

B71

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

93. ÉVFOLYAM • 2017. • 3. SZÁM



**Prof. Dr. Remenyik Éva**  
**10 éves intézetvezetői jubileumára készült szám**

85-140 • 2017. június – 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. Somlai Beáta dr.  
Hunyadi János dr. Szegedi Andrea dr.  
Husz Sándor dr. Török László dr.  
Kárpáti Sarolta dr. Vasas Lívია dr.  
Kobza Black Anikó dr. Várkonyi Viktória dr.  
Wikonkál Norbert dr.

## TARTALOM

93. évf. 2017. 3. szám

<i>Szegedi Andrea dr.:</i> Dr. Remenyik Éva professzor köszöntése .....	87
<i>Janka Eszter Anna, Kékedi Kriszta dr., Kósa Péter dr., Kiss Borbála dr., Varga Ráhel dr., Veres Imre dr., Emri Gabriella dr.:</i> Melanoma incidencia Hajdú-Bihar megyében a 2000-2014 közötti időszakban .....	88
<i>Gellén Emese dr., Szima Georgina dr., Rácz Anita dr., Sződényi Annamária dr., Hegedűs Csaba, Horkay Irén dr.:</i> Multiplex actinicus keratosisok kezelése .....	94
<i>Hajdú Krisztina dr., Sawhney Irina dr., Szabó Imre Lőrinc dr., Irinyi Beatrix dr., Herédi Emese dr., Úr Franciska, Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr., Gáspár Krisztián dr.:</i> Atópiás dermatitis klinikai alcsoportjai .....	102
<i>Pogácsás Lilla dr., Felföldi Nóra dr., Bodnár Edina dr., Csordás Anikó dr., Szabó Éva dr.:</i> A krónikus vénás elégtelenség klasszifikációja és korszerű kezelése .....	108
<i>Nagy Endre dr., Erdei Irén dr., Farkas Máté dr., Péter Zoltán dr., Várvolgyi Tünde dr., Király Gábor dr., Juhász István dr.:</i> A sejterápia lehetőségei az égés kezelésében – Debreceni tapasztalatok .....	114
<i>Dajnoki Zsolt dr., Kapitány Anikó dr., Béke Gabriella dr., Szegedi Andrea dr.:</i> A thymic stromal lymphopoietin szerepe a bőrben és egyéb barrieréken .....	119
<i>Szentkereszty-Kovács Zita dr., Lovászi Marianna, Zatik Zita dr., Duró Edina, Kovács Dóra dr., Törőcsik Dániel dr.:</i> Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban .....	126
<i>Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:</i> A krónikus spontán urticaria kezelése .....	136

# 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	B. Somlai MD
J. Hunyadi MD	A. Szegedi MD
S. Husz MD	L. Török MD
S. Kárpáti MD	L. Vasas PhD
A. Kobza Black MD	V. Várkonyi MD
N. Wikonkál MD	

## CONTENTS

Vol. 93. N° 3. 2017.

*Andrea Szegedi:*

Greeting of Prof. Dr. Remenyik Éva ..... 87

*Eszter Anna Janka, Kriszta Kékedi, Péter Kósa, Borbála Kiss, Ráhel Varga, Imre Veres, Gabriella Emri:*

Incidence of melanoma in Hajdú-Bihar County during the 2000-2014 periods ..... 88

*Emese Gellén, Georgina Szima, Anita Rácz, Annamária Szödényi, Csaba Hegedűs, Irén Horkay:*

Treatment of multiple actinic keratosis ..... 94

*Krisztina Hajdú, Irina Sawhney, Imre Lőrinc Szabó, Beatrix Irinyi, Emese Herédi, Franciska Úr, Éva Remenyik, Andrea Szegedi, Krisztián Gáspár:*

Clinical subgroups of atopic dermatitis ..... 102

*Lilla Pogácsás, Nóra Felföldi, Edina Bodnár, Anikó Csordás, Éva Szabó:*

Classification and the modern treatment of chronic venous insufficiency ..... 108

*Endre Nagy, Irén Erdei, Máté Farkas, Zoltán Péter, Tünde Várvölgyi, Gábor Király, István Juhász:*

Cell therapy for burns – Our experiences in Debrecen ..... 114

*Zsolt Dajnoki, Anikó Kapitány, Gabriella Béke, Andrea Szegedi:*

The role of thymic stromal lymphopoietin in the skin and in other barriers ..... 119

*Zita Szentkereszty-Kovács, Marianna Lovászi, Zita Zatik, Edina Duró, Dóra Kovács, Dániel Töröcsik:*

Perspectives in sebaceous gland research ..... 126

*Zsuzsanna Bata-Csörgő:*

Therapy in chronic spontaneous urticaria ..... 136

## Dr. Remenyik Éva professzor asszony köszöntése 10 éves intézetvezetői jubileuma alkalmából

### Greetings of professor Éva Remenyik on her 10-year chairmanship at the Department of Dermatology, University of Debrecen

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle jelen számában megjelent közleményeinkkel szeretnénk Dr. Remenyik Éva professzornót 10 éves intézetvezetői jubileuma alkalmából köszönteni.

*Dr. Remenyik Éva* 1980-ban summa cum laude minősítéssel kapta meg orvosi diplomáját. Ebben az évben kezdett dolgozni a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán, ahol 2007. július 1-je óta tölti be az intézetvezetői posztot. 1984-ben bőrgyógyászatból, 2010-ben klinikai farmakológiából szerzett szakvizsgát. 1997-ben „Genetikailag determinált dermatózisok patomechanizmusa” címmel védte meg PhD értekezését. 2003-ban habilitált, MTA orvostudományok doktori címet 2009-ben kapott „DNS károsodás és mutációk szerepe bőrgyógyászati betegségek patomechanizmusában” munkájáért.

*Dr. Remenyik Éva* egyetemi tanár tudományos munkájának fő területe a photodermatológia. Az általa vezetett kutatócsoport döntően a napfény ultrabolya sugárzás hatásainak molekuláris (in vitro) és klinikai (in vivo) jellegű tanulmányozásával foglalkozik. A kutatómunka sikerei révén számos pályázatot nyert el (OTKA, IKUT-Derminova, TÁMOP, GINOP). 2001-től akkreditált PhD témavezető, témavezetése alatt 3 PhD értekezés született, jelenleg 5 PhD hallgató munkáját irányítja. 2001-től indított „Ultraibolya fény okozta bőrkárosodások” című PhD kurzusa rendkívül látogatott. Széleskörű hazai és nemzetközi együttműködést épített ki, amely nem csak saját, hanem a kollégák munkáját is elősegíti. Önmaga is több külföldi egyetemen töltött hosszabb időt kutatóként (University of Texas, University of Glasgow, Yale University).

