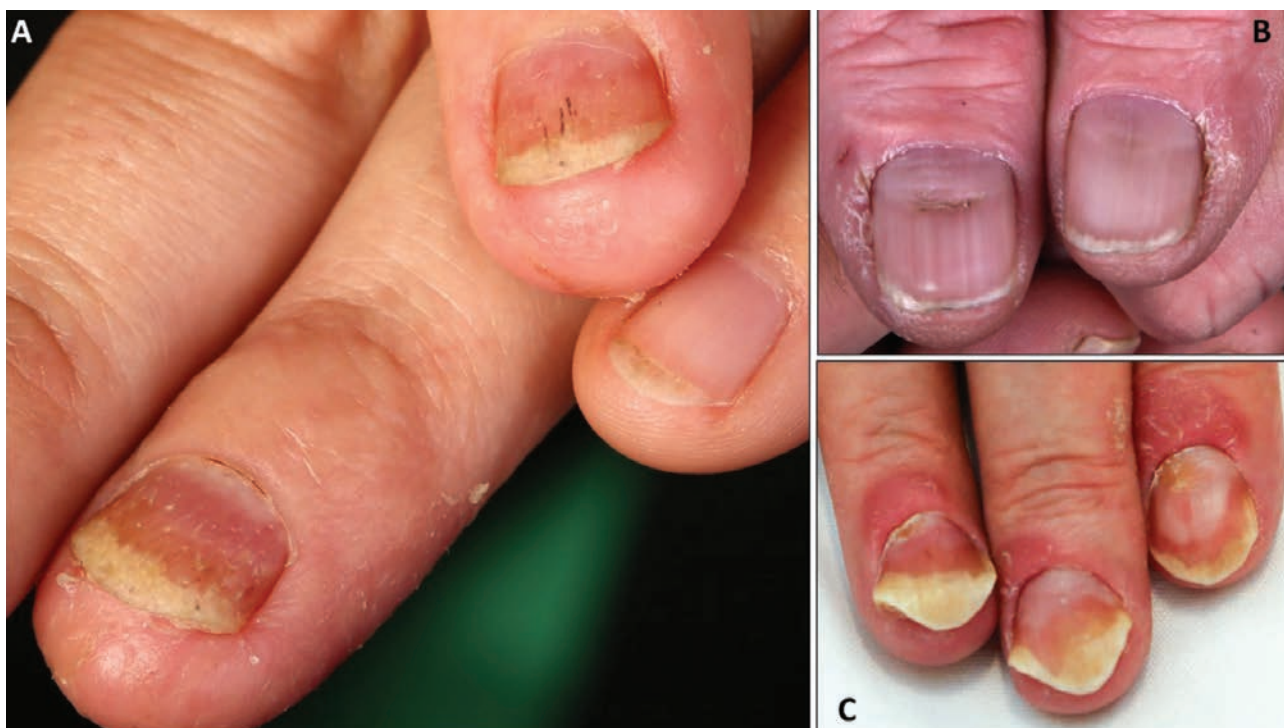
Psoriasis guttata

(forrás: Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék fotógyűjteménye)

különösen a nummuláris ekzema, parapsoriasis, pityriasis rubra pilaris, mycosis fungoides, gombás bőrfertőzések.

Ritkább klinikai változat az akután, elsősorban fiatal tinédzserekben, a törzsön és végtagokon kialakuló, nem ritkán generalizált megjelenésű erythemás papulák formájában előforduló eruptív psoriasis guttata (3. ábra). Hirtelen

kialakulásának triggere gyakran fertőzés (streptococcus-pharyngitis), mely infekciót követően jelennek meg az első tünetek a bőrön. A guttált psoriasisban szenvedő betegeknél a kezdeti tüneteket gyakran a későbbiekben a pikkelysömör plakkos formája váltja fel. Guttált psoriasis könnyen összetéveszthető pityriasis rosea-val, továbbá fontos elku-



4. ábra

Psoriasisos körömmeltérések klinikai jelei, melyek a köröm mátrix (M), illetve körömágy (Á) területeit érinthetik.
 A) körömágy és -mátrix elváltozások: pontozottság (M), vörös foltok a lunulán (M), onychorrhexis (M), onycholysis (Á), szálka-szerű bevérvések (Á);
 B) mátrix elváltozások: leukonychia (M), vörös folt a lunulán (M), onychorrhexis (M);
 C) körömágy elváltozások: onycholysis (Á), szálka-szerű bevérvések (Á), olajcsepp tünet (Á), subungualis hyperkeratosis (Á)
 (forrás: Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék gyűjteménye)

lőníteni szekunder syphilis, tinea corporis, papulosus gyógyszerexanthema tüneteitől (2). Ez utóbbi esetben a felső légúti fertőzésre szedett antibiotikum gyakran gyanúba keveredik a tünetek okozójaként és csak néhány nap-hét alatt válik világossá, hogy nem papulosus késői gyógyszerallergia, hanem eruptív guttált psoriasis klinikai képével állunk szemben.

A pikkelysömörös betegek esetében gyakran látjuk, hogy nem izoláltan plakkos, papulás, vagy inverz psoriasisuk van, hanem ezek a tünetek együttesen állnak fenn a betegnél.

Köröm mátrix érintettség köröm lemez tünetekkel	Körömágy érintettség, körömlemez és az alatti tünetekkel
1. Pontozottság (pitting)	1. Onycholysis (részleges körömléválás)
2. Fehér elszíneződés (leukonychia)	2. Szálka-szerű vérvések (splinter haemorrhages)
3. Vörös foltok a lunula területén (red spots)	3. Olajcsepp tünet (oil drop, salmon patch)
4. Lemez letöredezése, morzsálékonytsága, buckás köröm (onychorrhexis, nail plate crumbling)	4. Onychodystrophia (nail bed hyperkeratosis)

1. táblázat

Jellegzetes körömlváltozások csoportosítása psoriasisban

A psoriasis vulgaris, súlyosságát tekintve enyhe és közepesúlyos-súlyos csoportokra osztható, ahol az objektív paraméterek mellett a betegség életminőségre (dermatology life quality index – DLQI) gyakorolt hatását is figyelembe kell venni. Az objektív mérő indexek a BSA (body surface area – kiterjedést mér) és a PASI (psoriasis area and severity index – mely a kiterjedés mellett infiltrációt, erythemát, hámlást is értékel). Amennyiben a PASI \leq 10 és BSA \leq 10 és DLQI \leq 10 enyhe csoportba soroljuk a beteget, míg ha a PASI $>$ 10 vagy BSA $>$ 10 és DLQI $>$ 10, vagy a PASI \leq 10 és BSA \leq 10, de DLQI $>$ 10 a beteg a közepesúlyos-súlyos csoportba kerül (3). A betegség súlyossága meghatározza a kezelési lehetőségeket is.

A bőrtünetek mellett gyakran (betegek 50-80%-ában) érintettek lehetnek a körmök is (4). A psoriasisos betegek jellegzetes köröm elváltozásait az 1. táblázat rendszerezi. A tünetek a köröm anatómiai felépítését figyelembe véve a köröm mátrix (pontozottság, leukonychia, vörös foltok a lunulán, onychorrhexis), illetve a körömágy (onycholysis, szálka-szerű bevérvések, olajcsepp tünet, subungualis hyperkeratosis) területén kialakuló psoriasis miatt jönnek létre. Amennyiben a mátrix érintett, úgy a körömlmezben lesznek tünetek, míg ha a körömágy bőre érintett a pikkelysömörös gyulladásban, úgy a körömlmez alatt lesznek éltérések (4. ábra).

Epidermális elváltozások	Dermális elváltozások
1. Parakeratosis	1. Fokozott dermális kapillarizáció
2. Acanthosis	2. Nagyfokú kapillaris dilatáció
3. Gyulladásos sejt (lymphocyta, neutrophil granulocyta) infiltráció	3. Papillaris oedema
4. Kogoj-féle spongiform pustula	4. Perivascularis sejt infiltráció (lymphocyta, neutrophil granulocyta, makrofág)
5. Munro-féle mikroabscessus	

2. táblázat

Epidermális és dermális változások psoriasisban

Szöveti jellemzők

Bár a psoriasis vulgaris diagnózisa a legtöbb esetben a kór-előzmény és a klinikai tünetek alapján viszonylag könnyen felállítható, bizonyos esetekben szükséges lehet bőrbioopszia és szövettani vizsgálat elvégzése. A klinikailag aktív lézióból (plakk) végzett excisio diagnosztikus értékű lehet, és nagyban segítheti a klinikus munkáját.

A klinikai státuszban megfigyelhető primer és szekunder elemi jelenségek háttérében jól leírt szövettani elváltozások állhatnak (2. táblázat). A hámlást a keratinocyták gyors proliferációja, következményes patológiás differenciációja és a stratum granulosum hiányában a stratum corneumot beszűrő sejtmagot tartalmazó pyknotikus keratinocyták megjelenése (parakeratosis) okozhatja. További epidermális változások pikkelysömörben az acanthosis (stratum spinosum megvastagodása) megjelenése a gyulladást jellemző spongiosissal, valamint neutrophil granulocytás és lymphocytás beszűrtséggel, melynek klinikai következménye a plakkok infiltr-

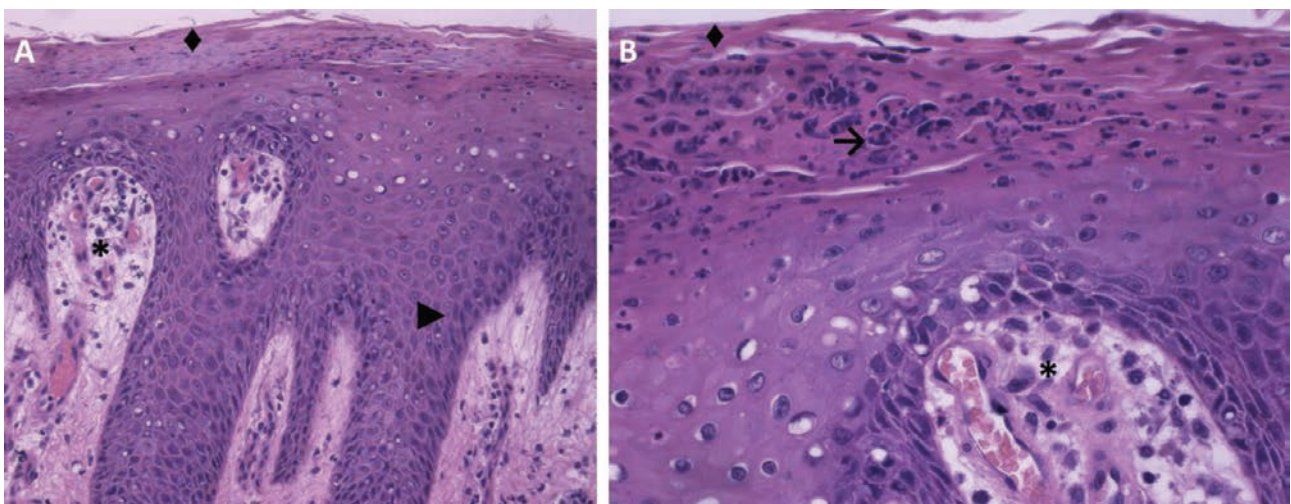
ráltsága. A stratum corneumban megjelenő neutrophil granulocyták hozhatják létre a Kogoj-féle spongiform pustulát (nagyobb számban) vagy a Munro-féle mikroabscessust (kisebb számban), melyek patognomikusak psoriasisra nézve (5. ábra).

A plakkok erythemás megjelenését a dermális hisztológiai változások igazolhatják. Ilyen a fokozott dermális kapillarizáció (a kapillarisok száma és hossza psoriasisban szignifikánsan nő) és a nagyfokú kapillaris dilatáció. További dermális hisztopatológiai eltérések lehetnek psoriasisban a papillaris oedema, és a nagyszámú perivascularis lymphocyta, neutrophil, és makrofág infiltráció (5. ábra).

Psoriasisal asszociált ko-morbiditások

Ma már bizonyított tény, hogy a pikkelysömör nem egyszerűen csak bőrbetegség, hanem az egész szervezetet érintő gyulladás, amiben számos, a betegséggel asszociált ko-morbiditást is leírtak (5). A pikkelysömörhöz társuló betegségeknek 4 nagy csoportja lehet: 1) hasonló immun-patomechanizmussal létrejövő betegségek (pl. arthritis psoriatica, gyulladásos bélbetegségek); 2) a krónikus gyulladás fennállásával jellemezhető ko-morbiditások (pl. obesitas, diabetes mellitus, hypertonia, metabolikus X szindróma, kardiovaszkuláris betegségek; nem-alkoholos zsírmáj); 3) daganatos betegségek (pl. nem-melanoma bőrrákok); 4) életminőség romlással járó állapotok (pl. depresszió, szorongás, öngyilkosság) (5).

A leggyakoribb, psoriasisal asszociált kórkép az arthritis psoriatica, előfordulása a betegekben kb. 20-30% (6), melyet saját munkacsoportunk kutatási eredményei is alátámasztottak (5). Számos irodalmi adat igazolta a gyulladásos bélbetegségek és a psoriasis szoros társulását (7).



5. ábra

Psoriasis hisztopatológiai jellegzetességei.

A) hematoxyllin-eozin festés 200x nagyítás;

B) hematoxyllin-eozin festés 400x nagyítás.

Jelzések értelmezése: ◆ Parakeratosis; ► Acanthosis spongiosissal és neutrophil beszűrtséggel; → Munro-féle mikroabscessus; * Fokozott dermális kapillarizáció, kapillaris dilatáció, és perivascularis gyulladásos infiltráció (forrás: Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék)

Psoriasisal társult betegség	Előfordulásának rizikója pikkelysömörben
1. Jelentős kedvezőtlen kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event – MACE)	Enyhe psoriasisban ~1-1,3x Súlyos psoriasisban ~1,4-1,7x
2. Obesitás	~1,5-2,2x
3. Hypertonia	~1,6x
4. Diabetes mellitus	~1,3x
5. Dyslipidaemia	Enyhe psoriasisban ~1,1-3,4x Súlyos psoriasisban ~1,4-5,5x
6. Metabolikus X szindróma	~2,3x
7. Gyulladásos bélbetegségek	Crohn betegség ~2,5x Colitis ulcerosa ~1,6x
8. Nem-alkoholos zsíros máj betegség (Non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD)	~2,2x
9. Krónikus vesebetegség	~1,9x
10. Nem-melanoma bőrrák (non-melanoma skin cancer – NMSC)	~1,2x
11. Depresszió	~1,4x
12. Szorongás	~1,3x
13. Suicidum	~1,4x

3. táblázat

Psoriasisal társult betegségek és gyakoriságuk (7)

Az egyes kardiometabolikus kórképek előfordulása psoriasisban, annak súlyosságától függően 1,1-5,5x rizikót mutathat (7). A krónikus gyulladással kísért kórképek tekintetében több vizsgálat alátámasztotta, hogy a testtömeg-index növekedésével (túlsúlyos-obes egyéneknél) a psoriasis kialakulásának rizikója nő, illetve leírták, hogy pikkelysömörben a betegek gyakrabban túlsúlyosak, vagy obesek (5, 7, 8). Elhízás során az adipocyták által termelt citokinek (adipokinek) egyensúlya felborul, a proinflammatorikus citokinek (pl. leptin) hatása túlsúlyba kerül, és ez szerepet játszhat a psoriasisos tünetek kialakulásában, illetve súlyosbodásában. Szintén gyakoribb, elsősorban súlyos psoriasisban a diabetes mellitus, hypertonia, metabolikus X szindróma előfordulása is a normál populációhoz képest (5, 7). A gyakoribb társulásokért a psoriasisra jellemző gyulladásozó citokinek jelenlétét teszik felelőssé.

Pikkelysömörben fokozott rizikót mutattak ki továbbá egyes daganatok előfordulásával, például a nem-melanoma bőrrákok és a lymphomák előfordulása tekintetében (9), ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a lymphomával való asszociációt tekintve léteznek ezzel ellentmondó adatok is (7, 10). Mindemellett a psoriasis fennállása önmagában is növelheti a felső gastrointestinális traktus, a tüdő, a pancreas és az urogenitális traktus malignitásainak esélyét is (2, 11). Bár a daganatok lehetséges gyakoribb megjelenésének pontos oka nem ismert, felvetődik a háttérben a krónikus gyulladás jelenlétének szerepe, a rosszindulatú sejtek kontrollálatlan szaporodását segítő károsodott immunválasz szerepe, illetve a psoriasis betegségben alkalmazott bizonyos terápiás eljárások (ultraibolya fényterápia, cyclosporin A) tumorkialakulására való hatása is (5).

Gyakoribb a psoriasisos betegekben a dohányzás, fokozott alkoholfogyasztás, illetve a hangulatzavar, depresszió, szorongás is, mely utóbbi állapotok az életminőség romlása által a betegség súlyosságát is befolyásolhatják (2).

A pikkelysömörhöz társult ko-morbiditások előfordulási gyakoriságát (7) a 3. táblázatban foglaljuk össze.

Megbeszélés

A psoriasis magas prevalenciát mutató, szisztémás gyulladással járó, immun-mediált, krónikus betegség (2). Leggyakoribb klinikai megjelenése a krónikus nagyplakkos forma, de jól ismert a guttált, inverz, pustulosus és erythrodermiás forma is. A tünetek nem csak kizárólag a bőrre lokalizálódnak, a köröm is gyakran érintett lehet. A kórképpel nem ritkán egyéb ko-morbiditások is társulhatnak, melyek jelenléte sokszor meghatározza a betegség súlyosságát, prognózisát, és megnehezítheti a terápiás menedzselését. Ezért is fontos, hogy a társbetegségeket ne csak kiszűrjük és kezeljük, hanem a veszélyeztetett populációkban meg is előzzük azok kialakulását, mely a betegek folyamatos edukációjával és szoros klinikai kontrolljával valósítható meg.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt és az EFOP-3.6.1-16-2016-00022 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

1. Parisi R., Symmons D. P., Griffiths C. E. és mtsai.: Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* (2013) 133, 377–85.
2. Naldi L., Gambini D.: The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* (2007) 25, 510-8.