Jelentős figyelmet fordít intézete graduális, posztgraduális oktatási tevékenységére. Az orvostanhallgatók, rezidensek, szakorvosjelöltek magas színvonalú képzését szívén viseli. A graduális bőrgyógyászati képzésben a legkorszerűbb elméleti ismeretek és ezzel párhuzamosan a gyakorlati tudás átadását is szem előtt tartja. Rezidenseink és szakorvosjelöltjeink felkészülését rendszeres referálók, rezidensi konzultációk szervezésével segíti. Grémium vezetői funkciója mellett, mentori, tutori feladatokat is ellát. Két alkalommal szervezte



meg az EADV Nemzetközi Továbbképző Kurzusát Debrecenben acné és rosacea témában, hét alkalommal az MDT Kozmetológiai Kongresszusát és évente a debreceni Bőrgyógyászati Klinika regionális ülését a régió szakorvosai számára.

A debreceni Bőrgyógyászati Klinika az elmúlt tíz évben jelentős változásokon ment keresztül, mely számos sikeres pályázatnak köszönhető. Az épület kb. 30%-a megújult, ezen kívül mintegy 500 m<sup>2</sup>-rel bővült. Az égési–dermatochirurgiai osztály teljes egészében átalakításra került. Az allergológiai és psoriasis rendelők új helyre költöztek. Csaknem minden orvos új szobát kapott. Megvalósult a fekvőbeteg osztály nővérszobáinak és kezelő helyiségeinek átalakítása. Megteremtette a lehetőségét az esztétikai

klinikai beavatkozások végzésének, több új diagnosztikus eljárás bevezetésre került. A klinikai vizsgálatok száma folyamatosan nőtt. A megújult kutatólaboratóriumban ma számos fiatal kutató dolgozik.

Szakmai tisztségei közül kiemelendő, hogy 2005-2013 között regionális szakfelügyelő főorvosi funkciót töltött be, 2011-től a Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégium Tagozat tagja, 2011-2013 között a Magyar Dermatológiai Társulat elnöki teendőit látta el. Munkássága során számos hazai és külföldi társaság aktív tagja, mint a Magyar Dermatológiai Társulat, STD Társaság, European Society of Dermatological Research, European Academy of Dermatology, European Dermatology Forum, European Society of Laser Dermatology.

Számos kitüntetéssel ismerték el munkásságát, MDT Kaposi-díj, Kiváló oktató, Széchenyi István Ösztöndíj, több Szemle nívódíj, vezető kutató-oktató.

Kimagasló szakmai tevékenysége mellett mindig igyekszik megtalálni az egyensúlyt munkája és családja között. Rendkívüli empátiás készségének köszönhetően személyes problémák megoldásában is mindig készségesen nyújt segítséget.

Kedves Éva! További aktív munkádhoz sok erőt és egészséget kívánok saját és minden munkatársad nevében.

*Dr. Szegedi Andrea*

## Melanoma incidencia Hajdú-Bihar megyében a 2000–2014 közötti időszakban

### Incidence of melanoma in Hajdú-Bihar County during the 2000–2014 periods

JANKA ESZTER ANNA, KÉKEDI KRISZTA DR., KÓSA PÉTER DR., KISS BORBÁLA DR.,  
VARGA RÁHEL DR., VERES IMRE DR., EMRI GABRIELLA DR.  
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A jóléti társadalmakban a melanoma malignum jelentősége egyre növekszik, mivel az előfordulása világszerte nagymértékben emelkedik. Vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy felmérjük a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszékén a 2000-2014-es időszakban a melanoma incidenciájának, illetve a tumorok vastagságának változását. A vizsgálatban 1567 tumor adatait elemeztük. Eredményeink azt mutatták, hogy a 2012-2014-es időszakban a tumorok vastagsága növekedett, az I. stádiumban diagnosztizált tumorok aránya csökkent, míg a III. stádiumban diagnosztizáltaké növekedett. Továbbá az idősebb korosztálynál szignifikánsan magasabb volt az új esetek aránya. Mindez alátámasztja azt, hogy megújult felvilágosító programokra és szűrésekre van szükség.

**Kulcsszavak:**  
melanoma – tumor vastagság – incidencia –  
prevenció

#### SUMMARY

In welfare societies the importance of malignant melanoma is increasing, as its occurrence is greatly increased worldwide. In our study we aimed to assess the change in the incidence and tumour thickness of melanoma cases between 2000-2014 at the Department of Dermatology University of Debrecen. In the study 1567 tumours' data were analysed. Our results showed that the tumour thickness increased, the rate of tumours diagnosed at stage I decreased, while those diagnosed at stage III increased in the period of 2012-2014. In addition, the rate of new melanoma cases was significantly higher among older people. All this confirms that re-education programs and screening are strongly needed.

**Key words:**  
melanoma – tumour thickness – incidence –  
prevention

A malignus melanoma incidenciája az elmúlt 40 évben világszerte emelkedett, főként a fehér bőrű népesség körében (1-2). Új-Zélandon (35,8) és Ausztráliában (34,9) a legmagasabb a melanoma incidenciája a világon, továbbá Észak-Amerika (13,8) mutat emelkedett incidenciát. Európát tekintve Svájc (20,3) és Hollandia (19,4) a legkiemelkedőbb, utána pedig Norvégia (18,8) és Svédország (18,0). Magyarország esetében a korra standardizált incidenciája (7,1) alacsonyabb, mint az európai átlag (8,6), viszont jóval magasabb, mint a világszintű átlagérték (3,0) (3-4).

A melanoma multifaktoriális betegség, amelyet különböző környezeti és genetikai faktorok határoznak meg (5). Kockázati tényezői közé tartozik az UV sugárzás, mivel az UV-B sugarak direkt módon károsítják a DNS-t, míg az UV-A sugarak

indirekt módon fokozzák az akut és krónikus szövetkárosodást (6-7). Mivel a szolárium készülékek alapvetően UV-A-t sugároznak, így sok ember azt hiszi, hogy a szolárium biztonságosabb (8). Azonban a szolárium használat és a melanoma között szignifikáns kapcsolat áll fenn (9-10). Epidemiológiai evidenciák szerint jelentős rizikófaktor a fokozott napfény expozíció (11), valamint az életünk során elszenvedett napégések száma (12).

Nemcsak az egyénre, hanem a társadalomra is jelentős terhet ró ezen betegség, egyrészt a kórházi költség miatt, másrészt a kieső munkaerő miatt (13-14). Azonban a korai felismerés javítja a prognózist, a betegek túlélését, életminőségét, valamint költséget kímél meg az egészségügyi rendszer számára (15-16). Ma az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition (2009) TNM stádium

besorolás jellemzi leginkább a betegek várható túlélését. Az 5 éves túlélés a korán felismert melanoma (<1 mm tumor vastagság) esetén 90% feletti, míg körülbelül 53-81% között van azon személyek esetében, akiknél a tumor vastagsága nagyobb, bár még nincs kimutatható áttérjedés a regionális nyirokcsomókra vagy más szervekre a diagnózis felállításakor. Azok körében, akiknél távoli áttét nem mutatható ki, viszont a regionális nyirokcsomóban már megjelent a tumor, az 5 éves túlélési arány 40-78% között mozog. Távoli áttét jelenléte esetében a túlélés arány jelentősen lecsökken, 15-20%-ra (17-19). További statisztikai elemzések alapján a kor és a nem független prognosztikai faktorok (20-23), valamint a melanoma klinikai jellemzői és elhelyezkedése összefüggést mutat a betegek túlélésével (24-26).

A melanoma morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében a primer és szekunder prevenció alkalmazása, valamint annak javítása szükséges. A primer prevenció elsősorban az UV expozícióra koncentrál, azonban mivel a melanoma nem egységes tumorfajta, így az UV sugárzásra koncentráló primer prevenció nem jelent teljes védelmet. A szekunder prevenció javításának érdekében célzott bőrgyógyászati szűrések szervezésének az igénye áll fenn, ám ennek költség- és munkaerő-hatékony megvalósítása a mai napig nem megoldott (27). A célpopuláció kijelölésében segíthet az adott földrajzi régióban a melanomával diagnosztizált betegek és a tumorok jellemzőinek epidemiológiai módszerekkel történő felmérése. Ilyen típusú vizsgálatok feltárhatnak aktuális ellátási problémákat, és más hazai, illetve külföldi centrumokban tapasztalt trendekkel történő összehasonlításra is lehetőséget adnak.

Vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy felmérjük a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszékén a 2000-2014-es időszakban a melanoma malignum incidenciáját, a diagnosztizált tumorok típusát, lokalizációját, továbbá, hogy elemezzük, milyen a betegek nem-, és korösszetétele, illetve a tumorok vastagsága hogyan változott a vizsgált időszakokban. Ezen paraméterek tekintetében megmutató trend figyelembe vétele véleményünk szerint segíthet hatékonyabb prevenciók stratégia kidolgozásában.

## Anyag és módszer

Elemzésünk alapját a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszék melanoma adatbázisa képezte, amelyet a MedSol-ban rögzített szövettani és klinikai adatokkal töltöttünk fel. Mivel a vizsgált időszakban az egyetem betegellátási területe elsősorban Hajdú-Bihar megye volt, ezért az adatok az ebben a megyében élő populációra reprezentatívak. Az adatbázis 1494 főből állt, akiknél összesen 1567 invazív melanomát igazolt a szövettani vizsgálat. A vizsgált időszakot öt periódusra osztottuk, háromévenkénti bontásban (2000-2002; 2003-2005; 2006-2008; 2009-2011; 2012-2014).

Az adatbázisban rögzítésre kerültek a betegek születési dátuma, neme, a tumorok klinikopatológiai típusa, lokalizációja (fej-nyak, alsó végtag, felső végtag, törzs), vastagsága, a Clark inváziós szint (I-V), az ulceráció megléte vagy hiánya, az operáció időpontja, valamint az, hogy fennáll-e regionális nyirokcsomó, satelita, in tranzit áttét, illetve távoli áttét. A stádiumot, a diagnózis felállításakor az AJCC 7th edition (2009) TNM stádium besorolása alapján határoztuk meg. A betegeket négy korcsoportba osztottuk be: <40; 40-59; 60-79 és 80 év vagy afelületi korosztály. A jelen analízisből kizárásra kerültek az in situ melanoma, valamint a melanoma lokális recidíva és távoli áttét szövettani

diagnózisok, illetve nem kerültek elemzésre az AJCC IV. stádiumában diagnosztizált melanomák.

Az öt vizsgált időszakban a tumor vastagság szerinti összehasonlítást ANOVA teszt segítségével végeztük, amelyet Tukey post hoc teszttel egészítettünk ki. A kategorikus változókat  $\chi^2$  próbával elemeztük. Továbbá megállapítottuk minden egyes év esetében a standardizált incidenciát 100 000 főre nézve. Hajdú Bihar megye lakosságszámát az egyes évekre vonatkozóan a Központi Statisztikai Hivatal szolgáltatta (populáció meghatározása minden egyes év esetében január 1-jén). A referencia populáció meghatározásához a Központi Statisztikai Hivatal és a Nemzeti Rákregiszter adatai lettek felhasználva. A 2000-es évre vonatkozóan az incidencia érték nem került kiszámításra, mivel nem áll rendelkezésünkre erre az évre vonatkozólag megbízható adat a Nemzeti Rákregiszter adatbázisában.

## Eredmények

Vizsgálatunkban összesen 1567 primer incidens malignus melanoma került elemzésre, a 2000–2002. közötti időszakban 234 tumor (230 fő), a 2003-2005 periódusban 282 melanoma (276 fő), a 2006-2008 közötti években 344 melanoma (325 fő), valamint 2009 és 2011 között 369 tumor (345 fő), míg a 2012-2014-es időszakban 388 melanoma (318 fő) adatait analizáltuk.

Az elemzésünk során kor ( $p=0,887$ ) és nem tekintetében ( $p=0,570$ ) nem találtunk szignifikáns különbséget az öt időszakot összehasonlítva. A melanoma típus esetében a felszínesen terjedő forma bizonyult a leggyakoribbnak, míg a Clark besorolást nézve a Clark III szint esetében volt a legmagasabb arány. A lokalizációt illetően a nemek között találtunk szignifikáns különbséget. Összességében, a férfiaknál mind az öt időszakot tekintve szignifikánsan gyakrabban fordult elő a melanoma a törzs területén, míg a nők esetében az alsó végtagon volt a gyakoribb.