3. *Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. és mtsai.*: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* (2011) 303, 1-10.
 4. *Busard C. I., Nolte J. Y. C., Pasch M. C. és mtsai.*: Reporting of outcomes in randomized controlled trials on nail psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* (2018) 178, 640-9.
 5. *Herédi E., Csordás A., Remenyik É. és mtsai.*: Komorbiditások psoriasisban: saját eredmények és irodalmi áttekintés. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2011) 87, 143-8.
 6. *Alinaghi F., Calov M., Kristensen L. E. és mtsai.*: Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol* (2018) S0190-9622(18)32149-2. Epub ahead of print.
 7. *Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. és mtsai.*: Psoriasis and comorbid diseases Part I. *Epidemiology. J Am Acad Dermatol* (2017) 76, 377-90.
 8. *Herédi E., Csordás A., Clemens M. és mtsai.*: The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. *Ann Epidemiol* (2013) 23, 688-92.
 9. *Patel R. V., Clark L. N., Lebwohl M. és mtsai.*: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* (2009) 60, 1001-17.
 10. *Chen Y. J., Wu C. Y., Chen T. J. és mtsai.*: The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* (2011) 65, 84-91.
 11. *Pouplard C., Brenaut E., Horreau C. és mtsai.*: Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 3, 36-46.
- Érkezett: 2018. 07. 09.
Közlésre elfogadva: 2018. 07. 11.

Hazai hírek

A Nemzetközi Bőrgyógyász Társaságok Szövetségének (International League of Dermatological Societies - ILDS) vezetősége idei éves ülését Ho-Chi-Minh City-ben, Vietnámban tartotta, melyen kiválasztották a szövetség idei díjazottjait. Ebben az évben Prof. Dr. Kemény Lajosnak ítelték a „2018 ILDS Certificate of Appreciation for International Leadership” díjat, melyet várhatóan a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlésén személyesen az ILDS képviselőjétől vehet át novemberben.

A kitüntetést évente ítélik oda azon kiváló bőrgyógyászok munkájának elismeréséül, akik kiemelkedő módon járulnak hozzá a bőrgyógyászati szakma nemzetközi elismertségének növeléséhez.

A díjra jelöltek az ILDS tagszervezetek terjesztik fel. Kemény Professzor Urat a Magyar Dermatológiai Társulat jelölte. Korábbi években két magyar bőrgyógyász kapta meg ezt a díjat, Prof. Dr. Horváth Attila és Prof. Dr. Kárpáti Sarolta.

Prof. Dr. Kemény Lajos orvosi diplomáját a Szegedi Orvostudományi Egyetemen szerezte, és jelenleg a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájának igazgatója. Tudományos kutatásainak fókuszában a bőr immunrendszere, a gyulladásos bőrbetegségek patogenezeise, és a fotodermatológia áll. Scientometriai adataiban kiemelendő, hogy több, mint 400 in extenso közleménye jelent meg, összesített impakt faktora meghaladja a 800-at, Hirsch-indexe 40, és munkáinak csaknem 6000 független hivatkozása van. Több, mint száz kutatási projekt megvalósításában vett részt, és szabadalmi száma meghaladja a 30-at. Korábbi és jelenlegi szakmai társulati munkásságában kiemelendő: Magyar Dermatológiai Társulat elnöke (2008-2010), Magyar Immunológiai Társaság elnöke (2010-2012), az European Academy of Dermatology and Venerology vezetőségi tagja (2012-2018). Elismerései, kitüntetései: Akadémiai Díj (2010), Széchenyi István ösztöndíj (2001-2002), Batthyány-Strattmann László - Díj (2010), Kaposi-Díj (2011).

*Prof. Dr. Szegedi Andrea
az MDT elnöke*

Ritka psoriasis formák

Rare forms of psoriasis

NAGY GABRIELLA DR., KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.
Borsod Abaúj Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc

ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis bőrtünetei széles spektrumban változnak, a generalizált pustulosus és erythrodermiás formák képezik a betegség legsúlyosabb variánsait, melyek sokszor azonnali ellátást, hospitalizációt igényelnek. A tenyerekre és talpakra lokalizált pustulosus psoriasis terápia rezisztenciája miatt érdemel különös figyelmet. A szerzők közleményükben ismertetik a pustula képződéssel járó psoriasis formák legújabb felosztását, klinikai jellemzőit, terápiás lehetőségeit, részletesen ismertetik az erythrodermiát kiváltó etiológiai tényezőket.

Kulcsszavak:
generalisált psoriasis pustulosa –
pustulosis palmoplantaris
– acrodermatitis continua Hallopeau –
erythrodermia psoriaticum

SUMMARY

Skin symptoms of psoriasis may vary in a wide range. Generalized pustular and erythrodermic forms comprise the most severe variants of the disease, often leading to hospitalization or urgent medical attendance. Attention must be paid to pustular psoriasis localized to the palms and soles, for its therapy resistant behaviour. In this publication the authors overview the latest consensus statement on the phenotypes of pustular psoriasis. Clinical characteristics, current forms of therapy, and possible etiological aspects of erythrodermia will also be discussed.

Key words:
generalized pustular psoriasis –
palmoplantar pustulosis
– acrodermatitis continua suppurativa
Hallopeau – psoriatic erythrodermia

A psoriasis vulgaris (PV) gyakori, polygenes öröklődésű, immun-mediált bőrbetegség, tünetei egyénről-egyénre széles spektrumban változnak. A klinikai megjelenést és lefolyást genetikai tényezők nagymértékben befolyásolják. A betegség legsúlyosabb, ritka variánsai a pustulosus és erythrodermiás formák, melyek akár az életet veszélyeztető általános tünetekkel is társulhatnak.

Psoriasis pustulosa

Psoriasis pustulosa (PP) során nagyszámú, szabad szemmel is látható subcornealis, steril pustula alakul ki generalizáltan, vagy lokalizáltan. A pustula mindig primér lézió, nem másodlagosan jelentkezik egyéb bőrbetegség talaján.

Hagyományosan a betegséget generalizált és lokalizált formára osztják (1). A generalizált PP két klinikai variánsa az akut generalizált psoriasis pustulosa (GPP) ún. Zumbusch típusa, valamint a generalizált annularis psoriasis pustulosa

(APP). A terhesség során kialakuló impetigo herpetiformist (IH) az akut generalizált formához sorolják.

A lokalizált PP egyik típusa a palmoplantaris pustulosis (PPP), másik a kizárólag az ujjvégekre terjedő acrodermatitis continua Hallopeau (ACH). Valamennyi PP forma fel léphet önállóan, vagy változatos provokáló faktorok hatására meglévő pikkelysömörhöz társulva.

A PP klinikai megjelenését, genetikai hátterét és a terápiára adott válaszát illetően különbözik a PV-től. 2017-ben az European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) kidolgozott egy új PP klasszifikációt, mely a történeti aspektusokon kívül figyelembe veszi a legújabb genetikai vizsgálatok eredményeit, a klinikai tüneteket, valamint az egyes kórformák lefolyását, psoriasisal való társulását (2) (1. táblázat).

A PP betegek egy részénél az IL-36RN gén mutációját igazolták. Az összesen eddig feltárt 16 IL-36RN mutáció megtalálható az európai és ázsiai betegek egy jelentős részénél (GPP 25%, ACH 20%, PPP 2%). A psoriasis nélkül fellépő

Levelező szerző: Nagy Gabriella dr.
e-mail: nagygabrielladr@freemail.hu

A psoriasis pustulosa felosztása (ERASPEN konszenzus 2017.)

Generalizált pustularis psoriasis

Primér, steril, makroszkóposan látható pustulák a nem ak-rális bőrön

Alcsoportok:

- szisztémás gyulladással, vagy anélkül
- psoriasisissal, vagy anélkül
- relapsáló (>1 epizód), vagy perzisztáló (>3 hónap)

Palmoplantaris psoriasis

Primér, perzisztáló (>3 hónap) steril, makroszkóposan látható pustulák a tenyereken és talpakon.

Alcsoport:

- psoriasisissal vagy anélkül

Acrodermatitis continua Hallopeau

Primér, perzisztáló (>3 hónap) steril, makroszkóposan látható pustulák a köröm apparátus érintettségével

Alcsoport:

- psoriasisissal vagy anélkül

1. táblázat

esetknél az IL-36RN mutáció 82%-ban jelen van, ez bizonyítja a genetikai különbséget a psoriasisissal és anélkül jelentkező PP esetek között. Az APIS3 gén és a CARD14 gén mutációja szintén szerepet játszhat GPP, PPP, és ACH kialakulásában (2).

Generalizált psoriasis pustulosa

1. Akut generalizált psoriasis pustulosa Zumbusch típusa

Az erythemas, fájdalmas bőrön hirtelen, testszerte makroszkóposan látható, 2-3 mm nagyságú pustulák jelentkeznek magas láz, gyengeség mellett. A pustulák kezdetben csoportosak, később konfluálódhatnak. Laboratóriumi leletekben gyorsult süllýedés, neutrophil leukocytosis, eosinophilia, emelkedett CRP érték észlelhető. A láz és pustulák általában shubokban jelentkeznek, extracutan manifesztaációként pneumonitis, hepatitis, arthritis, interkurrens fertőzések, szív- és veseelégtelenség alakulhatnak ki, akár fatális kimenetellel. A súlyos általános állapot miatt hospitalizáció és azonnali terápiai beavatkozás szükséges.

A GPP diagnosztikus kritériumait a 2. táblázat tartalmazza (3, 4.). A betegséget egyéb pustulosus psoriasis formáktól, valamint a gyógyszer okozta akut generalizált exanthematosis pustulosistól (AGEP) kell elkülöníteni. A tünetek intenzitása a diszkrét megjelenéstől a súlyos konfluens, erythrodermiás formáig terjedhet. GPP-t számos tényező provokálhatja pl.: gyógyszerek, infekciók, elektrolit háztartás zavarai. Utóbbiak közül legnagyobb jelentősége a hypocalcaemiának van. A kalcium fontos szerepet játszik a keratinocyták proliferációjának és differenciálódásának szabá-

A generalizált psoriasis pustulosa diagnosztikus kritériumai

Umezawa és mtsai javaslata alapján (3, 4)

1. Multiplex steril pustulák erythemás bőrfelületen
2. Láz, gyengeség és egyéb szisztémás tünetek
3. Szöveti vizsgálat: Kogoj-féle spongiform pustulák
4. Laboratóriumi eltérések: balratolt vérkép, gyorsult süllýedés, emelkedett CRP, ASO antitest, IgG vagy IgA szintek, hypoproteinemia, hypocalcaemia
5. Ezeknek a klinikai / hisztopatológiai tüneteknek az ismétlődése

2. táblázat

lyozásában, hiánya a GPP-t triggerelheti. Moura és mtsai 2015-ben a kalcium metabolizmus rendellenességeihez társuló GPP-ről számoltak be (5).

Első vonalbeli kezeléseket a szisztémás retinoidok, cyclosporin és methotrexat képezik. Ezek hatástalansága esetén jó terápiai eredményekről számoltak be infliximab, adalimumab, etanercept, secukinumab és ixekinumab alkalmazásával kapcsolatosan. Klinikai vizsgálatokban IL-1 gátlók mutatnak biztató eredményeket. Kiegészítő kezelésként lokális corticosteroidok, calcineurininhibitorok jönnek szóba, a fototerápia fenntartó kezelésként használható (3).

2. Generalizált annuláris psoriasis pustulosa (GAPP)

Ritka variáns, melyet először Lapière 1959-ben írt le (6). Policiklikus erythemás léziók jellemzik apró pustulákkal és finom hámlással, melyek széli irányban terjednek és néhány héten belül pigmentációval gyógyulnak. Gyakoriak a relapsusok, az általános tünetek nem jellemzőek. Schaviago és mtsai. etanercept, még Schnabel és mtsai. ustekinumab pozitív terápiai hatásáról számoltak be GAPP-ben (6, 7). Leírtak csecsemőkori manifesztaációt is, ahol a terápiai lehetőségek igen korlátozottak, orális acitretinnel értek el remissziót (8).

3. Impetigo herpetiformis (IH)

Az IH ritka terhességi dermatosis, mely főleg a harmadik trimeszterben jelentkezik, szülés után megszűnik, de a következő terhesség során ismétlődhet. Súlyos esetben mind az anya, mind a magzat élete veszélybe kerülhet. A tünetek a törzsre, végtagokra és a nagy testhajlatokra lokalizálódnak, erythemás alapon csoportos vesiculák-pustulák alakulnak ki, széli irányban terjednek, hamar erodálódnak, crustosussá válnak és impetiginizálódnak (1. ábra). Etiológiája még nem tisztázott, előfordul családi halmozódás, kialakulásában genetikai tényezők játszhatnak szerepet (IL-36RN mutáció). Öszszefüggghet hypocalcaemiával, mely leggyakrabban hypoparathyreoidizmus, hypoproteinaemia vagy az alacsony D-vitamin szint, illetve malabszorpció következtében lép fel (9, 10). Gyógyszerek provokáló hatásáról is vannak közlések (11). A laborvizsgálatok leukocytosis, gyorsult süllýedést hypocalcaemiát, hypalbuminaemiát, vashiányos anaemiát mutathatnak. Súlyos esetben émelygés, hányás, láz, hasmenés, hypovolaemias shock, görcsrohamok alakulhatnak ki. Pre-



1. ábra

Impetigo herpetiformis: erythemás alapon csoportos vesiculák – pustulák

natalis szövödmények, placenta elégtelenség, növekedési retardáció, kora- vagy halvaszülés veszélyezteti a magzatot. Kezelése során elsődleges a folyadék- és elektrolitegyensúly, különösen a hypovolaemia és hypocalcaemia azonnali korigálása. A kezelés alapját a szisztémás corticosteroid képezi 0.5 - 1 mg/tskg dózisban. Alternatív szerként cyclosporin jön szóba. Antibiotikumok önmagukban nem elégségesek, cefalosporinok, ampicillin, makrolidok adhatók biztonságosan. Biológiai terápiás szerek nem jóváhagyottak a kezelésben, de irodalmi adatok szerint az infliximab és az adalimumab nem jelentett fokozott kockázatot a kezelések során (12).

Lokalizált psoriasis pustulosa

1. Pustulosis palmoplantaris

A PPP krónikus, shubokban recidíváló pustulosus bőrbetegség, a tenyereken és talpakon steril pustulák, erythema, hámlás és fissurák alakulnak ki (2. ábra).

A betegek 90%-a nő, és 95%-ban dohányos. A körülhatárolt bőrtünetek ellenére a betegség rendkívül negatív hatással van az életminőségre. A PPP gyakran társul autoimmun thyreoiditissel, depresszióval, a tüneteket stressz, kontakt allergének (nikkel), gócfertőzések és gyógyszerek provokálhatják (13).

Előfordulását illetően kevés epidemiológiai adat áll rendelkezésre, japán adatok szerint a prevalencia 0.12%, az átlagéletkor 48 év (14).

A kapcsolat a PV és PPP között még nem teljesen tisztázott, egyesek külön entitásnak tartják, ezt a nézetet támasztja alá a kifejezett női dominancia, szoros kapcsolat a dohányzással, a fémallergia provokáló hatása, az eltérő terápiás válasz a kezelésekre, valamint a hiányzó kapcsolat a PSORS1 locussal. PPP-ben szenvedő betegek körében a psoriasis előfordulást 27%-nak találták, ez a közel tízszeres incidenciát alátámaszthatja a két betegség kapcsolatát.

Az elmúlt években számos közlemény jelent meg TNF-alpha gátlók által kiváltott paradox psoriasisról. A psoriaticus bőrtünetek legtöbbször tenyéri-talpi pustulosis formájában jelentkeznek, ez egy újabb adalék arra, hogy a két betegségnek azonos pathogeneticai háttere lehet (15).

A betegség pathogenesis nem teljesen ismert, a gyulladásos folyamatok az acrosyngium területén zajlanak.

A SAPHO szindróma (synovitis – acne – pustulosis – hyperostosis – osteitis) egyik jellegzetes bőrtünete a PPP. Az ízületi érintettség elsősorban az elülső mellkasfalat a sternocostalis és sternoclavicularis ízületeket érinti, fájdalom, duzzanat jelentkezik, a hyperostoticus léziók involválhatják a medencét és gerincet is (16).

A PPP diagnózisa a jellegzetes klinikai tüneteken alapul, a vizsgálatnak ki kell terjednie az egész kültakaró megtekintésére. Differenciáldiagnosztikai szempontból palmo-plantaris plakkos psoriasis, acut palmo-plantaris ekzema, vesiculo-bullosus tinea és ACH elkülönítése szükséges, ebben



2. ábra

Pustulosis palmoplantaris: pustulák, hámlás

KOH-os vizsgálat, bakteriológiai leoltás, válogatott esetekben a bőrbíopsia lehet segítségünkre.

A PPP kezelésében valamennyi psoriasis kezelésére ajánlott készítmény használatos, de sokkal alacsonyabb hatásfokkal, mint egyéb psoriasis formákban. Sevrain és mtsai. 2014-ben publikáltak egy bizonyítékokon alapuló ajánlást a PPP kezelésére (17). Az arthritis nélküli eseteknél erős hatású lokális szteroidokat, acitretint és lokális fototerápiát, ciclosporin vagy metothrexat kezelést ajánlanak. Az arthritisrel szövődött esetekben NSAID-ok és lokális szteroidok, ciclosporin vagy metothrexat, illetve olyan biológiai terápia javasolt, mely psoriaticus arthropathiában is hatékony.

A PPP biológiai kezelésével kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. Sanchez és mtsai 44 közlemény analízise során azt találták, hogy az infliximab a leghatékonyabb, az esetek 100%-ban klinikai javulást eredményez, ezt követi az ustekinumab 58.8%-os klinikai hatékonysággal (18).