Továbbá az AJCC klasszifikáció tekintetében látható volt, hogy az IA stádiumú melanomák aránya a 2000–2002 időszak után emelkedett, viszont a 2012-2014-es periódusban már csökkenés volt tapasztalható, valamint a már nyirokcsomó áttét jelenlétével diagnosztizált tumorok aránya (III. stádium) is szignifikánsan nőtt ezen időszakban. (1. táblázat)

Az öt vizsgált periódusban összehasonlítottuk a melanomák vastagságának átlagát és azt tapasztaltuk, hogy a 2000–2002-es időszakhoz képest, az utolsó periódust (2010–2014) kivéve, mindegyik időszakban szignifikánsan alacsonyabb volt a tumor vastagság ( $p<0,001$ ), viszont a 2006-2008-as időszakhoz képest már 2012–2014-ben szignifikánsan magasabb volt a melanomák vastagsága ( $p<0,01$ ). (1. ábra)

Továbbá megvizsgáltuk 2001 és 2014 között minden egyes évben a melanoma incidenciáját nem és korcsoport szerinti bontásban. A nőknél átlagosan magasabb volt az incidencia, azonban ez az eltérés egyik évben sem volt szignifikáns. (2. ábra)

A korcsoport szerinti bontás esetében azt a tendenciát tapasztaltuk, hogy az idősebb korúak esetében magasabb volt az incidencia érték. A 40 éves kor alatti csoporthoz képest mindegyik évben szignifikánsan magasabb volt az incidencia az idősebb korosztályokban (40-59; 60-79; 80x). Egyedül a két idősebb korcsoport között (60-79 vs. 80x)

	2000-2002 N=230	2003-2005 N=276	2006-2008 N=325	2009-2011 N=345	2012-2014 N=318
<b>Nem N (%)</b>					
Férfi	107 (46,5)	111 (40,2)	136 (41,8)	156 (45,2)	141 (44,3)
Nő	123 (53,5)	165 (59,8)	189 (58,2)	189 (54,8)	177 (55,7)
<b>Kor (év) átlag±SD</b>	56,34±16,37	57,00±15,81	57,50±16,39	60,09±16,19	59,95±15,60
<b>Melanoma</b>	<b>N=234</b>	<b>N=282</b>	<b>N=344</b>	<b>N=369</b>	<b>N=338</b>
Breslow (mm) medián	1.51	0.80	0.70	0.77	0.98
<b>AJCC stádium N (%)</b>					
IA	69 (29,5)	139 (49,3)	190 (55,2)	184 (49,9)	145 (42,9)
IB	19 (8,1)	45 (16,0)	36 (10,5)	33 (8,9)	40 (11,8)
IIA	28 (12,0)	20 (7,1)	27 (7,8)	32 (8,7)	20 (5,9)
IIB	26 (11,1)	15 (5,3)	21 (6,1)	29 (7,9)	35 (10,4)
IIC	15 (6,4)	19 (6,7)	18 (5,2)	27 (7,3)	17 (5,0)
III	31 (13,2)	20 (7,1)	27 (7,8)	15 (4,1)	53 (15,7)

1. táblázat  
Deskriptív statisztika

nem találtunk szignifikáns különbséget az incidencia mértékét illetően. (3. ábra)

### Megbeszélés

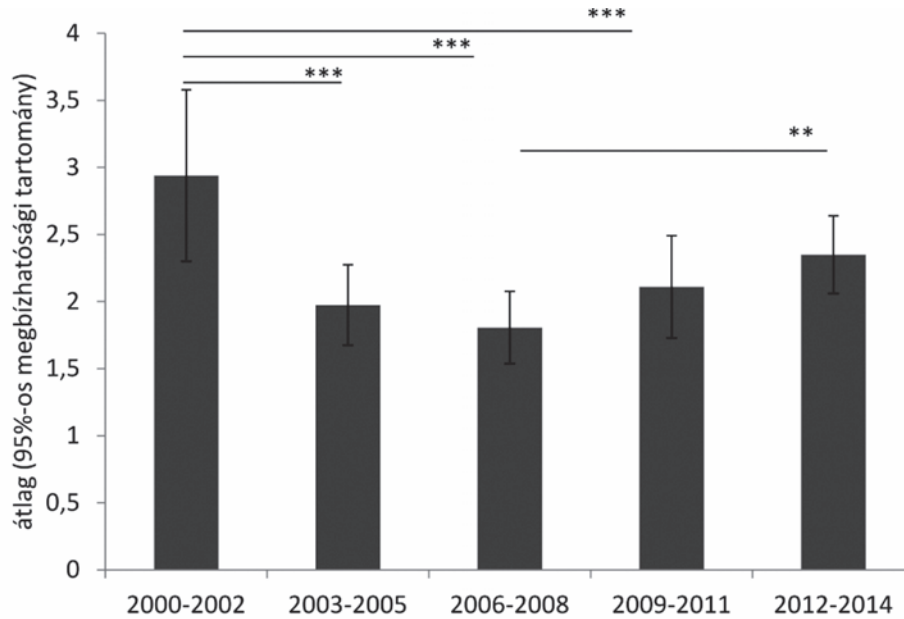
A Debreceni Egyetem melanoma szakrendelés által gondozásba vett betegek vonatkozó epidemiológiai adatok elemzése során azt tapasztaltuk, hogy az 1 mm vagy annál kisebb vastagságú melanomák aránya a 2000-2002-es időszak után emelkedett mindegyik korosztályban, valószínűsíthetően a 2000-es évek második felében induló felvilágosító és szűrőprogramoknak köszönhetően. Viszont a 2012-ig látott kedvező tendencia, a korai fázisban történő melanoma diagnózisa a 2012-2014 közötti időszakban megtorpant, sőt, megnövekedett a nagyobb tumor vastagsággal, következményesen pedig a nyirokcsomó metasztázissal diagnosztizált betegek aránya. Egy Németországban végzett kutatásban, amely 2002 és 2011 közötti időszakban vizsgálta a melanoma stádiumainak a változását, azt tapasztalták, hogy az IA stádiumú melanomák aránya szignifikánsan növekedett a vizsgált időszak alatt, valamint a már nyirokcsomó áttét jelenlétével diagnosztizált melanomák (III. stádium) száma is megemelkedett 2011-re, azonban ez a tendencia már nem volt szignifikáns (28). A melanoma elhelyezkedését illetően vizsgálatunkban különbség adódott a nemek esetében, miszerint a férfiaknál inkább a törzsre, míg a nőket illetően az alsó végtagra lokalizálódnak leginkább a tumorok. Erre a megfigyelésre jutott egy finn és egy német vizsgálat is (29-30). Azonban az Egyesült Államokban történt két olyan vizsgálat is, amelyben ezen tendenciától eltérően, egyrészt a fej-nyaki régióban megjelenő melanomák incidenciájának növekedéséről, másrészt a fiatal nők körében a törzsre lokalizáló tumorok arányának emelkedéséről számoltak be (25-26).

Az elemzésünkben a nem szerinti incidenciája alakulása a vizsgált időszakban enyhe női dominanciát mutatott,

azonban a különbség nem volt szignifikáns. Több nemzetközi tanulmányban geográfiaileg eltérő országokban nézték meg, hogy milyen eltérések figyelhetőek meg a melanoma incidenciáját tekintve a nemek között. Azt találták, hogy Ausztráliában, Új-Zélandon és az Egyesült Államokban inkább a férfiaknál volt tapasztalható magasabb incidenciája, míg számos európai országban a nők esetében figyeltek meg magasabb arányt (31-32).

Korcsoport szerinti bontásban, a vizsgálatunkban azt találtuk az incidenciája tekintetében, hogy a legmagasabb incidenciája 60 éves, sőt 80 éves kor felett volt tapasztalható, azaz egyértelműen a kor előrehaladtával emelkedik a melanoma előfordulása. Számos tanulmány támasztja alá az általunk kapott eredményeket, miszerint az idősebb kor összefüggésben áll az emelkedett incidenciával (33-34), azaz az előregedő társadalom, a nagyobb arányú idősebb populáció előfordulása egyik oka lehet a világszinten is tapasztalt melanoma incidenciája emelkedésnek.

Eredményeink megerősítik, hogy a szűrőprogramok folytatása hazánkban is szükséges (35). Azonban a jelenlegi klinikai gyakorlati útmutatások szerint, a melanoma mortalitásának csökkentésében rejlő tényleges bizonyítékok hiányában a populáció szintű bőrszűrés nem ajánlható (36). Egy Schleswig-Holsteinben, Németországban végzett vizsgálat eredményei is azt támasztják alá, nincs bizonyíték arra, hogy a bőrrák szűrése hatékony megelőzés lenne a melanoma halálozását illetően (37). Azonban, ha a magas kockázatú populációt azonosítjuk, akkor a célcsoport körében költségkímélőbben és hatásosabban végezhetnénk el a szűrővizsgálatot (27, 38). Eredményeink felvetik, hogy 65 év felettiek körében kellene több szűrőprogram. Ugyanakkor tapasztalat szerint ezen melanomák között sokkal több a gyorsan növekvő, nodularis típusú tumor, ezért nehéz lenne kivitelezni kellően gyakori bőrgyógyászati szűrést. Az egészségügyi kapacitások optimálisabb kihasználása szempontjából viszont figyelembe lehetne venni, hogy ezek az emberek a háziorvosi surveillance célcsoportja



1. ábra

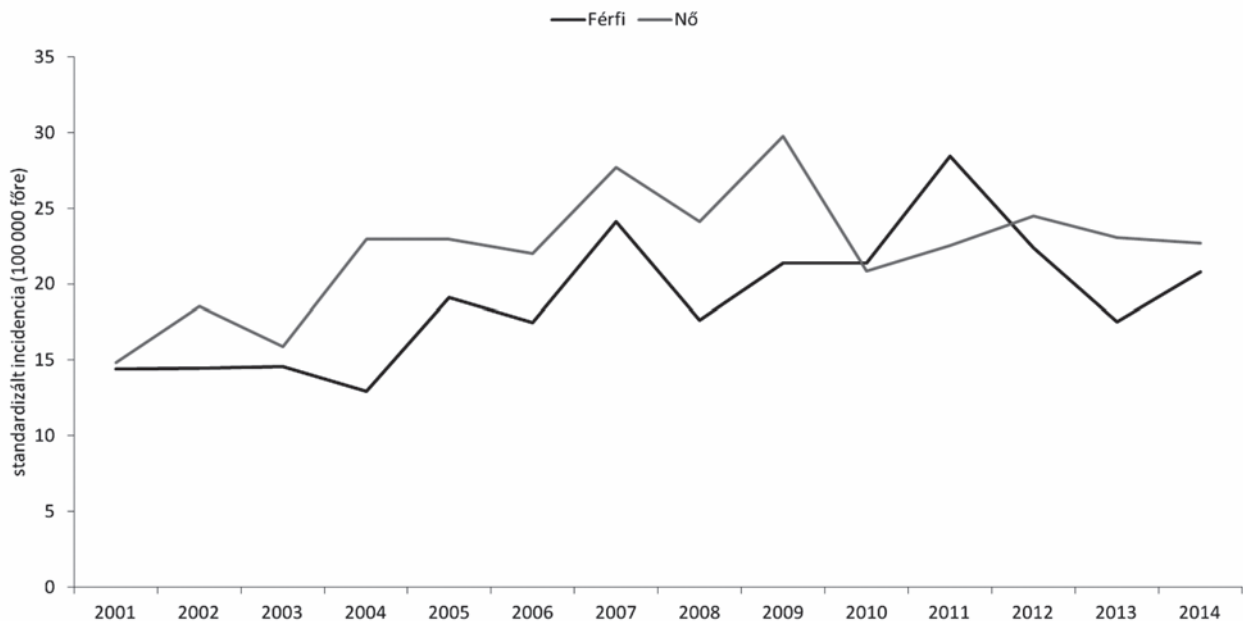
A tumor vastagságok összehasonlítása az öt vizsgált időszakban ANOVA teszt segítségével történt, amely Tukey post hoc teszttel lett kiegészítve.