2. Acrodermatitis continua Hallopeau

A lokalizált PPP nagyon ritka, terápia reziszens formája, mely kizárólag középkorú nőkben jelentkezik, a kezdeti tüneteket trauma, vagy infekció provokálja. A steril pustulák egy vagy két kézujj, ritkábban a lábujj végpercén alakulnak ki, a gyulladós folyamat a körömágyat is involválja, a krónikus lefolyás során a köröm destruálódik, körömdystrophia, osteolysis és anonychia lép fel.

A szokványos antipsoriaticus kezeléssel rendszerint kudarcot vallunk, néhány közleményben az infliximab és ustekinumab kiváló terápiás hatékonyságáról számolnak be 1-1 eset kapcsán (19, 20).

Erythrodermia psoriaticum (EP)

Az EP a pikkelysömör egyik legritkább formája, a psoriasisos betegek 1-2%-ban fordul elő. Diffúz erythema jellemzi, hámlással vagy nélküle, amely a testfelszín több mint 75%-ra kiterjed. Súlyos általános tünetek kísérhetik és potenciálisan életveszélyes állapot alakulhat ki. Jelentkezhet kezdetől erythrodermia képében, de kialakulhat a meglévő plakkok confluálódása során. Az általános tünetek, mint myalgia, fáradtság, szédülés, hidegrázás, láz és generalizált lymphadenomegalia is társulhatnak hozzá. Szisztémás corticosteroidok, metothrexát kezelés indukciója vagy hirtelen leállítás, továbbá gyógyszerek, fertőzések, napégés, fizikai trauma, emocionális stressz vagy erősen irritatív helyi kezelés is triggerelő faktorok lehetnek (21).

A gyógyszerek közül az antivirális és antiproliferatív imiquimod, az antidepresszánsok (lithium), az antimalariás szerek, az antihypertensív szerek (béta-blokkolók), a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az interferonok és a psoriasisban alkalmazott TNF-alfa gátló szerek adásával állhat összefüggésben (22). Lemmenmeier és mtsai 2016-ban egy akut hepatitis C fertőzésben szenvedő psoriasisos beteg esetét ismertették, akinél peg-interferon-alfa és ribavirin kezelés során erythrodermia psoriaticum alakult ki, az irodalomban mindössze 36 hasonló esetet találtak (23) (3. ábra).



3. ábra

Hepatitis C fertőzés interferon kezelése során kialakult erythrodermia psoriatica

Fontos elkülönítése egyéb erythrodermiás állapotoktól, mint pityriasis rubra pilaris, Sezary szindróma, atopiás dermatitis, gyógyszer okozta allergiás reakciók, solid tumorokhoz, vérképzőszervi betegségekhez, infekciókhoz és autoimmun betegségekhez társuló erythrodermiák. Kérdéses esetekben a bőrbíopsia elvégzése elengedhetetlen.

Kezelése hospitalizációt igényel, mely során a keringés támogatása, ion- és fehérjeegyensúly biztosítása, hőszabályozás és lázcillapítás lehet szükséges. Szisztémásan ciclosporin, metothrexát és retinoidok jó hatásúak. Lokálisan szteroid externák alkalmazhatók, az irritációt okozó szerek pl.: ditranol vagy retinoidok kerülendőek.

Összefoglalva a pustulosus és erythrodermás formák a psoriasis legritkább és legsúlyosabb klinikai variánsai, melyek rendszerint provokáló faktorok hatására manifesztálódnak. Genetikailag, klinikai tüneteiket illetően különböznek az egyéb psoriasis formáktól, nagyfokú terápia rezisztencia jellemzi őket.

IRODALOM

1. Griffiths C. E., Christophers E., Barker J. N. és mtsai.: A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br J Dermatol (2007) 156, 258-262.
2. Navarini A. A., Burden A. D., Capon F. és mtsai.: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. JEADV (2017) 31, 1792-1799.
3. Hoegler K. M., John A. M., Handler M. Z. és mtsai.: Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. JEADV (2018) doi: 10.1111/jdv.14949

4. Umezawa Y, Ozawa A., Kawasima T. és mtsai.: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* (2003) 295, 43–54.
5. Guerreiro de Moura C. A., de Assis L. H., Góes P. és mtsai.: A Case of Acute Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch Triggered by Hypocalcemia. *Case Rep Dermatol* (2015) 7, 345-351.
6. Lo Schiavo A., Brancaccio G., Puca R. V. és mtsai.: Etanercept in the Treatment of Generalized Annular Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol* (2012) 24, 233-234
7. Schnabel V., Broekaert S. M. C., Schön M. P. és mtsai.: Clearance of annular pustular psoriasis with ustekinumab. *Eur J Dermatol* (2017) 27, 296-297.
8. Haug V., Benoit S., Wohlleben M. és mtsai.: Annular pustular psoriasis in a 14-month-old girl: a therapeutic challenge. *J Dermatolog Treat.* (2017) 28(6), 520-522.
9. Namazi N., Dadkhahfar S.: Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. *Dermatol Res Pract.* (2018) doi: 10.1155/2018/5801280.
10. Fouda U. M., Fouda R. M., Ammar H. M. és mtsai.: Impetigo herpetiformis during the puerperium triggered by secondary hypoparathyroidism: A case report,” *Cases Journal* (2009) doi:10.1186/1757-1626-2-9338.
11. Guerriero C., Lanza Silveri S., Sisto T. és mtsai.: Impetigo herpetiformis occurring during N-butyl-scopolammonium bromide therapy in pregnancy: case report. *J Biol Regul Homeost Agents* (2008) 22, 141-144.
12. Puig L., Barco D., Alomar A.: Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: Case report and review of the literature. *Dermatology* (2010) 220, 71–76.
13. Misiak-Galazka M., Wolska H., Rudnicka L.: What do we know about palmoplantar pustulosis?. *JEADV* (2017) 31, 38-44.
14. Brunasso A. M., Puntoni M., Aberer W. és mtsai.: Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmopantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol* (2013) 168, 1243-1251.
15. Károlyi Zs.: Tumornekrózisfaktor-gátló kezelés által indukált psoriasis. *Figyelő* (2012) 2
16. Károlyi Zs., Harhai I., Erős N.: A SAPHO-szindróma bőrgyógyászati vonatkozásai. *Orv Hetil* (2001) 142, 1801-1804.
17. Sevrain M., Richard M. A., Barnetche T. és mtsai.: Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic review, evidence-based recommendations and expert opinion. *JEADV* (2014) 28(Suppl. 5), 13-16.
18. Sanchez I. M., Sorenson E., Ethan L. és mtsai.: The efficacy of biologic therapy for the management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: A systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2017) 7, 425-446.
19. Rubio C., Martin M. A., Arranz Sánchez D. M. és mtsai.: Excellent and prolonged response to infliximab in a case of recalcitrant acrodermatitis continua of Hallopeau. *JEADV* (2009) 23, 702-738.
20. Saunier J., Debarbieux S., Jullien D. és mtsai.: Acrodermatitis continua of Hallopeau treated successfully with ustekinumab and acitretin after failure of tumour necrosis factor blockade and anakira. *Dermatology* (2015) 230(2), 97-100.
21. Di Meglio P., Villanova F., Nestle F. O.: Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* (2014) 4(8), 015354.
22. Kim G. K., Del Rosso J. Q.: Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated?: Understanding Pathophysiology and Clinical Relevance. *J Clin Aesthet Dermatol* (2010) 3(1), 32-38.
23. Lemmenmeier E., Gaus B., Schmid P. és mtsai.: A case of erythrodermia from exacerbated psoriasis vulgaris due to treatment of acute hepatitis C. *BMC Dermatol* (2016) 16, 5.

Érkezett: 2018. 07. 01.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.

A psoriasis helyi kezelése

Topical therapies in psoriasis

KUI RÓBERT DR., KOVÁCS RÉKA DR., KEMÉNY LAJOS DR.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a psoriasis vulgaris helyi kezelési lehetőségeit. Az általános kezelési elvek leírását követően részletesen bemutatják a lokális kortikoszteroidok, a dithranol, a D-vitamin analógok, a calcineurin inhibitorok és a hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó helyi készítmények jellemzőit és a mindennapi klinikai gyakorlatban való alkalmazását.

Kulcsszavak:
psoriasis – helyi kezelés – kortikoszteroid
– D-vitamin analóg

SUMMARY

The authors review the topical treatment possibilities in psoriasis. After a discussion of general treatment methods they present detailed descriptions of topical therapeutics that employ corticosteroids, dithranol, vitamin D analogues, topicals with fixed combination of agents and calcineurin inhibitors along with their application in an everyday clinical setting.

Key words:
psoriasis – topical therapy – corticosteroid
– vitamin D analogue

A psoriasis helyi kezelésének általános elvei

A psoriasis kezelésében a helyi terápia mind önállóan, mind a szisztémás és fénykezelések kiegészítéseként alkalmazható. Általánosságban javasolható, hogy aktív hatóanyag esetén a kezelt testfelszín nagysága a teljes testfelület 10%-át ne haladja meg. Amennyiben az érintett testfelszín nagysága meghaladja a 10% értéket, a helyi kezelés nem javasolt önálló kezelés formájában. A psoriasis helyi kezelésében általánosan elfogadott gyakorlat a kezelés első lépéseként a psoriasisos pikkelyek eltávolítása hámlasztó hatású anyagok segítségével (keratolysis). Erre a célra leggyakrabban 5–10% szalicilsavat, ritkábban egyéb hámlasztó hatású anyagokat (tejsav, karbamid, nátrium-klorid) tartalmazó készítmények használhatóak. A psoriasisos tünetek hosszú távú gondozásánál alapvető fontosságú az emolliensek rendszeres alkalmazása is.

Helyi kortikoszteroidok

A helyileg alkalmazott kortikoszteroidok az 50-es évek óta a psoriasis kezelésének első vonalbeli gyógyszerei. Számos erősségben és kiszerelésben (kenőcs, krém, emulzió, hab, oldat) elérhetőek. A lokális kortikoszteroidok va-

soconstrictiót okozó potenciáljuk alapján több hatáserősségi csoportba sorolhatók enyhe hatású készítményektől (pl. hidrokortizon) a szuperpotens szteroidokig (pl. klobetazol-17-propionát).

A kortikoszteroidok antipsoriaticus hatásukat antiinflammatorikus, antiproliferatív, immunosuppresszív és vasoconstrictós hatásukon keresztül fejtik ki. A kortikoszteroidok a cytoplasmában az ún. glükokortikoid receptorokhoz (GR) kötődnek, majd a sejtmagba transzportálódnak. Itt az aktivált GR-kortikoszteroid komplexek a DNS speciális szakaszaihoz kötődnek, mely által befolyásolják számos gén transzkripcióját, többek között azokat is, melyek proinflammatorikus citokineket kódolnak. A helyi alkalmazást követő szisztémás abszorpció több tényezőtől függ. Többek között a hatóanyag tulajdonságaitól, a vivőanyagtól, az érintett testfelszín hámbARRIERJÉNEK ÉPSÉGÉTŐL, a kezelt testfelszín nagyságától. A lipofil vivőanyagok mélyebb penetrációt biztosítanak. Az okklúzióban való alkalmazás 5–10-szeresére növeli a felszívódás mértékét.

Monoterápiában általában napi egyszeri alkalmazás elegendő. Egyéb helyi készítményekkel, fénykezeléssel, szisztémás szerekekkel kombinálható. Az arc és a hajlatok területére enyhe, közepes hatású szerek alkalmazása javasolt, a testfelszín többi területére potens készítmények is alkalmazhatóak. A hatás kialakulása után, a dózis vagy az erősség fo-

Levelező szerző: Kui Róbert dr.
e-mail: kui.robort@med.u-szeged.hu

lyamatos csökkentése, majd intermittáló kezelés javasolt. Kontroll nélküli folyamatos használat nem ajánlott. Tachyphylaxis létrejöttével számolni kell.

Klinikai vizsgálatok betametazon-dipropionát, mometazon-furoát és klobetazol-17-propionát hatóanyagokkal történtek. A szerek egyértelmű hatékonyságot mutattak a psoriasisos bőrtünetek kezelésében. A leghatékonyabbnak a szuperpotens szteroidok bizonyultak. A lokális kortikoszteroidok szalicilsavval ill. D-vitamin analóggal történő kombinációja fokozza a terápiás hatást (lásd Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények című fejezet).

A lokális kortikoszteroidok alkalmazása nagy elővigyázatosságot igényel. Hosszan tartó használat mellett előfordulhatnak bőrfertőzések, perioralis dermatitis, bőratrofia, teleangiectasiák, hypertrichosis, striák. Közepes és szuperpotens készítmények nagy felületen való használata mellékvesekéreg szuppressziót okozhat. Ezen mellékhatások valószínűsége a hatóanyag erősségének megfelelő kiválasztásával, intermittáló adagolással, a megfelelő kezelési felület megválasztásával és rövid távú kezeléssel csökkenthető. Az arc, a genitális régiók, a nyak és az intertriginosus területek érzékenyebbek a többi bőrterületnél, azaz itt hamarabb alakul ki bőratrofia. A többi bőrterület kevésbé érzékeny, főleg a tenyerek és a talpak területén kicsi a mellékhatások előfordulásának esélye.

A kortikoszteroidok nem teratogén hatású vegyületek, ezért megfelelő elővigyázatossággal terhességben helyi kezelésként alkalmazhatóak. Helyileg nagy felületen alkalmazott szuperpotens készítmények növekedéskor elmaradást, ill. adrenocorticalis atrófiát okozhatnak a magzatnál. A helyileg alkalmazott kortikoszteroidok kiválasztódnak az anyatejbe, ezért a szoptatás alatt szuperpotens szerek alkalmazása nem ajánlott.

A közlemény összeállításának időpontjában Magyarországon forgalomban lévő, a psoriasis lokális kezelésében használható kortikoszteroid tartalmú készítményeket az 1. táblázat tartalmazza.

D-vitamin analógok

A psoriasis helyi kezelésére az első D-vitamin analóg helyi készítményt, a calcipotriolt (Daivonex®) 1992-ben törzskönyvezték, majd ezt követte a takalcitol (Curatoderm®) és a calcitriol. Magyarországon jelenleg egy D-vitamin analógot önmagában tartalmazó készítmény (Curatoderm®) és két erős hatású kortikoszteroiddal kombinált készítmény (Daivobet® kenőcs/oleogél, Xamiol® oleogél) érhető el psoriasis indikációban.

A D-vitamin (1,25-dihidroxi-D3-vitamin) és annak analógjai a sejten belül a D-vitamin receptorokhoz kötődnek, melyek a sejtmembrán receptorok családjába tartoznak a retinoid, thyroid ill. szteroid hormonreceptorokkal együtt. A ligandot megkötő receptorok befolyásolják különböző gének expresszióját, és ezáltal csökkentik különböző proinflammatorikus citokinek és fokozzák néhány antiinflammatorikus citokin termelődését. A D3-vitaminhoz kötött szignáltranszdukciós kaskád befolyásolja más transzkripciós faktorok működését, me-

lyek szerepet játszanak a psoriasisos gyulladás kialakulásában. Ezen felül gátolja a keratinocita hiperproliferációt, és elősegíti azok differenciálódását.

A legtöbb adat a calcipotriollal kapcsolatosan áll rendelkezésünkre. A hatóanyag egyértelmű hatékonyságot mutatott enyhe és közép súlyos psoriasis vulgaris kezelésében. A hatékonyság és a tolerancia tovább volt növelhető, ha D3-vitamin analógokat lokális kortikoszteroidokkal kombinálták (lásd Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények című fejezet). A lokálisan alkalmazott D3-vitamin analógok általában jól tolerálhatók, bár átmeneti bőrirritáció előfordulhat különösen az arcon vagy az intertriginosus területeken. UV fényterápiával vagy szisztémás kezelésekkkel kombinálható. Kalcium metabolizmus zavarával járó betegségek, súlyos vese- vagy májbetegség esetén ill. hypercalcaemiát okozó gyógyszerekkel együtt nem használható. Ne alkalmazzuk együtt szalicilsav tartalmú lokális készítményekkel (inaktiváció miatt). UV fény közvetlen hatására a D3-vitamin analógok szintén inaktiválódhatnak.

Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények

Kalcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációja

A calcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációját tartalmazó készítményt (Daivobet®) 2002-ben törzskönyvezték psoriasis kezelésére. A készítmény egyedülálló abból a szempontból, hogy kifejezetten a psoriasisos bőrtünetek kezelésére fejlesztették ki, és kizárólag ebben az indikációban került törzskönyvezésre. Hatékonyságát monoterápiában számos, magas evidenciaszintű vizsgálat támasztotta alá. Ez alapján kifejezetten ajánlott a psoriasis helyi kezelésére. A kombináció további előnye, hogy csökken a D-vitamin analógok által kiváltott bőrirritáció mértéke ill. az extracelluláris mátrix elemekre kifejtett hatása révén a calcipotriol csökkent a betametazon által okozott bőratrofia mértékét.

Az azonos hatóanyagtartalmú oleogél formulát (Xamiol®) 2010-ben törzskönyvezték a hajás fejbőr psoriasisának kezelésére, majd az oleogélt 2012-ben Daivobet® gél néven a hajás fejbőr kezelésén túl a teljes testfelület kezelésére is törzskönyvezték. A fentivel azonos hatóanyag kombináció 2015-től hab aeroszol formában is elérhetővé vált (Enstilar®).