\*\* p<0,01

\*\*\* p<0,001

a krónikus kardiovaszkuláris, metabolikus és mozgásszervi betegségek miatt, ezért felvetődik, hogy a háziorvosi praxis finanszírozásának bőrvizsgálatra irányuló díjazással történő kiegészítésével, valamint a háziorvos és bőrgyógyász közti betegút könnyítésével javítható lenne a korai felismerési ráta. Egy ír vizsgálat eredményei is azt mutatták, hogy a házi-orvosok bőrgyógyászati továbbképzésével a melanomák gyorsabb diagnosztizálása, valamint alacsonyabb költség és nagyobb kényelem érhető el a betegek számára (39). Véle-

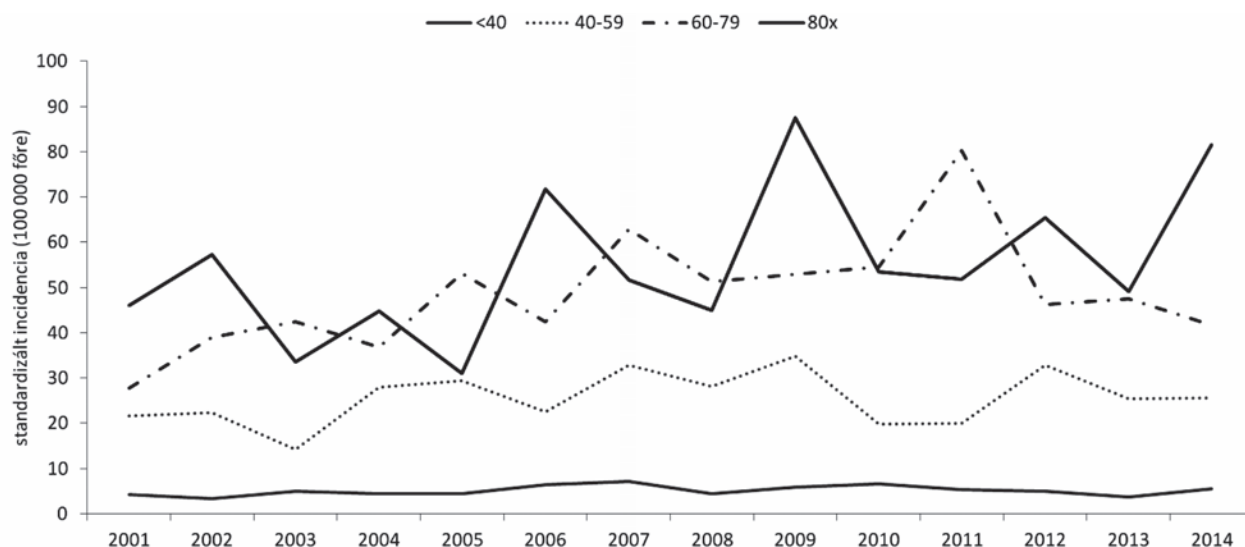
ményünk szerint a melanoma korai felismerése a 41-65 éves korcsoportban egy rugalmasabb bőrgyógyászati és bőrsé-bészeti hozzáférést biztosító ellátással lenne javítható, miután felvilágosító kampányok hatására az emberek érzékenysége az új vagy megváltozott anyajegyre nagyobb(á válik). Ennek megfelelően a privát bőrgyógyászati praxisok jelentősége és felelőssége egyre nagyobb ezen a téren, bár szükség lenne az állami bõrgondozói hálózat megerősítésére is, ahol rizikótényezőktől függően 6-12 havonta végzett



2. ábra

Melanoma incidenciája 100 000 főre nézve a férfiak és a nők körében, 2001-től 2014-ig





3. ábra

Melanoma incidenciája 100 000 főre nézve az egyes korcsoportokban (<40; 40-59; 60-79; ≥80), 2001-től 2014-ig

bőrvizsgálat is megoldható lenne, de legalább egy alkalommal történő bőrgyógyászati konzultáció és betegoktatás.

A fiatalabb korcsoportok tekintetében valószínűleg a kellően informatív és kreatív oktatásra történő hangsúlyfektetés lehet eredményes, például az általános iskolai és a középiskolai tananyag részeként, valamint a terhes gondozás során a bőr fototípusok, napégés, szolárium, photoaging, anyajegyek számának, kinézetének, változásának jelentősége tárgyalható volna (40-41). Emellett mind a primer, mind a szekunder prevencióban az orvosi informatikai és biotechnológiai fejlesztések hozhatnak a jövőben előrelépést.

### Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését az OTKA-K120206 és 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

1. Garbe C., Leiter U.: Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* (2009) 27(1), 3-9.
2. Balatoni T., Liszky G., Miklós Z. és mtsai: A melanoma malignum epidemiológiája. *Orv Hetil.* (2011) 152(25), 1000-1006.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC) <http://www.iarc.fr/>
4. GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr/>
5. Ivry G. B., Ogle C. A., Shim E. K.: Role of Sun Exposure in Melanoma. *Dermatol Surg.* (2006) 32, 481-492.
6. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M. S. és mtsai: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* (2005) 41(1), 45-60.
7. Thompson J. F., Kefford R. F.: Cutaneous melanoma. *Lancet.* (2005) 365, 687-701.
8. Centers for Disease Control and Prevention, 2014. The Burning Truth. <http://www.cdc.gov/cancer/skin/burningtruth/index.htm>.
9. Le Clair M.Z., Cockburn M.G.: Tanning bed use and melanoma:

Establishing risk and improving prevention interventions. *Prev Med Rep.* (2016) 3, 139-144.

10. Watson M., Holman D. M., Maguire-Eisen M.: Ultraviolet radiation exposure and its impact on skin cancer risk. *Seminars in Oncology Nursing.* (2016) 32(3), 241-254.
11. Autier P., Severi G., Pedeux R. és mtsai: Number and size of nevi are influenced by different sun exposure components: implications for the etiology of cutaneous melanoma (Belgium, Germany, France, Italy). *Cancer Causes Control.* (2003) 14(5), 453-459.
12. Chang Y., Barrett J. H., Bishop D. T. és mtsai: Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol.* (2009) 38(3), 814-830.
13. Global Burden of Disease <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
14. Guy G. P., Ekwueme D. U., Tangka F. K. és mtsai: Melanoma Treatment Costs. A Systematic Review of the Literature, 1990-2011. *Am J Prev Med.* (2012) 43(5), 537-545.
15. Koelink C. J., Kollen B. J., Groenhof F. és mtsai: Skin lesions suspected of malignancy: an increasing burden on general practice. *BMC Fam Prac.* (2014) 15, 29.
16. Voss R. K., Woods T. N., Cromwell K. D. és mtsai: Improving outcomes in patients with melanoma: strategies to ensure an early diagnosis. *Patient Relat Outcome Meas.* (2015) 6, 229-242.
17. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. és mtsai: Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol.* (2009) 27(36), 6199-6206.
18. Youl P. H., Baade P. D., Parekh S. és mtsai: Association between melanoma thickness, clinical skin examination and socioeconomic status: results of a large population-based study. *Int J Cancer.* (2011) 128, 2158-2165.
19. American Cancer Society 2008. [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
20. Lasithiotakis K., Leiter U., Meier F. és mtsai: Age and Gender Are Significant Independent Predictors of Survival in Primary Cutaneous Melanoma. *Cancer.* (2008) 112(8), 1795-804.
21. Fleming N. H., Tian J., Vega-Saenz de Miera E. és mtsai: Impact of age on management of primary melanoma patients. *Oncology.* (2013) 85(3), 173-181.
22. Balch C. M., Soong S., Thompson J. F. és mtsai: Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: An inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol.* (2014) 21(4), 1075-1081.
23. Balch C. M., Soong S., Gershenwald J. E. és mtsai: Age as a Prognostic Factor in Patients with Localized Melanoma and Regional Metastases. *Ann Surg Oncol.* (2013) 20(12), 3961-3968.