Kortikoszteroidok és szalicilsav kombinációja

A lokális kortikoszteroidokat előszeretettel kombinálják szalicilsavval a különböző helyi készítményekben. A közlemény megírásakor Magyarországon a betametazon-dipropionát + 3% szalicilsav (Diprosalic® kenőcs/oldat) ill. a mometazon-furoát + 5% szalicilsav kombináció (Elosalic® kenőcs), valamint a prednizolon + 4 mg/ml szalicilsavat tartalmazó oldat (Alpicort®) érhető el. Az elvégzett vizsgálatok igazolták, hogy a szalicilsavval történő kombináció valamelyest fokozza a lokális kortikoszteroid kezelés hatékonyságát psoriasisban. Elsősorban a parakeratotikus szaruréteggel borított psoriasisos bőrtünetek kezelésére javasolt. A készítmények hatáserősségét és a vívőanyagot a kezelen-

Hatásereősség	Hatóanyag	Név	Gyógyszerforma		
Szuperpotens (IV. csoport)	klobetazol-propionát	Dermovate	kenőcs, krém, oldat		
		Clostanasol	kenőcs, krém		
		Clobex	sampon		
Erős hatású (III. csoport)	mometazon-furoát	Elocom	kenőcs, krém, oldat		
		Elosalic*	kenőcs		
		Momegen	kenőcs		
		Mofuder	krém		
		Azocutan	krém		
	metilprednizolon- aceponát	Advantan	zsíros kenőcs, kenőcs, krém, emulzió, oldat		
			flutikazon-propionát	Cutivate	kenőcs, krém
			betametazon-dipropionát	Diprosalic*	kenőcs, oldat
Xamiol†, Daivobet†	oleogél, kenőcs				
fluokinolon-acetonid	Flucinar	gél, kenőcs			
Mérsékelt erős hatású (II. csoport)	hidrokortizon-butirát	Laticort	kenőcs, krém		
		Locoid	kenőcs, zsíros krém, emulzió, oldat		
	triamkinolon-acetonid	Ftorocort	kenőcs		
Gyenge hatású (I. csoport)	prednizolon	Prednisolon- Pannonpharma	kenőcs		
		Alpicort*	oldat		

*A készítmények a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett szalicilsavat is tartalmaznak.

† A készítmények a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett kalcipotriolt is tartalmaznak.

1. táblázat

A közlemény összeállításának időpontjában Magyarországon forgalomban lévő kortikoszteroid tartalmú készítmények

dő terület érzékenységének megfelelően ajánlott megválasztani.

Kalcineurin inhibitorok

A kalcineurin inhibitorok (tacrolimus, pimecrolimus) az atópiás dermatitis kezelésére kifejlesztett készítmények. A sejtekben a kalciumdependens foszfatáz és a kalcineurin gátlása által szelektíven blokkolják a T-sejtekben a proinflammatorikus citokinek (pl. TNF-alfa) szintézisét. Ezek a citokinek a psoriasis patogenezisében is fontos szerepet játszanak. Az első vizsgálatok psoriasis vulgarisban 1998-ban történtek. A készítmények azonban csak okklúzióban voltak hatékonyak, okklúzió nélkül alacsony hatékonyságot mutattak.

További vizsgálatok viszont hatékonynak mutatták a helyileg alkalmazott kalcineurin inhibitorokat az arc, intertriginosus területek és az anogenitalis régió kezelésére. A pimecrolimus (Elidel® 1%-os krém) és a tacrolimus (Protopic® 0,03% és 0,1%-os kenőcs) Magyarországon atópiás dermatitis indikációban van törzskönyvezve, nem jóváhagyott psoriasis vulgaris indikációban. A készítmények hatásereőssége kb. a II. osztályú kortikoszteroidokéhoz hasonló. Előnyük a lokális szteroidokkal szemben, hogy alkalmazásuk során bőr-atrófia nem lép fel. Állatkísérletes modellekben kalcineurin inhibitorok és az UV fény együttes alkalmazása epithelialis tumorok fokozott kialakulásához vezetett. Bár ez a jelenség emberi alkalmazás során még nem volt megfigyelhető, a készítmények UVB v. PUVA kezeléssel történő kombinációja nem ajánlott.

Ditranol

A psoriasis helyi kezelésének klasszikus szere a ditranol (1,8-dihidroxi-9-antron, antralin, cignolin), melynek szerepe a kozmetikailag tolerálhatóbb kezelések megjelenése óta csökkent. Galewski és Unna 1916-ban mutatta be psoriasis kezelésére, és a 80-as évekig előszeretettel és kiterjedten alkalmazták.

A ditranol pontos hatásmechanizmusa a mai napig sem tisztázott. In vitro és in vivo is képes gátolni a sejtproliferációt. Gátolja a neutrofil granulocytákat és a monocytákat, ill. azok migrációját. Csökkenti a T-lymphocyták proliferációját és a proinflammatorikus citokinek termelődését. Ezenfelül normalizálja a keratinocytá differenciációt, ill. gátolja azok proliferációját azáltal, hogy csökkenti többek között az EGF-R (epidermal growth factor receptor) kifejeződését, és blokkolja annak működését. A helyileg alkalmazott ditranol nem mutatható ki a vérben szignifikáns mennyiségben. Erősen lipofil tulajdonsága révén gyorsan a bőrben lévő sejtekhez kötődik. A fő hatásmechanizmusért a szabadgyök-képződés és ezáltal a DNS-szintézis, intracelluláris enzimek és a mitokondriumok gátlása a felelős.

A psoriasis kezelésében leginkább fekvőbeteg ellátás keretén belül javasolt alkalmazni. A kezelés nagyon biztonságos. Habár bőrirritáció, égő érzés, erythema és átmeneti barna elszíneződés kialakulhat, szisztémás mellékhatások nem fordulnak elő.

A hazánkban is elterjedtebb ún. „short-contact” módszer során a beteg 0,1–1%-os ditranol kenőcsöt használ a psoriasisos bőrre, majd 10 perc elteltével meleg vízzel lemossa. A későbbiekben, amennyiben kifejezett gyulladás nem észlelhető, a behatási idő 30 percig növelhető, vagy a koncentráció emelhető. Amennyiben túlzott bőrirritáció lép fel, javasolt a behatási idő vagy a koncentráció csökkentése.

A visszafejlődő plakkok területén gyakori az átmeneti hiperpigmentáció. Az arc és a szemek környékének kezelését kerülni kell. Kiemelt óvatossággal alkalmazandó az intertriginosus területeken (hónalj, lágyékhajlat, emlők alatti te-

rület). A szer használata során gyakori a bőr, szőrzet, körmök és a ruházat barnás elszíneződése. A ditranol kezelés jól kombinálható fényterápiával, lokális szteroid- és D-vitamin analóg kezelésekkel.

Helyi retinoidok

A psoriasis helyi kezelésében használt egyetlen helyi retinoid a tazarotén, egy potens, 3. generációs retinoid származék. 0,05%-os és 0,1%-os gél formájában alkalmazzák. Magyarországon nincs forgalomban.

Kátrányszármazékok

A kőszénkátrány a kőszén lepárlási terméke, közel 400 komponens keveréke alkotja. A kátrányszármazékok már több mint száz éve használatosak a psoriasis és ennél is régebben egyéb bőrbetegségek kezelésében mint antiszeptikus és viszketés elleni szerek. Helyenként még mindig fellelhetőek olyan készítmények, melyek e hatóanyagot tartalmazzák. Az International Agency for Research on Cancer a kátrányszármazékokat rákkeltő anyagként tartja számon, emiatt forgalmazásuk nem megengedett. Ebből adódóan a kátrányszármazékok alkalmazása psoriasisban nem javasolt.

IRODALOM

- A közlemény a Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma által kiadott „Bizonyítékokon alapuló irányelvek a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez” című szakmai irányelv rövidített változata. Bizonyítékokon alapuló irányelvek a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez / Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma. pp. 93-109. In: Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. 2011, p. 109.

Érkezett: 2018. 06. 28.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 05.

A psoriasis hagyományos szisztémás kezelése

Traditional systemic treatment of psoriasis

HOLLÓ PÉTER DR., SÁRDY MIKLÓS DR.
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt időszakban a psoriasis immunopathogenesisének részletes megismerése alapjaiban változtatta meg a psoriasisról alkotott elképzeléseinket és számos új kezelést eredményezett. A biológiai terápia korában ugyanakkor reneszánszukat élék a hagyományos szisztémás gyógyszerek is, melyekkel kapcsolatban szintén sok új ismeretet szereztünk az utóbbi időben. Mindezek a kezelési sémákban elfoglalt helyüknek az újra gondolásához vezettek, melynek révén mára a középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek komplex kezelése még jobb eredménnyel és kevesebb nem várt szövődéssel végezhető.

A közleményben a szerzők összefoglalják a psoriasis hagyományos szisztémás szerekekkel való kezelésének elméleti és klinikai alapjait a modern szemlélet tükrében.

Kulcsszavak:

**psoriasis –hagyományos szisztémás kezelés
– methotrexat, cyclosporin – acitretin
– apremilast– fumársav**

SUMMARY

Detailed new data on the immunopathogenesis of psoriasis changed our view on the disease and resulted in new treatment possibilities. Lot of new knowledge was gained about traditional antipsoriatic drugs as well, which also have an increased importance in the era of biologicals. Reappraisal of treatment guidelines of moderate to severe psoriasis led to increased efficacy and less adverse events in the treatment.

Authors summarize the latest approaches of traditional psoriatic systemic drugs.

Key words:

**psoriasis – traditional systemic drugs
– methotrexat – cyclosporin – acitretin
– apremilast – fumaric acid**

A psoriasis modern kezelésének általános szempontjai

A psoriasis kezelésére választandó stratégiát alapvetően a bőrtünetek kiterjedtsége, azok lokalizációja és jellege, illetve az ízületi érintettség, az arthropathia kiterjedése, típusa és súlyossága határozza meg. Ezen elsődleges kritériumok mellett azonban számos további szempontot is figyelembe kell vennünk: a beteg neme és életkora, általános egészségi állapota, kísérő betegségei és rendszeresen szedett gyógyszerei, életminőség elvárásai, pszichés státusza, korábbi kezeléseinek eredményessége, életmódja, tervezett gyermekvállalás.

A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. Ennek során figyelembe kell venni a lehetséges szövődmények, első

sorban a súlyos, irreverzibilis ízületi deformitások kialakulásának megelőzését is. Mindezek alapján a bőrtünetek közepesúlyos-súlyos kiterjedése esetén vagy súlyos arthritis psoriaticával szövődött esetekben a hatásos szisztémás kezelés mielőbbi elkezdése indokolt (1,2).

Ennek első választandó szere a hazai finanszírozási protokoll alapján valamely hagyományos szisztémás antipsoriaticus szer. Ezek közül is elsőként választandó a methotrexat, további lehetőség a cyclosporin, esetleg az acitretin. Fumársav idehaza nem elérhető, de Németországban igen elérhető, hazai páciensek is hozzájuthatnak. Ezen szerek hatástalanága vagy kontraindikációja esetén váltunk biológiai válaszmódosító szerekre. Egyes jól körülírt esetekben biológiai és hagyományos antipsoriaticus szisztémás szer együtt adására is sor kerülhet. Már idehaza is elérhető korlátozott formában az apremilast is (3,4).

Levelező szerző: Holló Péter dr.
e-mail: hollo.peter@med.semmelweis-univ.hu

A hagyományos szisztémás kezelés szereit

Methotrexat

A methotrexat (MTX) hatásos hosszú távú kezelési alternatívát jelent mind bőrtünetek, mind ízületi érintettség esetén középsúlyos és súlyos psoriasisban. A kezelés hatása viszonylag lassabban, 8-12 hét alatt épül fel. 16 hetes MTX kezelés után a betegek 60-75%-ánál tapasztaltak PASI50 választ. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy hosszú távú kezelésnél hatásossága tovább fokozódik. A monoterápiában való alkalmazás mellett a biológiai szerek elsőként választandó lehetséges (sőt, egyes betegségekben, így például rheumatoid arthritis infliximab kezelésének kötelezően alkalmazott) kiegészítő szere is. A biológiai szerekkel való kombinálást részben a potenciózó hatás miatt közvetlenül is kialakuló jobb terápiás eredmény, másrészt a monoklonális ellenanyag elleni antitestképződés gátlása is indokolja.

A kezelést többféle séma alapján kezdhetjük, alacsonyabb dózissal feltitálva, vagy magasabb kezdő dózissal, a maximális hatás elérése után csökkentve azt.

Fenntartó kezelésben a lehető legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazása (max. 25 mg/hét) javasolt. Szájon át vagy szubkután injekció formájában adható. Ez utóbbi biohasznosulása lényegesen jobb, a gastrointestinalis mellékhatások is lényegesen ritkábbak és túladagolása nem fordul elő, viszont a tableta rugalmasabban dozírozható és kényelmesebb. A methotrexat alkalmazásának legfőbb gátját a kontraindikációk és a lehetséges mellékhatások jelentik. Ezek közül a legfontosabbak a hepatotoxicitás, nephrotoxicitás, csontvelődepresszió, túl erős immunosuppresszió, interstitialis pneumonitis, orális és gastrointestinalis fekélyek, illetve az igen ritka, de annál súlyosabb allergiás reakciók.

Fogamzóképes korú nőknek csak hatékony fogamzásgátlás mellett adható, melyet a methotrexat kezelés felfüggesztését követően még legalább 6 hónapig folytatni kell. Ugyanez vonatkozik a kezelt férfiak partnereire is tekintettel a genotoxikus hatására. Emellett a spermatogenezisre kifejtett hatása révén a férfi nemzőképességet is károsan befolyásolhatja.

A biztonságosabb alkalmazhatóság érdekében szükséges a betegek gondos kiválasztása, felvilágosítása, szigorú ellenőrzése, és kiegészítő kezelésként folsav, vagy folinsav adása. A methotrexat rendelkezik a szisztémás kezelések közül a legalacsonyabb napi terápiás költséggel (5,6).

Retinoidok

Az acitretin hatásosságát számos tanulmány vizsgálta, eredményük igen változó. Az alacsony dózisu, monoterápiában alkalmazott acitretin kezelés hatásossága középsúlyos-súlyos psoriasisban nem kielégítő. Magasabb dózissal hatásossága javul, bár ezzel gyakran járnak együtt a bőrt és nyálkahártyát érintő mellékhatások. Az európai S3 szakmai előirat éppen ezért adását nem javasolja. Egyes betegcsoportokban ugyanakkor megpróbálható: Például súlyos tenyéri-talpi érintettség esetén hatása előnyös lehet. Egyidejű ízületi érintettség esetén az arthritisre is ható egyéb szerek preferálandók.

Fogamzóképes korú nőknél teratogén hatása miatt a kezelés befejezését követően még három évig kötelező a fogamzásgátlás, mely kontraindikálja náluk az acitretin al-

kalmazását. Fényterápiával való kombinálhatósága a retinoid kezelés előnyeként értékelhető.

Ciclosporin

Számos tanulmány alapján psoriasis vulgaris kezelésében a ciclosporin bizonyítottan hatásos. Adása ajánlott egyidejű ízületi érintettség fennállása esetén ha a methotrexat hatástalan vagy kontraindikált.

A ciclosporin elsősorban indukciós kezelésben alkalmazható. Maximum két évig adható hosszú távú kezelésként, de a ma elfogadott sémák legtöbbször fél éves kezelést alkalmaz. Alkalmazását leggyakrabban fokozódó toxicitás vagy a hatásfok csökkenése miatt kell megszakítani. A lehetséges mellékhatások, mint a nephrotoxicitás és vérnyomás emelkedés, illetve a malignomák kialakulásának lehetősége miatt, a kockázat-haszon tényezők gondos és individuális mérlegelése szükséges. Alkalmazásánál problémát jelenthet, hogy számos gyógyszerrel kölcsönhatás alakulhat ki.

Adása fogamzóképes korú, akár a közeli jövőben terhességet tervező nőknél, illetve májkárosodásban szenvedő betegeknél jön szóba leginkább, mert se nem teratogén, se nem hepatotoxikus.

Leflunomid

Magyarországon nemrégiben megjelent szer, emiatt említése feltétlenül indokolt. A dihydroorotate dehydrogenase enzim gátlása révén a primidin szintézist csökkenti. Indikációja az arthritis psoriatica, tanulmányok eredményei alapján azonban a bőrtünetekre is előnyös hatást fejthet ki. Tekintettel arra, hogy a reumatológiai gyakorlatban széles körben alkalmazzák, ismerete fontos. Biológiai kezelés esetén perzisztáló bőrtünetekre jó hatással lehet kombinációban.

Fumársav-észterek

1994. óta van Fumaderm® néven forgalomban Németországban. A súlyos, terápiaerezisztens psoriasis kezelésére engedélyezett készítmény négyféle fumársav-észter keverékből áll. A gyümölcssavak közé tartozó fumársav mind növényekben, mind az emberi szervezetben fiziológiásan is előfordul, a citromsavciklus egyik metabolitja. Élelmiszerekben ízfokozóként használják, de felszívódása az észter származékokkal szemben nagyon rossz, így farmakológiai jelentősége nincs. Hatása feltehetően a T- és B-sejtek, továbbá a keratinocyták osztódásának gátlásán alapul. A gyógyszer vitatott helyzetét jelzi, hogy semmilyen más országban nem került forgalomba, aminek oka nem a hatás hiánya, hanem a mintegy 60%-ban kialakuló gastrointestinalis mellékhatások (főleg hányinger, hasmenés, hasi görcsök), melyek alkalmazását korlátozzák. Esetenként hepato- és/vagy nephrotoxicus is lehet. E mellékhatások miatt nagyon alacsony dózisban kell kezdeni („Fumaderm initial®”), s lassan emelni. Ha a mellékhatások nem tolerálhatók, akkor váltani kell más szerre. Viszont a kezelt betegek mintegy harmadában érdemi mellékhatások nélkül jó terápiás eredmény érhető el (7).

Apremilast

Az apremilast egy szájon át szedhető foszfodiészteráz-4 gátló, mely az intracelluláris cAMP-szint emelésével a

TNF -szekréciót gátolja. Indikációja psoriasisban és psoriasis arthritisben nagyon hasonlít a biológiai készítményekéhez, azaz csak más, nem-biológiai terápiás lehetőségek kimerülése esetén indikált. Mellékhatásai nagyon ritkák és elhanyagolhatóak, főleg gastrointestinalis intolerancia és felső légúti infekciók fordulnak elő. Mivel azonban hepato- vagy nephrotoxikus hatása nincs, akár polymorbid betegeknek is adható. Sajnos csak a betegek harmadában-negyedében érhető el elfogadható mértékű javulás, azonban ha a javulással a beteg elégedett, akkor ez a gyógyszer adható a mellékhatások legkisebb esélyével és súlyosságával valamennyi szisztémás szer közül, továbbá jóval biztonságosabb és olcsóbb a biológiai terápiáknál. Magyarországon jelenleg még csak korlátozottan elérhető (8).