24. *Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. és mtsai:* Multivariate Analysis of Prognostic Factors Among 2,313 Patients With Stage III Melanoma: Comparison of Nodal Micrometastases Versus Macrometastases. *J Clin Oncol.* (2010) *28(14)*, 2452-2459.
25. *Bradford P. T., Anderson W. F., Purdue M. P. és mtsai:* Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2010) *19(9)*, 2401–2406.
26. *Marcus D. M., Marcus R. P., Prabhu R. S. és mtsai:* Rising Incidence of Mucosal Melanoma of the Head and Neck in the United States. *J Skin Cancer.* (2012) *2012*, 231693.
27. *Stang A., Garbe C., Autier P. és mtsai:* The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme. *European Journal of Cancer.* (2016) *64*, 83-88.
28. *Schoffer O., Schüle S., Arand G. és mtsai:* Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002-2011. *BMC Cancer.* (2016) *16*, 936.
29. *Lasithiotakis K., Leiter U., Gorkiewicz R. és mtsai:* The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany. Trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer.* (2006) *107(6)*, 1331-1339.
30. *Stang A., Pukkala E., Sankila R. és mtsai:* Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer.* (2006) *119*, 380-384.
31. *Erdmann F., Lortet-Tieulent J., Schüz J. és mtsai:* International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* (2013) *132(2)*, 385-400.
32. *Lens M. B., Dawes M.:* Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* (2004) *150*, 179–185.
33. *Vanstraelen D., Deleu H., Van Robays J. és mtsai:* Melanoma incidence trends in Limburg after screening and prevention campaigns. *Arch Public Health.* (2010) *68*, 1-13.
34. *Puig S., Marcoval J., Paradelo C. és mtsai:* Melanoma incidence increase in the elderly of Catalonia with stabilization of incidence in the younger population: effect of prevention or consequence of immigration? *Acta Derm Venereol.* (2015) *95(4)*, 422-426.
35. *Tóth V.:* A melanoma korai felismerését javító preventív program szükségessége hazánkban az epidemiológiai adatok tükrében. *Magy Onkol.* (2016) *60*, 78–83.
36. *Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group.* Clinical Practice Guidelines of the Management of Melanoma in Australian and New Zealand. Wellington: Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party; (2008) Available from: [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp111.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp111.pdf)
37. *Boniol M., Autier P., Gandini S.:* Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. *BMJ Open.* (2015) *5(9)*, e008158.
38. *Cristofolini M., Boi S., Cattoni D. és mtsai:* A 10-Year Follow-Up Study of Subjects Recruited in a Health Campaign for the Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Suggestions for the Screening Timetable. *Dermatology.* (2015) *231*, 345–352.
39. *Buckley D., McMonagle C.:* Melanoma in primary care. The role of the general practitioner. *Ir J Med Sci.* (2014) *183(3)*, 363-368.
40. *Nahar V. K.:* Skin cancer prevention among school children: a brief review. *Cent Eur J Public Health.* (2013) *21(4)*, 227-232.
41. *Tóth V., Somlai B., Hárssing J. és mtsai:* Melanomás betegek stádium szerinti megoszlása egy hazai centrumban. *Orv Hetil.* (2013) *154(25)*, 969-976.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

## Multiplex actinicus keratosisek kezelése

### Treatment of multiple actinic keratosis

GELLÉN EMESE DR., SZIMA GEORGINA DR., RÁCZ ANITA DR.,  
SZÖDÉNYI ANNAMÁRIA DR., HEGEDŰS CSABA, HORKAY IRÉN DR.  
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az UV sugárzásnak a photodermatosisek kialakulása mellett döntő szerepe van a photocarcinogenesisben és a photoagingben is. Az utóbbi évtizedekben a fehér bőrű populációban fokozatosan növekszik a melanoma és non-melanoma bőrdaganatok incidenciája. Az actinicus keratosisek, mint a laphámsejtes carcinomák prekursorai, a krónikus napfénykárosodás objektív jelzői. Ezt támasztja alá az is, hogy elsősorban a napfénynek kitett bőrterületeken fordulnak elő (arc, fülek, kopasz fejbőr, kézhát, alkarok feszítő felszíne) soliter vagy multiplex formában. A bőrdaganatok kialakulásának megelőzése érdekében elengedhetetlen a preventív stratégiák alkalmazása, melyek magukba foglalják az actinicus keratosisek aktív kezelését is.

#### Kulcsszavak:

UV sugárzás – actinicus keratosis –  
mező carcinogenesis – fotodinamiai terápia  
– lézer

#### SUMMARY

UV irradiation plays a major role not only in the pathogenesis of photodermatosis but also in photocarcinogenesis and in photoaging as well. The incidence of melanoma and non-melanoma skin cancers has increased in the fair skinned population in the last decades. Actinic keratosis, precursors of squamous cell cancers, are the objective signs of chronic actinic skin damage. It is supported by their solitary or multiple presence on the sun exposed areas including the face, ears, bald scalp, dorsal hands and forearms. Therefore, preventive strategies and the active treatment of actinic keratosis are essential to avoid the development of skin tumors.