IRODALOM

1. *Lebwohl M.*: Psoriasis *Lancet* (2003) *361*, 1197-204.
2. *Kimball A. B.*: National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*, (2008) *58*, 1031-42.
3. *Pathirana D., Ormerod A. D., Saiaq P. és mtsai.*: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) *Oct;23 Suppl 2*, 1-70.
4. *Nast A., Amelunxen L., Augustin M. és mtsai.*: S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2018 May) *16(5)*, 645-669. doi: 10.1111/ddg.13516.
5. *Zurita C., Pérez G. M., Fernández H. C. P. és mtsai.*: Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *J Dermatolog Treat.* (2017 Aug) *28(5)*, 401-405. doi: 10.1080/09546634.2016.1273469. Epub 2017 Jan 9.
6. *Raaby L., Zachariae C., Østensen M. és mtsai.*: Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol.* (2017 Apr 6) *97(4)*, 426-432. doi: 10.2340/00015555-2599
7. *Dickel H., Bruckner T., Altmeyer P.*: Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study. *JEADV* (2018) *Apr 28*. doi: 10.1111/jdv.15019. [Epub ahead of print]
8. *Reich K., Gooderham M., Green L. és mtsai.*: The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52 week results from fase IIIb, randomized placebo-controlled trial (LIBERATE) *JEADV* (2017) *Mar; 31(3)*, 507-17 doi:10.1111/jdv 14015

Érkezett: 2018. 07. 02.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.

A psoriasis kezelésében alkalmazott biológiai terápiák

Biologic therapy in the treatment of psoriasis

WIKONKÁL NORBERT DR.

Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A közleményben a psoriasis kezelésében a 2000-es évektől a mai napig elérhető és a jövőben vélhetően befogadásra kerülő készítményeket tekintjük át, gyakorlatias megközelítésben. Célunk, hogy a praxisban dolgozó kollégák mind szélesebb köre ismerje meg a pikkelysömör kezelésében elért jelentős haladást, ismertessük az újabb irányokat és essék szó a kezelés során már több mint egy évtizedes tapasztalatról a mellékhatások tekintetében.

Kulcsszavak:

psoriasis – biológiai terápia – anti-TNFalfa – interleukin-12/23 – interleukin-17 – interleukin 23 – összefoglaló

SUMMARY

In this article we review the biologics that are available today or may enter the market in the very near future. Our aim is to provide an overview to all practicing dermatologists with special emphasis on the progress on this field and to summarize the experience we gained over the past 13 years.

Key words:

psoriasis – biologics – anti-TNFalpha – interleukin-12/23 – interleukin-17 – interleukin 23 – review

A bőrgyógyászat hihetetlen dinamikájú fejlődést mutatott és mutat jelenleg is az elmúlt 2-3 évtizedben. A gyulladásoz kórképek közül kijelenthető, hogy psoriasis kezelése változott a legnagyobb mértékben. Ehhez az kellett, hogy az alaputatásban a betegség patomechanizmusának jobb megértése következzen be, ami aztán új terápiás megközelítéseket hoz, végeredményben a pácienseink korábbinál sikeresebb kezeléséhez vezet.

A psoriasis, a pikkelysömör epidemiológiájáról, klinikumáról ezen tematikus szám egyéb cikkei részletes információkat tartalmaznak, utalok ezekre. A psoriasis az esetek 25-30 százalékában ízületi gyulladással, arthritis psoriatica-val is jár. A psoriasis eredményes kezeléséhez elengedhetetlen volt a folyamat megértése. A morfológiai megfigyelések már viszonylag korán igazolták, hogy a betegségben a fő pathogenetikai komponens az extrém módon felgyorsult sejtosztódási folyamat a hámsejtek inadekvát differenciációjával. A psoriasisban a hámsejtek szembetűnő zavara hátterében azonban nagyon sokáig nem volt ismert a kiváltó ok. Az 1980-as évektől alakult ki, majd vált mind szélesebb körben elfogadottá az a koncepció, hogy a bőr maga is immunszerv, a bőrnek felismerték immunológiai aktivitását, a keratinociták citokin termelését és a rajtuk lévő receptorok jelenlétét (1).

Mára elfogadottá vált, hogy a psoriasisban a keratinociták extrém gyorsaságú megújulása olyan gyulladásoz sejt- és citokin hatások eredménye, amelyek a hámsejtek és az immunsejtek kóros együttműködésének eredményeképpen áll elő. Ennek megfelelően a psoriasisra nem pusztán bőrbetegségként tekintünk többé, hanem egy olyan kórképre, ami egy komplex immunregulációs zavar fennállása esetén jön létre.

Az immunszuppresszív készítmények hatékonysága a terápiában szintén igazolja ezt az új szemléletet. Emellett annak a komplex immunológiai működészavarnak a hámsejtek mellett belszervi aspektusai is lehetnek, ezek a psoriasis comorbiditásaiként manifesztálódnak (2).

Ha a pikkelysömör kezelésének történet áttekintjük, akkor szembesülünk vele, hogy mekkora haladást sikerült elérni a XXI-ik századra. Az orvostudomány hőskorában a napfény áldásos hatása volt az elsődleges gyógyító tényező, gyakran kiegészítve egyéb, a természetben fellelhető gyógymódokkal, mint a Holt-tenger magas sótartalmú vize, iszapja, vagy a kátrány.

Az 1920-as évektől került bevezetésre a kátrány és UVB sugárzás kombinációjából álló Göckerman kezelés, majd az '50-es évektől a szteroidok gyógyászatban való elterjedésével kezdődött a lokális szteroidok mai napig is jellemző meg-

határozó szerepe. A szisztémás kezelésben a '50-es évektől a methotrexat majd az 1970-es évektől a PUVA kezelés jelentett részleges áttörést a kezelésben(3). Az 1980-as, 90-es években váltak elterjedté a retinoidok, a lokálisan alkalmazott D-vitamin analógok és cyclosporin A (4, 5). A 2000-es években indult a biológiai terápiás éra a bőrgyógyászatban, amely alapjaiban változtatta meg a kezeléssel alkotott elképzeléseinket (6).

A biológiai terápia lényege, hogy kezelésünkkel egy ismert pathogenetikai útvonal egy konkrét elemére hatunk, annak szelektív blokkolásával. 1998-1999-ben került a piacra az Egyesült Államokban két termék, az etanercept és az infliximab, amelyek a TNF-alfa blokkolásán keresztül érnek el korábban elképzelhetetlen javulást reumatológiai, gastroenterológiai kórképekben és a psoriasisban. Mára számos ilyen módon működő készítmény érhető el, amelyeknek közös vonása, hogy valamilyen módon „kihalásszák” a keringésből a betegség kialakulásában kiemelt szereppel bíró kóros pathogenetikai tényezőt. Ennek több megközelítése létezik: léteznek a célmolekula ellen termeltetett monoklonális ellenanyagok, ill. gyógyszerként bejuttatott receptor fehérjék, illetve egy kis molekula is célzottan gátolja a gyulladást, amely hatások eredménye a patológiás citokin kaszkád megtörése, a kóros gyulladási reakciók megfékezése

A Tumor Nekrózis Faktor (TNF) alfa leírása 1975-ben történt, mint a neve is mutatja, első körben fibrosarcoma sejtek makrofágok általi elpusztításában játszott szerepét írták le. Mára ismert, hogy a TNF komplex szerepet játszik az immunsejtek regulációjában. A TNF képes apoptózis indukciójára, gyulladási folyamatokban játszik szerepet, tumorok keletkezését gátolja, és antivirális hatással is bír(7).

A TNF-alfa gátlók sikerein felbuzdulva a psoriasis kutatása és újabb terápiás célpontok azonosítása lendületesen haladt előre. Ennek kapcsán került felismerésre az interleukin 12/23 útvonal, azon belül is a két citokin közös alegysége a p40 fehérje. Ebből vált egy újabb fontos terápiás target a psoriasis kezelésében. Ezt a fehérjét mint az interleukin 12 béta alegységét írták le, a heterodimer másik eleme a 35 kD-os IL12A. Csak az IL-12 felfedezése után ismerték fel, hogy ha az IL12B-hez egy p19 alegység csatlakozik, akkor egy heterodimerként az interleukin 23-at alkotja.

Az IL-12 és IL-23 heterodimer citokineket az aktivált antigén prezentáló sejtek, mint pl. a makrofágok és a dendritikus sejtek termelik, amely mellett az IL-12 és IL-23 a natural killer (NK)-sejt aktiválásához, valamint a CD4+T-sejt differenciálódásához és aktiválásához hozzájárulva játszik szerepet az immunműködésben. Az IL-12 és IL-23 rendellenes szabályozása a psoriasisban fontos patogenetikai tényező. A Th17 sejtek, és az általuk termelt IL-17 blokkolásának a hatékonysága az elmúlt néhány évben vált ismertté (8). A fejlődés következő elemeként az is világossá vált, hogy ha nem a p40 alegységet, hanem csak az IL23-at blokkoljuk, akkor egy még hatékonyabb kezelési eszközhöz jutunk, amely a klinikai vizsgálatokban is megállta a helyét (9).

A biológiai terápia elindítása a magyarországi gyakorlatban a hagyományos antipszoriátikus kezelések kudarca után válik szükségessé (10). A bőrstátuszról a PASI érték ad objektív képet, ez a tünetek kiterjedése mellett a plakkok gyulladt vol-

tát (erythema), beszűrtségét (infiltráció), és hámló jellegét számszerűen adja meg. A PASI meghatározása azért is kiemelt jelentőségű, mivel ezzel követhető a terápia eredményessége (11). Biológiai terápia itthon csak 15-ös PASI érték felett jön szóba.

A beteg a bőrgyógyászati életminőség kérdőív kitöltésével számol be a betegségének a mindennapokra gyakorolt kedvezőtlen hatásairól, a kérdéssor maximális értéke 30; 10 és afeletti érték már komoly terhet jelentő folyamatot jelez, amely szintén a biológiai terápia feltétele (12).

A páciens kivizsgálásának részletesnek kell lennie a kezelést kontraindikáló állapotok kizárására, tehát terhességi teszt, teljes vérkép, vizelet, elektrolitok, májfunkciós értékek, antinukleáris antitestek (ANA, anti-DNS), HBV, HCV, RPR és HIV szerológiai vizsgálatok szükségessé válnak.

A látens TBC fellobbanása a biológiai terápiák egyik legrettegettebb szövődésének, ennek kizárására mellkas Rtg, tuberculin teszt, szükség esetén tüdőgyógyász konzílium szükséges. A hagyományos PPD bőrteszt mellett mára az interferon alapú TBC diagnosztika terjedt el rutinszerű használatra.

A pikkelysömör kezelése ma már Európa-szerte egységes terápiás elvek alapján történik. A középsúlyos-súlyos psoriasisban elsőként nyúlunk szisztémás terápiához, ill. alkalmazunk fototerápiát. Sajnálatos módon ezek nem minden esetben vezetnek a tünetek elmúlásához, ilyenkor a hatályos irányelvek szerint a biológiai terápia alkalmazása válik szükségessé (13).

A kezelésben ma három originális TNF α támadáspontú készítmény használatos, amelyek közül mindnek már biohasonló változata is létezik a világban, Magyarországon egyelőre az infliximab biohasonló készítmény került korábban finanszírozásra.

Etanercept (Enbrel)

A világban 1998. novembere óta áll reumatológiai indikációban rendelkezésre, majd 2004-től plakk psoriasisban is elérhető biológiai terápiás szer (14). Az etanercept a rekombináns humán TNF-receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG Fc részéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF α -hoz és limfotoxin-hoz (TNF β) egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. Kötődik és inaktíválja a szolubilis TNF α trimer formáját, kevésbé hat a szolubilis monomer formára és a membránhoz kötött formára. A TNF α kötése reverzibilis, ami az esetleges infekciók és kezelés alatt végzett beavatkozások számára előnyös lehet.

Az etanercept első volt a biológiai terápiás szerek között, amelyet gyermekbőrgyógyászati indikációban 8 éves kortól már alkalmazhatónak törzskönyvezték.

Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima)

1999 óta alkalmazható reumatoid arthritisben, majd 2005-től plakk psoriasisban az infliximab, amely egy TNF- α elleni monoklonális egér-humán kiméra antitest. Az antitest kötődik a TNF- α transzmembrán, a szolubilis monomer és trimer formákhoz is, a kötődés irreverzibilis. Az infliximab hatékonysága az esetek egy részében az alkalmazás során csökken, ill. elvész, amelynek oka a neutralizáló antitestek meg-

jelenése. Ennek kockázata csökkenthető a jelenlegi ismeretek szerint metotrexat alacsony dóziszú, heti 5mg-os folyamatos adagolása mellett.

Néhány éve megjelent az infliximab biohasonló készítménye is a piacon, több gyártó által is előállítva és forgalmazva Remsima és Inflectra neveken. Korábban a NEAK, illetve a jogelődje, az OEP új páciensek számára az Inflectra készítmény beállítását engedélyezte, majd jelenleg ismételtén a Remicade az a készítmény, amit új betegeknek kezdeni lehet, sőt a korábban Inflectraval kezelt páciensek is a Remicade terápiát kapják. Az elmúlt évek tapasztalata azt mutatja, hogy a biohasonló készítmények között az egymás közötti felcserélhetőség nem okozott érzékelhető problémákat a gyakorlati alkalmazás során (13).

Adalimumab (Humira)

2002-ben kapott FDA regisztrációt reumatoid arthritisben, majd 2008-ban vált plakk psoriasisban is jóváhagyottá a harmadik TNF támadáspontú biológiai terápiás szer. Az adalimumab tisztán humán monoklonális TNF α ellenes IgG1 osztályú ellenanyag. Az infliximabhoz hasonlóan specifikus és magas affinitású, három molekulája 3 TNF molekulát kötve stabil komplexet képez, amely kötődés irreverzibilis. Ennek a készítménynek a legszélesebb az indikációs köre, nem csak plakk psoriasisban, arthritis psoriaticában, de egy sor reumatológiai és egyéb gyulladási kórképben is rendelkezik indikációval (13).

Certolizumab pegol (Cimzia)

A certolizumab pegol egy polietilén-glikollal konjugált TNF α elleni rekombináns, humanizált antitest Fab' fragmentum. 2009 óta használják Európában reumatoid arthritis kezelésére, majd 2018 áprilisában került EMA elfogadásra psoriasis indikációban. Arthritis psoriaticában metotrexattal kombinálva adható.

Ustekinumab (Stelara)

Az EMEA által 2008. novemberben lett jóváhagyva az első interleukin 12/23 támadáspontú szer, amelynek első indikációja a plakk psoriasis kezelése lett. 2013-tól az arthritis psoriatica is bekerült az indikációs körbe, jelenleg azonban a hazai finanszírozási gyakorlatban dominálón a plakk psoriasisban bőrgyógyászati kezelésben alkalmazzuk.

Ez egy interleukin 12 és 23 (IL-12 és IL-23) ellenes monoklonális antitest, amely ezen citokinek p40 fehérje-alegységéhez kötődik, gátolva a IL-12R β 1 receptorhoz kötődésüket, ezzel a nem differenciált T sejtek Th1 and Th17 irányú differenciációját akadályozza (13).

Secukinumab (Cosentyx)

A biológiai terápia egyik legújabb terápiás célpontja az IL-17 blokkád, amelyben jelenleg két készítmény is európai licensszel bír (8). Az IL-17A ellenes IgG1 humán monoklonális antitest a secukinumab 2015 januárjában került Európában jóváhagyásra plakk psoriasis indikációban. Azóta már az arthritis psoriatica is felkerült az indikációs listára. Különlegessége, hogy ez volt az első biológikum, amely első vonalbeli szerként került jóváhagyásra, tehát, ha a finanszí-

rozó ezt elfogadja, akkor minden egyéb konvencionális szisztémás kezelés előtt adható (15).

Ixekizumab (Taltz)

A legfrissebb termék a terápiás palettán a 2016 áprilisában európai jóváhagyásra került ixekizumab. Ennek támadáspontja is az IL-17A, de annyiban más mint a secukinumab, hogy itt humanizált IgG4 típusú monoklonális antitestről van szó. Mindkét IL-17 blokkoló szer esetén elmondható, hogy a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményei alapján ezek hatékonysága felülmúlja a TNF blokkolókat, a PASI75 helyett ma már reális cél a betegek 70%-ánál a PASI90 elérése (16).

Brodalumab (Kyntheum)

A brodalumab a secukinumabhoz és az ixekizumabhoz hasonlóan IL-17 blokkoló szer, azonban az nem az IL-17-hez, hanem az IL-17 receptorhoz kötődve gátolja ezt az útvonalat. 2017 februárjától engedélyezte az FDA plakk típusú psoriasis kezelésére, majd 2017 júliusától került európai jóváhagyásra. Az eddigi klinikai vizsgálati adatok alapján kiemelhető a szer biztonságossága, bár a beteg depressziós hajlama szoros követést igényel (17).

Bimekizumab

A bimekizumab egy újabb IL-17 gátló, amely azonban nemcsak az IL-17A, hanem az IL-17F alegységet is gátolja, így hatékonyabb szer lehet, mint a korábbi IL-17 gátlók. Jelenleg fázis 3 klinikai vizsgálatok zajlanak a bimekizumab hatékonyságának értékelésére plakk típusú psoriasis esetén. Preklinikai vizsgálatok alapján az IL-17F-nek jelentős szerepe van az arthritis psoriatica kialakulásában is, így a jelenlegi klinikai vizsgálatok ezt a hatást is vizsgálják (18).

IL-23 blokkolók

Guselkumab az IL-23 p19 alegységét blokkolja, 2017 végén került európai jóváhagyásra. A hatékonysága az ustekinumabbal összevetve lényegesen magasabb, a betegek 73%-a elérte a PASI 90-es értéket (9). A tildrakizumab egy másik IL-23 p19 gátló szer, mely egyelőre csak FDA jóváhagyással rendelkezik. Hatásossága a guselkumabéval összevethető. A risankizumab ugyanezen a támadásponton hat. Ez a szer egyelőre fázis 3 klinikai vizsgálatok alatt áll. Így látható, hogy az utóbbi években az IL-23 p19 gátló szerek a psoriasis biológiai terápiájának egy új irányát képezik, és igen hatékonyan alkalmazhatók (19).

Apremilast

Bár nem szoros értelemben vett biológiai terápiás készítmény, ez a tableta a foszfodiészteráz 4 enzim gátlásán alapul, így a TNF-alfa spontán felszabadulását gátolja a gyulladási sejtek, főleg a szinoviális sejtekből. A gyógyszer hatékonysága valamelyest elmarad az injektábilis készítmények PASI75-ös válaszáétól, de a biztonságossági profilja kiemelkedő, a páciens kezelésénél laborvizsgálatok sem szükségesek (15).

Összegezve, a biológiai terápia egy nagyon hatékony és

biztonságosan alkalmazható kezelés a psoriasis ellátásában, amely nagyon imponáló sikereket eredményez a pácienseknek és a kezelőorvosainak is. Ehhez a kezeléshez több évtizednyi kutatómunka gyakorlatba való átültetése vezetett. Ezen készítmények fejlesztése jól illusztrálja az alap kutatás és az alkalmazott klinikai gyakorlat közötti mind szabadabb átjárhatóságot. A jövő a pikkelysömörrel élők számára számos új készítmény tartogat még, nincsen már messze az az idő, hogy a páciensek csaknem mindegyike tünetmentessé váljon és nagyon jó életminőségben élje le az életét.

IRODALOM

1. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J.: Psoriasis. *N Engl J Med.* (2009) 361(5), 496-509.
2. Paul C., Ortonne J. P.: Use of conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25, Suppl 2:1.
3. Honigsmann H.: Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* (2001) 26(4), 343-50.
4. Ellis C. N., Fradin M. S., Messana J. M. és mtsai.: Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* (1991) 324(5), 277-84.
5. Heydendael V. M., Spuls P. I., Opmeer B. C. és mtsai.: Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* (2003) 349(7), 658-65.
6. Boyman O., Hefti H. P., Conrad C. és mtsai.: Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med.* (2004) 199(5), 731-6.
7. Lowes M. A., Suarez-Farinas M., Krueger J. G.: Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* (2014) 32, 227-55.
8. Hu Y., Shen F., Crellin N. K.: The IL-17 pathway as a major therapeutic target in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* (2011) 1217, 60-76.
9. Nakamura M., Lee K., Jeon C. és mtsai.: Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatology and therapy.* (2017) 7(3), 281-92.
10. Murphy G., Reich K.: In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25, 4.3-8.
11. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. és mtsai.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* (2011) 303(1), 1-10.
12. Finlay A. Y., Khan G. K.: Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* (1994) 19(3), 210-6.
13. Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. és mtsai.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* (2009) 23, 2:1-70.
14. Tying S., Gottlieb A., Papp K. és mtsai.: Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* (2006) 367(9504), 29-35.
15. Nast A., Spuls P. I., van der Kraaij G. és mtsai.: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* (2017) 31(12), 1951-63.
16. Syed Y. Y.: Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *American journal of clinical dermatology.* (2017) 18(1), 147-58.
17. Farahnik B., Beroukhim K., Abrouk M. és mtsai.: Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatology and therapy.* (2016) 6(2), 111-24.
18. Glatz S., Helmer E., Haier B. és mtsai.: First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. *British journal of clinical pharmacology.* (2017) 83(5), 991-1001.
19. Papp K. A., Blauvelt A., Bukhalo M. és mtsai.: Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine.* (2017) 376(16), 1551-60.

Érkezett: 2018. 07. 16.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 18.

A pikkelysömör fototerápiája

Phototherapy of psoriasis

BALTÁS ESZTER DR., KEMÉNY LAJOS DR.
Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elektromágneses sugárzások közé tartozó ultraibolya (UV) fény jótékony hatása és terápiás alkalmazása már az ókorban ismert volt. Közel egy évszázada alkalmazzuk pikkelysömör kezelésében. A fényterápia evolúciója során a betegség kezelésében a legoptimálisabb hullámhossz tartománynak az UVB bizonyult, melynek egyre szűkebb spektrumát használjuk maximalizálva a fény terápiás hatását, ugyanakkor csökkentve a nem kívánt intenzív erythemát. Az elmúlt húsz év legnagyobb áttörése a fototerápiában a monokromatikus UVB fényt emittáló célzott fototerápiás eszközök megjelenése volt. Ezzel párhuzamosan a fotokemoterápia egyre ritkábban került alkalmazásra a karcinogenezis fokozott rizikója miatt. A fényterápia egyszerűen kivitelezhető, hatékony kezelési módszer psoriasisban és a betegek számára nem jelent nagy megterhelést. Megfelelő alkalmazásának ismerete a biológiai terápiák korában is fontos, specifikus bőrgyógyászati kompetencia.

Kulcsszavak:
fototerápia – UVB – PUVA – XeCl lézer

SUMMARY

Ultraviolet (UV) light is a form of electromagnetic radiation. The beneficial effect of UV light for various skin disorders has been known since antiquity. In the treatment of psoriasis, it has been used for nearly a century. During the evolution of phototherapy, UVB has been the optimum wavelength range for the treatment of psoriasis, the narrower spectrum of which is used to maximize the therapeutic effect, while reducing undesirable intense erythema. Major breakthrough in phototherapy over the last twenty years was the emergence of targeted phototherapy devices that emitted monochromatic UVB light. At the same time, photochemotherapy was used less, due to the increased risk of carcinogenesis. Phototherapy is an easy to use, effective treatment method for psoriasis and it is usually well tolerated. Knowledge on appropriate application of phototherapy is important, it is a specific dermatological competence, even in the age of biological therapies.

Key words:
phototherapy – UVB – PUVA – XeCl laser

A fényterápia evolúciójának fontosabb lépései

A napfény jótékony hatása bizonyos bőrbetegségben már az ókorban ismert volt. Az ultraibolya (UV) sugárzás hatékonyságát psoriasisban Alderson írta le először közel száz éve, 1923-ban. Mesterséges fényforrásból származó UV sugárzással először Niels Finsen kezelte lupus vulgarist 1903-ban, mely felfedezésért Nobel díjat kapott (1). A psoriasis mesterséges fényforrással történő kezelésének úttörője Goeckerman volt, aki 1925-ben kátrány és UVB kombinációját vezette be, mely évtizedeken keresztül a betegség egyik leggyakrabban alkalmazott kezelési módszere volt. Az 1950-es években Ingram a fototerápiát dithranol hozzáadásával egészítette ki (2).

Természetes fényérzékenyítő tartalmazó növényi kivonat és a napfény együttes hatása vitiligo kezelésében már az ókori Egyiptomban ismert volt. A modern orvostudományban a psoralent és az UV fényt 1948-ban vitiligo kezelésében alkalmazták először, majd a 8-methoxipsoralent (MOP) és az UVA sugárzás kombinációját 1974-ben fotokemoterápia néven vezették be psoriasis kezelésére (3, 4).

Az 1960-as években előrelépést jelentettek a fluoreszkáló csövek, majd igazi lendületet a bőrgyógyászati fototerápia első vonalban történő alkalmazásához a magas intenzitású UV sugárzók megjelenése adott (5).

Az 1980-as évek legfontosabb fényterápiás kutatásai Parrish and Jaenicke nevéhez fűződnek, akik munkásságuk során meghatározták a psoriasis kezelésében legoptimálisabb hullámhossz tartományt (6). Kezdetben a teljes UVB tarto-

Levelező szerző: Baltás Eszter dr.
e-mail: ebaltas@gmail.com

mányban (290-320 nm) emittáló szélessávú (broadband; BB) UVB fényforrásokat használták. Később psoriasisos betegek végzett hatásfüggvény-vizsgálatok kapcsán azt találták, hogy a 304 és 313 nm közötti tartományba eső, erythema dózisonál kisebb energiájú fénykezelés teljes tünetmentességet eredményez, míg a 290-300 nm-es fény a napégésre jellemző elváltozásokat okoz, terápiás hatás nélkül (6). Ezek a megfigyelések vezettek a keskenysávú (narrowband; NB) UVB fényforrások elterjedéséhez, melyek polichromatikus fényt bocsátanak ki, azonban emissziós spektrumukat döntően a 311-313 nm-es sugárzás alkotja. Mivel a keskenysávú UVB fényforrások (pl. Philips TL-01 fluoreszkáló lámpa) előnyösebbnek bizonyultak a kezelésben, ezért a legtöbb bőrgyógyászati rendelésben felváltották a szélessávú készülékeket (7).

A fotokemoterápia területén kevesebb újdonság jelent meg. A fényérzékenyítő anyag bejuttatásának módjára nemcsak orális, hanem lokális (krém, oldat) és fürdő formájában történő eljárásokat dolgoztak ki. Míg a lokális PUVA elsősorban a tenyéren és a talpon, illetve a hajas fejbőr (turbán PUVA) területén lévő, addig a fürdő PUVA a testszerte megjelenő psoriasisos bőrtünetek kezelésére alkalmas.

A UV fény számos biológiai hatást indukál psoriasisban, melyet befolyásol az alkalmazott fény hullámhossza. Legfontosabb az immunszuppresszív hatása. Csökkenti az antigént prezentáló Langerhans-sejtek mobilitását, gátolja a T-sejt aktivációt és apoptózist indukál az aktivált T-sejtekben. Gátolja az epidermális hyperproliferációt, illetve leírta antiangiogén hatását, mely szintén hozzájárulhat terápiás hatásához.

Új koncepció a fénykezelésben: a célzott UVB fototerápia

1996-ban a fényterápiában új koncepció jelent meg célzott fototerápia néven. A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán kifejlesztésre került egy lézer alapú fényterápiás készülék, mellyel a környező ép bőrterületet megkímélve lehetővé vált a psoriasisos léziók nagyenergiájú UVB fénnel történő besugárzása. A készülék működése xenonklorid (XeCl) excimer lézeren alapult, mely a teljes leadott energiát 308 nm-es hullámhosszon, vagyis a psoriasisban hatásos spektrum középső tartományában emittálja. Az elvégzett összehasonlító vizsgálat során a XeCl lézer psoriasisban hatásosabbnak bizonyult, mint a keskenysávú UVB fényterápia (8). A XeCl lézerrel a tünetmentesség eléréséhez szükséges kumulatív dózis és az alkalmazott kezelések száma egyaránt alacsonyabb volt, mint a keskenysávú UVB fényterápiánál. Mivel a különböző fototerápiás eljárások mellékhatásai a kumulatív UV dózis növelésével egyre kifejezettebbé válnak, nagy valószínűséggel az alacsonyabb kumulatív terápiás dózis mellett a karcinogén kockázat és a többi, UV-sugárzással összefüggő mellékhatás, így a bőr fénykárosodása is mérséklődik (9).

A XeCl lézerterápia keskenysávú UVB fénykezeléshez viszonyított kifejezettebb klinikai hatása valószínűleg az erőteljesebb apoptózist indukáló képességére vezethető vissza,

melyet laboratóriumi adatok is alátámasztanak: a XeCl lézer *in vitro* nagyobb mértékben fokozta a T-sejtek apoptózist, mint a keskenysávú UVB fény (10, 11). A tapasztalt különbségnek több magyarázata is lehetséges. Annak ellenére, hogy a keskenysávú UVB fényforrások energiájuk nagy részét a 311-313 nm-es tartományban adják le, emissziós spektrumuk tartalmaz ennél nagyobb hullámhosszú sugárzást is, amely a T-sejtekre csak kisebb mértékű citotoxikus hatást fejt ki. Ezen kívül a XeCl lézerrel a keskenysávú UVB fénynél jóval nagyobb energiájú fény állítható elő: a XeCl lézer esetében az energia leadása mindössze néhány nanoszekundum alatt megtörténik, míg a keskenysávú UVB fénykezelés több percet vesz igénybe.

A XeCl lézer megjelenését követő fejlesztések eredményeként bevezetésre került egy olyan, psoriasisban és egyéb, fényterápiára reagáló bőrbetegségekben alkalmazható kevésbé bonyolult kezelési eljárás, amelynél a célzott UVB terápia során nagyenergiájú excimer lámpa szolgál fényforrásként (12, 13). Ezen fényforrás 308 nm-es monochromatikus fényt bocsát ki és jól használható nagyobb bőrfelületek kezelésére.

Az excimer lézerrel és lámpával végzett lokális UVB kezelések eredményességét látva az orvostechikai ipar az eljárásban a bőrbetegségek kezelésének új lehetőségét ismerete fel, és olyan kevésbé költséges berendezésekkel jelent meg a piacon, melyek inkoherens nagyenergiájú keskenysávú UVB és/vagy UVA fényt képesek kis kiterjedésű célterületre juttatni. Ezen lámpákban a fény száloptikás vagy folyadékot tartalmazó flexibilis kábelen keresztül továbbítódik a ceruzához hasonló módon kézben tartható kezelőfejhez.

A bőrgyógyászati fényterápiában nagy áttörést jelentett a célzott UVB fényterápiás készülékek kifejlesztése. Ezen orvostechikai eszközök segítségével nagyenergiájú koherens (lézer) vagy inkoherens UVB fény juttatható a kezelni kívánt bőrterületre. A léziók célzott kezelése révén a környező ép bőrterületet nem éri az esetlegesen károsító sugárzás. Emellett a psoriasisos lézióknak megfelelően nagyobb – a minimális erythema dózis (MED) többszörösének megfelelő – UVB dózis alkalmazható, mint a környező ép bőrterületen, így gyorsabban érhető el a tünetmentesség. A célzott fototerápiával megvalósítható olyan testtájak – például a hajas fejbőr vagy a genitáliák – kezelése psoriasisban, melyek a hagyományos fluoreszkáló fényforrással rendelkező berendezésekkel nehezen érhetők el.

A fototerápia helye a pikkelysömör kezelésében: az európai S3 irányvonal

A pikkelysömör kezelésével kapcsolatosan több nemzeti (pl. német, francia, amerikai stb.) illetve nemzetközi kooperációban készült terápiás ajánlás létezik (14, 15). A European Dermatology Forum (EDF), a European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) és az International Psoriasis Council (IPC) 2009-ben megjelent közös irányelve magyar nyelvre is lefordításra került, illetve angol nyelvű legutóbbi, felújított változata 2015-ben jelent meg (16, 17). Az irányelv elkészítésekor összesen 187 fényterápiával tör-

tént vizsgálat (131 mono- és 56 kombinált terápia) eredményeit analizálták. A hatékonyságra vonatkozóan úgy konkludáltak, hogy fényterápiával 4-6 hét alatt a betegek kb. 75%-ánál legalább PASI 75 válasz érhető el (2. és 3. evidenciaszint) (16). A klinikai hatások 2 héten belül jelentkeznek, leggyakoribb nemkívánt hatás a túlzott expozíció miatt fellépő UV indukálta erythema. Az irányelv alapján figyelembe kell venni, hogy a magas kumulatív UV dózis karcinogén kockázattal jár, illetve a bőr idő előtti öregedéséhez vezethet (16).

Mindezek alapján a fényterápia indukciós terápiaként ajánlott középsúlyos-súlyos psoriasis vulgaris kezelésében. Első választás a keskenysávú UVB, míg a PUVA kezelés abban az esetben javasolt, ha a NB-UVB nem bizonyul megfelelően hatásosnak (16). A fényterápia kezdő dózisa vagy a bőrtípusnak megfelelően, vagy NB-UVB esetén a MED, PUVA esetében a minimális fototoxikus dózis (MPD) függvényében választható meg (1. táblázat). UVB esetén hetente 3-5 kezelés, míg PUVA esetén 2-4 kezelés javasolt (2. táblázat) (16).

A késői mellékhatások miatt a fényterápiát nem célszerű hosszútávú kezelésre alkalmazni. Az irányelv a XeCl excimer lézert az egyes psoriasisos plakkok célzott kezelésére javasolja korlátozni.

Az S3 irányelv alapján a fényterápia biztonságos és hatékony terápia eljárás középsúlyos-súlyos psoriasis vulgaris esetében. A kezelést finanszírozó intézmény szempontjából jó költséghatékonyságúnak számít, azonban a beteg részéről gyakran magas költség- és időráfordítást igényel.

Az otthoni UVB kezelésre alkalmas készülékekkel kapcsolatosan ellentmondásos a szakirodalom és használatuk vitatott a szakértők körében. Megfelelő szintű evidencia alkalmazásukra vonatkozóan jelenleg nem áll rendelkezésre. A módszer praktikus abból a szempontból, hogy a betegeknek nem kell eljutni vagy elutazni a kezelés helyszínére és időt

spórolnak meg, azonban több randomizált, kontrollált vizsgálatra lenne szükség a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozóan (14, 16).

Néhány gyakorlati megfontolás a pikkelysömör fototerápiájával kapcsolatosan

A fototerápia előtt fontos a részletes anamnézis, melynek ki kell terjednie a társbetegségekre és a szedett gyógyszerekre. Fokozott elővigyázatosságot igényel a fényterápia indítása, amennyiben a betegen nagyszámú atípusos anyajegy van, ha malignus bőrdaganat eltávolítása szerepel a kórtörténetben, a szervtranszplantáció miatti immunszuppresszív kezelés, az I-es és a II-es bőrtípus, valamint a korábbi sugárterápia. A fényterápia során havonta bőrgyógyászati ellenőrzés javasolt. A páciens kezelését szakképzett nővérnek kell figyelemmel kísérnie, míg a készülékeket megfelelő képzésben részesített személyzetnek kell fenntartania és rendszeresen kalibrálnia. Fontos, hogy a betegek fénykezelésére vonatkozó adatokat (kezelések száma, dózis, mellékhatás) pontosan és folyamatosan dokumentáljuk.

A fototerápia hatékonyságát az alkalmazott fototerápiás készülék megválasztásán túlmenően, a fény bőrről való visszaverődése is befolyásolja. Amennyiben a bőr száraz vagy pikkelyesen hámlik, az ultraibolya fény egy része visszaverődik a felületéről és kevesebb jut be a bőrbe, ezzel a terápiás hatás kisebb. Ennek elkerülése céljából a bőrt gyakran parafinolajjal kenik be a kezelés előtt, melyet a betegek „zsírros” jellege miatt nem kedvelnek. Egyéb magisztrális (pl. szalicilsav tartalmú) vagy kozmetikai készítmények alkalmazása a fototerápia előtt nem célravezető, mert gyakran elnyelik az ultraibolya fényt, rontva ezzel a fototerápia hatásfokát. A ke-

Bőrtípus	NB-UVB (mJ/cm ²)	8-MOP + UVA (J/cm ²)
I	200	0,3
II	300	0,5
III	500	0,8
IV	600	1,0

1. táblázat

A bőrtípusoknak megfelelő kezdő dózis psoriasis vulgaris fénykezelésében

	NB-UVB (mJ/cm ²)	PUVA (J/cm ²)
Kezdő dózis	Bőrtípusnak megfelelően vagy a MED 70%-a	Bőrtípusnak megfelelően vagy az MPD 75%-a
Kezelések száma/hét	3-5x	2-4x
Dózis emelése az erythema intenzitása alapján	Nincs erythema: + 30% Minimális: + 20% Perzisztáló aszimptomatikus: nincs emelés Fájdalmas: kezelés megszakítása	Nincs erythema: + 30% (2x/hét) Minimális: nincs emelés Perzisztáló aszimptomatikus: nincs emelés Fájdalmas: kezelés megszakítása

2. táblázat

Psoriasis vulgaris fénykezelési sémája

zelés optimalizálása céljából a fényterápia előtt olyan készítménnyel javasolt bekenni az érintett bőrfelületet, amely nem nyeli el a kezeléshez használt UV sugarakat és amely nem hagy foltot a ruhán. Ebből a célból került kifejlesztésre az UV-Fotogél nevű orvostechnikai eszköz, melynek hatékonysága és kozmetikai elfogadhatósága klinikai vizsgálatokkal igazolt (Kemény L, Révész P, Csányi E: Composition for increasing of the effectiveness of UV-B therapy, process for the preparation thereof, and its use. PCT/HU2013/000130).

A fototerápia kombinálható egyéb kezelésekkel psoriasisban (14). Kevés evidencia van arra vonatkozólag, hogy az UV fény mellé adott lokális kezelés (kortikoszteroid, D-vitamin analóg) fokozza a hatékonyságot, ugyanakkor a terápiás válasz kialakulása gyorsabb és az UV sugárzás mennyiségéből is spórolhatunk. Megfontolás tárgyát képezi a lokális kortikoszteroid és az UV fény kombinációja, mert összeadódhat bőrtörőfiát okozó mellékhatásuk (14). A fényterápia története során az UV fényt kátránnyal vagy dithranollal gyakran alkalmazták együtt, mely kezelési sémák az egyre bővülő terápiás lehetőségek miatt napjaink rutinjából kiszorultak.

A szisztémás kezelések közül megfelelő körülményekkel, de adható együtt a methotrexát és az UVB fény, azonban a gyakorlatban ritkán kombináljuk őket. A PUVA és a methotrexát együttes adásának biztonságossága megkérdőjelezendő. A cyclosporin és az UV fény együttes adása nem javasolt a nem-melanoma típusú bőrdaganatok kialakulásának fokozott rizikója miatt. A retinoidok fototerápiával (UVB és PUVA) történő kombinálása jól ismert terápiás stratégia a psoriasis kezelésében. Az acitretin és UVB kombinációja hatékonyabb, mint az UVB monoterápia és kisebb dózisú fény elegendő a terápiás hatás eléréséhez. Két héttel a fényterápia előtt javasolt a retinoidot bevezetni (napi dózis: < 70 kg: 10 mg, > 70 kg: 25 mg) (14).

Kevés irodalmi adat van a keskeny spektrumú UVB fény és a biológiai készítmények kombinációjára vonatkozóan. A kombináció gyorsabb terápiás választ eredményez, illetve hatékonyság szempontjából is előnyös lehet. A PUVA kezelést biológiai szerekkel együttesen a gyakorlatban csak elvétve alkalmazzák (14).

A fototerápia hosszútávú lehetséges mellékhatásai közül kiemelkedő jelentőségű a karcinogenezis. Az európai S3 irányelv szerint az orális PUVA kezelés karcinogén hatása lap-hámrák és basalioma tekintetében egyértelműen igazolt, míg melanoma esetén nem konklúzív az irodalom (16). Egy 1997-es hosszútávú, 15 éves utánkövetést tartalmazó vizsgálatban több mint 200 PUVA kezelés a melanoma kialakulásának rizikóját ötszörösére emelte (18). Az irányelvek és több metaanalízis alapján a NB-UVB és a karcinogenezis tekintetében az összefüggés az irodalomban vitatott, megítélésére több prospektív vizsgálat lenne szükséges (14, 16, 19).

Fontos gyakorlati kérdés, hogy mennyi a beteg egész élet-tartamára vonatkoztatott javasolt maximális kumulatív UV dózis vagy kezelési szám értéke. A javasolt maximális kumulatív UVA dózis tekintetében az S3 irányelvben 1000 J/cm², a francia ajánlásban 1200-1500 J/cm² szerepel (16,20). Az amerikai és az európai irányelv a lehető leghatékonyabb minimumra javasolja korlátozni a fototerápiás kezeléseket számát, de konkrét számadatról nem nyilatkozik. Beani és mtsai.

a 2010-es francia irányelvben nem javasolják túllépni a 250 kezelést sem PUVA sem NB-UVB esetén (16, 20).

IRODALOM

1. *Brodthagen H.*: Stamps commemorating medicine: "Niels Finsen". Physician, photobiologist, nobel laureate. *J Dermatol Surg Oncol.* (1979) 5 (8), 649
2. *Goeckerman W. H.*: The treatment of psoriasis. *Northwest Med.* (1925) 24229-237.
3. *Pathak M. A., Fitzpatrick T. B.*: The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. *J Photochem Photobiol B.* (1992) 14 (1-2), 3-22.
4. *Parrish J. A., Fitzpatrick T. B., Tanenbaum L. és mtsai.*: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* (1974) 291 (23), 1207-1211.
5. *Abel E. A.*: Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis.* (1999) 64 (5), 339-342.
6. *Parrish J., Jaenicke K. F.*: Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* (1981) 76 (5), 359-362.
7. *Coven T. R., Burack L. H., Gilleaudeau R. és mtsai.*: Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* (1997) 133 (12), 1514-1522.
8. *Bonis B., Kemény L., Dobozy A. és mtsai.*: 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet.* (1997) 350 (9090), 1522
9. *Ozawa M., Ferenczi K., Kikuchi T. és mtsai.*: 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med.* (1999) 189 (4), 711-718.
10. *Novak Z., Berces A., Ronto G. és mtsai.*: Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol.* (2004) 79 (5), 434-439.
11. *Novak Z., Bonis B., Baltas E. és mtsai.*: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B* (2002) 67 (1), 32-38.
12. *Leone G., Iacovelli P., Paro V. A. és mtsai.*: Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2003) 17 (5), 531-537.
13. *Aubin F., Vigan M., Puzenat E. és mtsai.*: Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol.* (2005) 152 (1), 99-103.
14. *Menter A., Korman N. J., Elmetts C. A. és mtsai.*: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 62 (1), 114-135.
15. *Ibbotson S. H., Bilslund D., Cox N. H. és mtsai.*: An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* (2004) 151 (2), 283-297.
16. *Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. és mtsai.*: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23 Suppl 21-70.
17. *Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D. és mtsai.*: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29 (12), 2277-2294.
18. *Stern R. S.*: Psoriasis. *Lancet.* (1997) 350 (9074), 349-353.
19. *Archier E., Devaux S., Castela E. és mtsai.*: Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 Suppl 322-31.
20. *Beani J. C., Jeanmougin M.*: [Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology]. *Ann Dermatol Venereol.* (2010) 137 (1), 21-31.

Érkezett: 2018. 07. 03.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.

Arthritis psoriatica

Arthritis psoriatica

SZABÓ ZOLTÁN DR., SZEKANECZ ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Az *arthritis psoriatica* (*psoriatic arthritis, PsA*) a psoriasisoz társuló, rendszerint szeropozitivitással nem járó, krónikus sokízületi gyulladás. Szerzők célul tűzték ki az *arthritis psoriatica* patogenezisééről, klinikumáról feltalálható információk áttekintését. A betegségprogresszió megfékezése az életminőség megtartása illetve javítása szempontjából kulcsfontosságú. Ennek megfelelően a szerzők áttekintést adnak a PsA jellemzőiről, beleértve a jelenlegi kezelési lehetőségeket és a friss ajánlásokat is.

Kulcsszavak:
psoriasis – arthritis psoriatica
– spondylarthropathia – GRAPPA
– biológiai terápia

SUMMARY

Psoriatic arthritis is a usually seronegative, chronic polyarthritis associated with psoriasis. Authors aimed to give a review of the pathogenesis and clinical characteristics of psoriatic arthritis. Stopping disease progression is of key importance to maintain or improve quality of life. Authors give an update on psoriatic arthritis including treatment options and recent recommendations.

Key words:
psoriasis – psoriatic arthritis
– spondyloarthropathy – GRAPPA
– biological therapy

Az *arthritis psoriatica* (*psoriatic arthritis, PsA*) a pikkelysömörhöz társuló gyulladásos ízületi betegség, mely a spondylarthropathiák (SpA) közé sorolható. Összességében, a psoriasisal, egyéb arthritisekkel, gyulladásos bélbetegségekkel együtt az ún. immun-mediált gyulladásos kórképek (immune-mediated inflammatory disease, IMID) betegségcsoportba tartozik. Létezik olyan forma is, ahol a psoriasist nem lehet kimutatni (*arthritis psoriatica sine psoriasim*) (1, 2). A betegség klasszikus diagnosztikus kritériumait 1973-ban Moll és Wright írták le (psoriasis, gerincérintettség vagy perifériás arthritisz, rendszerint reumatoid faktor negativitás) (3). Azóta számos új kritériumrendszert is publikáltak már, melyek közül a leginkább elfogadott napjainkban a CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) kritériumok használata (1. táblázat) (4).

Epidemiológia

A psoriasis globális prevalenciája 1-3% között van (1, 5). Az ízületi gyulladás a psoriasisos betegek mintegy 6-42%-ában figyelhető meg. A PsA prevalencia az egyes felmérések alapján 0,001% és 0,42% közé tehető és jelentős földrajzi, etnikai különbségeket mutat (1, 5). Összességében a psoriasisos

betegek kb. 30%-a PsA-s (5, 6). A PsA az EU-ban és az USA-ban több, mint 3 millió embert érint és a betegség gyakran aluldiagnosztizált (5).

Etiopatogenezis

A PsA multifaktoriális IMID. Patogenezisében többféle mechanizmust feltételeznek: genetikai, immunológiai, vascularis, környezeti tényezőket. A családi halmozódás alapján öröklődését 60-90%-ra becsülik. A betegségben szenvedők között szignifikánsan több az apai megbetegedés. Több HLA antigén asszociációja ismert az *arthritis psoriaticával* (HLA-B27, DR3, B38, B39, B22). A genetika meghatározhatja a klinikai formát: a HLA-B27 axiális, a HLA-DR3 erozív esetekben gyakoribb; a B38, B39 perifériás érintettséggel aszociált (polyarthritis), a B22 protektívnek tűnik (1, 2, 7, 8).

A feltételezések szerint a PsA kialakulásában a veleszületett immunitás csökkent működése miatt fokozott, szekunder immunválasznak van szerepe. Az immunfolyamatban a celluláris tényezőknek, az adhéziós molekuláknak, és a monocyták által termelt mátrix metalloproteináz enzimeknek van jelentőségük. A synoviális gyulladásban a T-sejteken kívül egyéb gyulladásos sejt infiltráció, valamint TNF- α túltermelés

Levelező szerző: Szekanez Zoltán dr.
e-mail: szekanez.zoltan@med.unideb.hu

is igazolható. Az ízületi gyulladás esetében más citokineknek is fontos szerepet tulajdonítanak (pl. IL-17A, IL-12 és IL-23 (T_H17 aktiváció)) (2, 8).

A synovium ereinek dúsabb vascularizációja, a szabálytalan angiogenezis és neovascularisatio fontos PsA-ban (9). A dohányzás, fertőzések, trauma, alkoholfogyasztás, zsírban dús táplálkozás, valamint stressz kedvezőtlenül befolyásolhatják a betegséget. Egyes gyógyszerek (pl. β receptor blokkolók, lítium) a tüneteket kiválthatják, vagy súlyosbíthatják (8, 10).

Klinikum

Az arthritis az esetek mintegy 75%-ban a bőrtünetek megjelenése után alakul ki, 15%-ban velük egy időben lép fel és 10%-ban megelőzi azt (1. ábra) (1, 11). A psoriasis és az arthritis is többféle megjelenési formát mutathat. Ilyenek a bőrjelenségek vonatkozásában a psoriasis vulgaris, guttata, körömpsoriasis, pustulosis a tenyereken, talpakon, vagy legrosszabb esetben az erythroderma. Összefüggést mutattak ki a körömtünetek és a DIP ízületi érintettség megjelenése között. Az ízületi tünetek is változatosak: polyarthritis (rheumatoid arthritis (RA)-szerű megjelenés), jellegzetes lehet a disztális interphalangealis ízületi (DIP) érintettség (1. ábra), megjelenhet aszimmetrikus oligoarthritis, arthritis mutilans, spondylitis is. Jellegzetes a dactylitis és az enthesitisek jelentkezése. Extraarticularis tünetként jelentkezhet episcleritis, scleritis, iridocyclitis, conjunctivitis. A szemészeti tünetek mellett megjelenhetnek szív ingerületvezetési zavarok, aorta billentyű elégtelenség is, sőt keringési elégtelenség is kialakulhat (1, 4). A klasszifikációt nagyban segíti a CASPAR kritériumok alkalmazása, mely az arthritis, psoriasis, körömváltozás, dactylitis, periarticularis csontképződés és szeronegativitás megítélésén alapul (1. táblázat, 1. ábra) (4).

Az extraarticularis tünetektől (lásd előbb) elkülönítve kell tárgyalni a társbetegségeket, melyek közül kiemelendők a metabolikus kórképek és a megnövekedett (1,5-szörös) cardiovascularis (CV) morbiditás és mortalitás. A szisztémás bőr- és ízületi gyulladás, a gyulladásos mediátorok (cytokinek, adipokinek), az elhízás, a hypertensio fokozott gyakorisága vezet CV betegséghez (12, 13).

Diagnosztika

A diagnosztikai kritériumokat már a bevezetőben tárgyaltuk. Ezek mellett segítséget jelenthetnek a képalkotó eljárások. Röntgenfelvételen megjelenhetnek erosiv eltérések, periostitis, subchondralis cysták, kisízületi ankylosis, „pencil-in-cup” jelenség, enthesitis. Az axialis, spondylitis ankylopoetica (SPA)-szerű formában a sacroiliitis, syndesmophyták, parasyndesmophyták jelenléte segíthet a felismerésben. Ezen túlmenően mozgásszervi ultrahang, MRI is rendelkezésre áll a synovitis, enthesitisek, sacroiliitis felderítésére (1, 14). A laboratóriumi paraméterek közül a We és a CRP szisztémás gyulladást jelez. A húgysavszint emel-

Gyulladásos mozgásszervi betegség (perifériás ízületet, gerincet, ill. az enthesiseket érintő) és **legalább 3 pont az alábbi 5 kategóriából:**

1. Psoriasis jelenléte (2 pont), az anamnézisben ill. a családban
 - a) Meglevő psoriasis definíciója azt jelenti, hogy a betegnek psoriasisos bőr, ill. fejbőr elváltozása van a vizsgálat napján, amit bőrgyógyász, vagy reumatológus tanúsít.
 - b) Az anamnézisben szereplő psoriasis (1 pont) diagnózisát be lehet szerezni a betegtől, annak családorvosától, dermatológusától, reumatológusától, ill. egyéb egészségügyi személyzettől
 - c) Családban előforduló psoriasis az első, ill. második fokú rokonok között előforduló pikkelysömört jelenti (1 pont).
2. Típusos körömváltozás: onycholysis, pitting, hyperkeratosis (1 pont), amit a vizsgálat során megerősít a vizsgáló orvos
3. RF negativitás: a latex teszt kivételével bármely más módszerrel meghatározva. (pl.:ELISA-val,vagy nephelometriás módszerrel) (1 pont)
4. Dactylitis jelenléte, ill. az anamnézisben: amin ujj difúzz duzzanatát értjük, (1 pont)
5. Juxtaarticularis új csont képződés a kéz, ill. láb röntgen felvételen, az ízület közelében (1 pont), (az osteophyta képződés kivételével)

1. táblázat

Az arthritis psoriatica CASPAR kritériumai (4)

kedett lehet. A rheumatoid faktor (RF) és más autoantitestek negativitása jellemző (1, 14).

Fontos kérdés a betegségaktivitás és állapot meghatározása, mellyel a terápiát is monitorozzuk. Az egyes manifesztációkat külön is mérhetjük (pl. bőr – PASI75, PASI90; arthritis – DAS28, DAS44; köröm – NAPSI). Emellett az elmúlt időben összetett indexeket is kifejlesztettek (pl. DAPSA, PASDAS, 3VAS, RAPID3, GRACE, CPDAI) amelyek közül egyeseket (PASDAS, GRACE) elsősorban klinikai vizs-



1. ábra

DIP érintettséggel és körömpsoriasissal járó PsA

gálatokban, másokat (RAPID3, 3VAS) a napi gyakorlatban is lehet alkalmazni. Ezek az indexek különböző kombinációban tartalmazzák az ízületi gyulladásra, általános és fájdalom megítélésre, enthesitisre, dactylitisre, bőrre, funkcióra és életminőségre vonatkozó komponenseket (15-18).

Terápia

A hagyományos gyógyszeres kezelés, hasonlóan az RA-hoz, magában foglalja a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID), kortikoszteroidokat (KS, főként intraartikuláris alkalmazás), valamint a hagyományos szintetikus (csDMARD), biológiai (bDMARD) és hamarosan a célzott, szintetikus betegségmódosító szereket (tsDMARD) (1, 14, 19).

A kezelés célja a betegség progressziójának megállítása, remisszió, illetve minimális betegségaktivitás elérése a minél jobb életminőség fenntartása érdekében (18). Mindezek érdekében a reumatológus és bőrgyógyász szoros együttműködésére van szükség. A remisszió pontos meghatározása még folyamatban van (1, 14, 17, 18, 20). A PsA kezelésének célérték-irányosan (lásd később) kell történnie (16, 18).

Tüneti kezelésként kezdetben NSAID szereket adunk, de ha a betegség három hónap fennállást követően is aktív,

DMARD szereket kell indítani. Szisztémás szteroid általában nem javasolt, de intraarticularisan alkalmazhatóak KS készítmények (1, 14, 18).

A csDMARD szerek közül a methotrexat (MTX) az elsőként választandó, mely az ízületi gyulladásra és a bőrtünetekre is hat. Hasonlóan hatásos még a leflunomid, de főként az ízületi tünetek vonatkozásában. Adható még ritkábban a sulfasalazin (SSZ) és esetleg cyclosporin A (CSA). Abban az esetben, ha a csDMARD szerek mellett sincs javulás 3-6 hónap után, célzott terápia jön szóba (1, 18).

A célzott terápiaiban az új nomenklatura szerint megkülönböztetjük a biológiai (bDMARD) és a szintetikus célzott (tsDMARD) szereket. Utóbbiak közé egyelőre a PDE4 és a JAK gátlók tartoznak (19).

Bár a PsA patomechanizmusában több eltérés is kimutatható a RA-szel szemben, a TNF-a központi szerepe mind a bőr, mind az ízületi folyamatok kapcsán bizonyított (21, 22). A különböző ajánlások (lásd később) alapján a TNF gátlók (TNFi) minden formában „A” típusú evidencia szintűek, ennek megfelelően a MTX után első vonalban alkalmazhatók (18, 20, 22-25). A PsA-ban törzskönyvezett anti-TNF szerek (etanercept, infliximab, adalimumab és golimumab) kedvező ízületekre és bőrre gyakorolt hatását több klinikai vizsgálatban igazolták (24). Magyarországon 2006-

ALAPELVEK

- A PsA heterogén és potenciálisan súlyos betegség, mely multidiszciplináris kezelést igényel
- A PsA kezelése a leoptimálisabban, a beteg és reumatológus közös döntése alapján, a hatékonyságot, biztonságosságot és költségeket figyelembe véve történjen
- PsA-ban a mozgásszervi manifesztációkat elsődlegesen a reumatológus kezelje; klinikailag szignifikáns bőrtünetek a reumatológus és bőrgyógyász szoros kollaborációját igényli
- A kezelés végső célja a hosszú távú optimális életminőség biztosítása a tünetek visszaszorításán, a strukturális károsodás megelőzésén, a funkció megőrzésén keresztül
- A PsA betegek ellátása során külön figyelmet kell fordítani az extra-articularis manifesztációkra, metabolikus szindrómára, cardiovascularis betegségekre és egyéb társbetegségekre

AJÁNLÁSOK

- A kezelés célja a klinikai remisszió, de legalább a minimális betegségaktivitás elérése a rendszeres monitorozás és a kezelés szükség szerinti módosítása révén
- PsA betegekben NSAID szereket alkalmazzunk a mozgásszervi tünetek kezelésére
- Perifériás arthritises betegekben, különösen, ha több duzzadt ízület, gyulladással járó ízületi károsodás, magas We/CRP és/vagy releváns extra-articularis manifesztációk vannak, csDMARD, elsősorban MTX korai alkalmazása javasolt
- A lokális kortikoszteroid injekciók kiegészítő kezelésként javasoltak PsA-ban. Szisztémás szteroid óvatosan adható a legkisebb hatékony dózisban
- Perifériás arthritises esetén, amennyiben a beteg legalább egy csDMARD-ra nem reagál, bDMARD, általában első vonalban TNF gátló javasolt
- Amennyiben a TNF gátló nem alkalmazható vagy ineffektív, IL-12/23 vagy IL-17 gátló jöhet szóba
- Amennyiben perifériás arthritises esetén a bDMARD sem megfelelő, tsDMARD (pl. PDE4 gátló) alkalmazható
- Aktív enthesitis és/vagy dactylitis esetén, amely NSAID-ra vagy lokális szteroidra nem reagál, bDMARD (TNF gátló) alkalmazása jön szóba
- Axialis túlsúlyú betegség esetén, ha az aktív, és nem reagál megfelelően NSAID-re, bDMARD, a jelenlegi gyakorlat szerint TNF gátló javasolt
- Ha egy beteg nem reagál egyfajta bDMARD-ra, egy másik bDMARD-ra, akár egy másik TNF gátlóra való váltás megfontolandó

2. táblázat

Az EULAR terápiás ajánlása (23)

tól rendelhetőek ezek a szerek. Az egyes TNF gátlók között eltérő lehet az ízületekre, a bőrtünetre, esetleges uveitisre, vagy társuló gyulladásos bélbetegségre (IBD) kifejtett hatékonyság. Megfigyelték, hogy az antitest típusú szerek hatékonyabbak az uveitisek és IBD kezelésében, mint a szolubilis receptor típusúak (14, 24).

A TNF gátlók nem 100%-os hatékonyságúak. Az ACR50 javulást tekintve pl. a PsA betegeknek csak mintegy 60%-a reagál megfelelően a kezelés során (14, 22). Egyértelmű a folyamatos igény más, hatékony szerek iránt, melyek esetleg az eddigieknél hatékonyabbak, jobban tolerálhatóak, esetleg adagolásuk is kényelmesebb (pl. orális bevitel), vagy olcsóbbak (pl. biohasznosítók), mint a jelenlegi gyógyszerek. A TNF gátlókra való fejlesztés során igazolódott az RA és PsA patogenezise közti különbség, melynek hátterében az IMID kórképek eltérő citokin-mintázata állhat. Így az RA kezelésében bevált IL-6 (tocilizumab), T-sejt kostimuláció (abatacept) és B-sejt gátlás (rituximab) PsA-ban nem vált be. Fordítva, a psoriasis, PsA kezelésében alkalmazható IL-12/23 (ustekinumab) vagy IL-17 (secukinumab, ixekizumab) gátlás RA-ban volt kevésbé hatékony (22).

A non-TNF biológikumok közül az ustekinumab (humán IL-12p40 ellen irányuló antitest) a psoriasis kezelésére hazánkban is elérhető. PsA-ban is hatékony. Ugyancsak törzskönyvezték az IL-17 gátló secukinumab, de finanszírozása még kérdéses. Mint láttuk, a biológikumok mellett megjelentek az orálisan adagolható tsDMARD készítmények. Közülük a JAK gátló tofacitinibet épp a napokban engedélyezték az EU-ban. Egy más támadáspontú tsDMARD készítmény

az apremilast, mely a foszfodiészteráz 4 (PDE4) enzim gátlása révén számos gyulladásos útvonalat modulál (14, 18, 22, 23, 26).

Ezekon kívül számos más molekula áll fejlesztés alatt. A teljesség igénye nélkül kiemelendők az oncept (rekombináns humán p55 TNF-kötő protein), további IL-17 (ixekizumab, brodalumab) és IL-23 gátlók (guselkumab, tildrakizumab), egyéb orális tsDMARD szerek (baricitinib, peficitinib, ponesimod) (14, 26-31).

Végül, számos nemzetközi ajánlás jelent meg a PsA kezelésére. Ezeket 2-3 évente megújítják. A legfontosabbak a célértékre törekvő kezelésre vonatkozó treat-to-target (T2T) ajánlás (18), az ehhez hasonló Európai Reumaliga (EULAR) (2. táblázat) (23) illetve a GRAPPA ajánlása (3. táblázat) (17). Ezek között vannak eltérések, de összességében mindegyik jól használható a napi gyakorlatban.

IRODALOM

1. Koó É.: Az arthritis psoriatica és gyógyszeres kezelésének lehetőségei. *LAM* (2008) 18, 569-576.
2. Szántó S.: Arthritis psoriatica. In: *Reumatológia* (Szekanecz Z. szerk), *SpringMed, Budapest* (2011) 222-223.
3. Moll J. M., Wright V.: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* (1973) 3(1), 55-78.
4. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. és mtsai.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* (2006) 54(8), 2665-2673.
5. van de Kerkhof P. C., Reich K., Kavanaugh A. és mtsai.: Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arth-

Indikáció	Erősen ajánlott	Ajánlott	Nem ajánlott	Nincs bizonyíték
Perifériás arthritis (DMARD naiv)	csDMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	NSAID, po KS, ia KS, PDE4i		IL-12/23i, IL-17i
Perifériás arthritis (csDMARD után)	TNFi, IL-12/23i, PDE4i	NSAID, po KS, ia KS, IL-17i		
Perifériás arthritis (bDMARD után)	TNFi (másik)	NSAID, po KS, ia KS, IL-12/23i, IL-17i, PDE4i		
Axialis PsA (bDMARD naiv)	NSAID, analgetikum, fizioterápia, TNFi	IL-17i, ia KS, (IL-12/23i)	csDMARD, IL-6i, CD20i	
Axialis PsA (bDMARD után)	fizioterápia, analgetikum	NSAID, TNFi, IL-12/23i, IL-17i		
Enthesitis	TNFi, IL-12/23i	NSAID, fizioterápia, KS (óvatosan), PDE4i, IL-17i		csDMARD
Dactylitis	TNFi	ia KS, csDMARD, IL-12/23i, IL-17i, PDE4i		
Psoriasis	topicalis kezelés, fototerápia, csDMARD (MTX, LEF, CSA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE4i			
Köröm psoriasis	TNFi, IL-12/23i	topicalis, csDMARD (MTX, CSA, LEF, acitretin), IL-17i, PDE4i		

A rövidítések magyarázatát lásd a szövegben.

3. táblázat

A GRAPPA terápiás ajánlása PsA manifesztációk szerint (25)

- ritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29(10), 2002-2010.
6. Egeberg A., Kristensen L. E., Thyssen J. P. és mtsai.: Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis* (2017) 76(9), 1591-1597.
 7. Coates L. C., FitzGerald O., Helliwell P. S. és mtsai.: Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum* (2016) 46(3), 291-304.
 8. FitzGerald O., Haroon M., Giles J. T. és mtsai.: Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther* (2015) 17, 115.
 9. Fearon U., Reece R., Smith J. és mtsai.: Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann NY Acad Sci* (1999) 878, 619-621.
 10. Coates LC, Anderson RR, Fitzgerald O és mtsai.: Clues to the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis from imaging: a literature review. *J Rheumatol* (2008) 35(7), 1438-1442.
 11. Szegedi A., Kiss F., Gaál J.: Psoriasis napjainkban. *LAM* (2008) 18, 103-110.
 12. Agca R., Heslinga S. C., Rollefstad S. és mtsai.: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* (2017) 76(1), 17-28.
 13. Ogdie A., Yu Y., Haynes K. és mtsai.: Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* (2015) 74(2), 326-332.
 14. Fitzgerald O., Winchester R.: Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* (2009) 11(1), 214.
 15. Coates LC, FitzGerald O, Mease PJ és mtsai.: Development of a disease activity and responder index for psoriatic arthritis—report of the Psoriatic Arthritis Module at OMERACT 11. *J Rheumatol* (2014) 41(4), 782-791.
 16. Coates LC, Conaghan PG, D'Agostino MA és mtsai.: Remission in psoriatic arthritis—where are we now? *Rheumatology (Oxford)* 2017.
 17. Coates L. C., FitzGerald O., Merola J. F. és mtsai.: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/Outcome Measures in Rheumatology Consensus-Based Recommendations and Research Agenda for Use of Composite Measures and Treatment Targets in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* (2018) 70(3), 345-355.
 18. Smolen JS, Schols M, Braun J és mtsai.: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* (2018) 77(1), 3-17.
 19. Smolen J. S., van der Heijde D., Machold K. P. és mtsai.: Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* (2014) 73(1), 3-5.
 20. Ritchlin C. T., Kavanaugh A., Gladman D. D. és mtsai.: Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* (2009) 68(9), 1387-1394.
 21. Szekanecz Z.: Célzott terápia a reumatológiában. *MOTESZ Magazin* (2010) 18, 31-44.
 22. Schett G., Elewaut D., McInnes I. B. és mtsai.: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* (2013) 19(7), 822-824.
 23. Gossec L., Smolen J. S., Ramiro S. és mtsai.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* (2016) 75(3), 499-510.
 24. Fenix-Caballero S., Alegre-del Rey E. J., Castano-Lara R. és mtsai.: Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther* (2013) 38(4), 286-293.
 25. Coates L. C., Kavanaugh A., Mease P. J. és mtsai.: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* (2016) 68(5), 1060-1071.
 26. Yu Z. Z., Warren R. B.: Novel Oral Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol* (2016) 17(3), 191-200.
 27. Coates L. C., Helliwell P. S.: Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clinical medicine* (2017) 17(1), 65-70.
 28. Mease P. J., van der Heijde D., Ritchlin C. T. és mtsai.: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2016.
 29. www.clinicaltrials.gov.
 30. Spuls P. I., Hooft L.: Brodalumab and ixekizumab, anti-interleukin-17-receptor antibodies for psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol* (2012) 167(4), 710-713; discussion 714-715.
 31. Mease P. J.: Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* (2015) 27(2), 127-133.

Érkezett: 2018. 07. 02.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.

Útmutató szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermo-venerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, a magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismereteinek bővítése és orvostikai nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinki deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti.

Ezenkívül összeférhetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevük alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím, Például: **SZERZŐ NEVE DR.-rel vagy nélkül**¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹;
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással lát-tamozza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).
- Levelező szerző: név
- e-mail: levelezoszerzo.neve@email.hu

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával íródnak és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelem szerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Ha a word fájlban küldött kéziratban alkalmazzák a dőlt betűs és a félkövér kiemeléseket, a külön jelölés nem szükséges. Az apró betűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kétszeri sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű.

A dolgozatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat *bevezetése* exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *köszönetnyilvánítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül *petit* jelzéssel.

Az *irodalomjegyzék* (IRODALOM) külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötetszám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. *Folyóirat:*

Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) 85(2), 679-715.

2. *Könyv:*

Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.

3. *Internetes megjelenés:*

Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A *táblázatokat, ábrákat* külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és **külön JPG fájl** formátumban is kérjük megküldeni. Az ábraalírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Beteg fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kéziratral együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerülendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírás Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A kéziratokra vonatkozó irányelvek a „szponzorált” közleményekre is érvényesek.

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratokat elektronikus úton (E-mail, CD) is juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

Klinikai fotókat csak a csatolt betegbeleegyező nyilatkozattal tudunk közölni.

A lapban megjelent közlemények idézésekor használt rövidítésre a Bőrgyógy. Vener. Szle. helyett BVSZ javasolt.

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat vissza-küldése és a nyomdai kiválmakat kielégítő átírás, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

*Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.*

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2018

27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018.09.12.-16.
Helyszín: Párizs
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

28. Deutscher Hautkrebskongress

Rendezvény időpontja: 2018.09.13.-15.
Helyszín: Stuttgart
Információ: www.conventus.de

15. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie

Rendezvény időpontja: 2018.09.26.-28.
Helyszín: Osnabrück
Információ: <http://www.abd-tagung.de/site/kontakt.html>

19th Meeting of the European Association for Haematopathology

Rendezvény időpontja: 2018.09.29.-10.04.
Helyszín: Edinburgh
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

ESDR FLA 2018 – Academy for Future Leaders in Dermatology

Rendezvény időpontja: 2018.10.03.-10.
Helyszín: Budapest
Információ: <http://www.esdr.org/educational-programs/future-leaders-academy/2018-future-leaders-academy>

A Magyar STI Társaság XXIII. Nagygyűlése XII. Venerológiai Továbbképző tanfolyama

Rendezvény időpontja: 2018.10.25-27.
Helyszín: Budapest, Hotel Hungária City Center
Információ: <http://www.convention.hu>

28th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2019.10.09-13.
Helyszín: Madrid
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

14th Congress of the EADO (European Association of Dermato-Oncology)

Rendezvény időpontja: 2018.11.06.-09.
Helyszín: Barcelona
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

Magyar Dermatológiai Társulat 91. Nagygyűlése – Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XVII. Dermato-Pharma Kiállítás

Rendezvény időpontja: 2018.11.29-12.01
Helyszín: Budapest
Információ: <http://www.convention.hu>

GA²LEN Global Urticaria Forum (GUF 2018)

Rendezvény időpontja: 2018.12.05.-06.
Helyszín: Berlin
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

4th European Congress on Tattoo and Pigment Research (ECTP 2019)

Rendezvény időpontja: 2019.03.26.-28.
Helyszín: Bern
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

EADV Training courses for residents 2018

Információ: <https://www.eadv.org/eadv-school/list/resident>

Ethnic Skin & Hair

Rendezvény időpontja: 2018.09.28-29.
Helyszín: London

Hair & Scalp

Rendezvény időpontja: 2018.10.19-20.
Helyszín: Bologna

Skin Cancer

Rendezvény időpontja: 2018.11.09-11.
Helyszín: Trieszt

EADV Training courses for specialists 2018

Információ: <https://www.eadv.org/article/220>

Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2018.09.06-08.
Helyszín: Prága

The Art of Observation - Visual Literacy for Dermatologist

Rendezvény időpontja: 2018.09.06-08.
Helyszín: London

Ethnic Skin & Hair

Rendezvény időpontja: 2018.09.28-29.
Helyszín: London

Paediatric Dermatology

Rendezvény időpontja: 2018.10.05-06.
Helyszín: Lausanne

Hair & Scalp

Rendezvény időpontja: 2018.10.19-21.
Helyszín: Bologna