#### Key words:

UV exposure – actinic keratosis –  
field carcinogenesis – photodynamic therapy  
– laser

Az elmúlt évtizedekben a napfény ultraibolya sugárzásának adverz dermatológiai hatásai gyakoribbá váltak a környezeti változások következtében (a légkör védő ózon rétegének károsodása, kemikáliák az iparban és mezőgazdaságban, fotoszenzibilizáló gyógyszerek, stb). Ennek következtében egyre több photodermatosiszt diagnosztizálunk (1). Például az első hazai hydroa típusú erythropoeticus protoporphyriát 1967-ben közöltük (2). Azóta további 24 esetet diagnosztizáltunk a debreceni Bőrklínikán, amelyek nagy többsége familiáris halmozódású. Beteganyagunkban a ferrokrelatáz génjében identifikált mutációk közül 1997-ben Dr. Remenyik Éva azonosított egy új mutációt (3). A photodermatosisek mellett meghatározó szerepe van az UV fénynek a photocarcinogenesisben és a photoagingben is (4, 5). Az utóbbi évtizedekben megnőtt a hámsejt eredetű praecancerosisek pl. actinicus keratosisek (AK) és a malignomák (laphámsejtes és basalsejtes carcinomák) száma is a melanoma malignum mellett. (6) Az AK a laphámsejtes carcinomák praecancerosisei, a krónikus napfénykárosodás pre-

diktorai (7). Multiplex jelenlétük egy adott régióban ún. mező carcinogenesisist rejt, amelynek értelmében nemcsak az AK-ok, hanem a környező bőr is tartalmaz bizonyos genetikai eltéréseket, melyek egy idő után újabb AK-ok megjelenéséhez vezetnek (7, 8). Ezáltal az egész „mező” aktív kezelése szükséges a betegek hatékony ellátása érdekében (9).

#### Az actinicus keratosisek epidemiológiája

Az epidemiológiát illetően nem állnak rendelkezésre pontos populáció-alapú incidenciacik és prevalenciaraátak. Azonban elmondható, hogy prevalenciája a legmagasabb olyan fehér bőrű egyének körében, akik az Egyenlítőhöz közel élnek. Így Ausztráliában az emberek közel 40%-át érinti. (10, 11, 12.) Incidenciája az életkor előrehaladtával nő. A szubtrópusi Ausztráliát tekintve, 30-69 év között a férfiaknál 53%, a nőknél 30%-os az incidenciacik ráta (13).

## Az actinicus keratosisek kialakulásának pathomechanizmusa

A krónikus UV expozíció központi szerepet játszik az AK-k pathogenesisében. Az UVB sugárzásnak direkt mutagén hatása van a DNS-re ciklobután pirimidin dimerek és 6-4 photoproduktumok létrehozása révén. UVA sugárzás hatására reaktív oxigén szabadgyökök képződnek, melyek a nukleinsav, membrán lipidek és proteinek oxidatív károsodását okozzák. Ezek az oxidatív károsodások a normál szignál transzdukciós folyamatok megváltozásához és abnormális sejtproliferációhoz vezetnek. Az UV sugárzásra válaszul p53 expresszálódik és aktiválódik az epidermisben. A p53 szerepet játszik a sejtciklus megállításában és a DNS reparációs enzimszisztéma aktiválásában. Kijavíthatatlan DNS károsodás esetén apoptosist indukál. A p53 mutáció egy korai lépés a tumorigenezisben, amelyen felül más mutációk is létrejönnek a tumorszuppresszor géncsoportban és az onkogéneknél. Emellett az UV-indukálta gyulladáshoz (COX-2) és immunszuppresszióhoz (Foxp3<sup>+</sup> T reg sejtek emelkedett száma, transz-urokánsv izomerizációja cisz-urokánsvá) is kiemelt jelentősége van az AK-k pathomechanizmusában (14, 15, 16). Egyes feltételezések alapján a humán papilloma vírus (HPV) szerepe is felmerült a fertőzött keratinocyták E6 és E7 virális onkoproteinek expressziója révén (14, 17).

## Rizikófaktorok

Elsődleges rizikófaktorok az idősebb életkor, a férfi nem, a magas kumulatív napfény expozíció, a világos bőrtípus és az immunszuppresszió fennállása (12, 18, 19). Az utóbbi miatt különös tekintettel kell lennünk a szervtranszplantált betegeknek, akik krónikusan immunszupprimáltak. Esetükben a fenti tényezők mellett bizonyos immunszuppresszív gyógyszerek (azathioprin, cyclosporin A, tacrolimus), az immunszuppresszió hosszabb időtartama, az átültetett szerv típusa (szív/tüdő > vese > máj), magasabb életkor transzplantációkor, alacsony CD4<sup>+</sup> sejtszám, HPV 5,8 infekció jelenléte járulnak hozzá a fokozott bőrdaganat kockázathoz (20). Bőrtumorsejt fokozott megjelenésére számíthatunk olyan genetikai szindrómában szenvedő betegnél, akiknél a DNS reparációs mechanizmus, melanin bioszintézis érintett vagy az UV sugárzás okozta károsodásra való fokozott érzékenység jellemző (1).

## Az actinicus keratosisek lefolyása

Az AK-k jelenléte megfelelő kezelés hiányában egy dinamikus, de krónikus folyamat. A meglévő AK-ok képesek spontán regresszióba, malignus transzformáció révén lap-hámsejtes carcinomává (SCC) átalakulni, illetve az aktuális állapotukban megmaradni. A tanulmányok többsége alapján soliter AK esetén 20-30% közötti a regresszió aránya, multiplex AK esetén a betegek 0-7,2%-ánál következik be regresszió. Egy AK SCC-vé történő progresszióját illetően 0,24-1,4% a rizikó évente (7, 12, 21). Habár alacsony az

SCC-vé történő átalakulás esélye, azonban nem ismertek azok a prognosztikai faktorok, amelyek alapján eldönthető lenne, hogy mikor számíthatunk erre. Ráadásul egy tanulmány alapján azon AK-k esetén várható a leggyakrabban invazív SCC-vé való progresszió, ahol az atípusos keratinocyták döntően az epidermális basalis rétegre korlátozódnak (I-es grádus) (22). Ez is alátámasztja, hogy minden AK-t adekvátan kell kezelni (21).

## Kezelési lehetőségek

Az AK-k számától függően elkülönítünk az adott lézióra irányuló és ún. mező terápiákat (9, 19, 23, 24). Az utóbbi révén lehetőség nyílik nemcsak a meglévő AK-k destruktív eltávolítására, hanem a szubklinikus atípusos keratinocyták eliminálására is egy krónikusan napfénykárosodott bőrterületen belül. Amennyiben az egy régió belüli AK-k száma nem haladja meg az ötöt, elsősorban cryoterápia, hyperkeratotikus AK esetén elektrodisszekció kürettázzsal ajánlott. Az utóbbi esetben lokális anesztézia szükséges és fennáll a heg kialakulásának esélye. Shave biopszia esetén pedig szövettani vizsgálatra is lehetőség nyílik a klinikailag SCC-re gyanús esetekben. Egy régió belüli legalább 6 AK és krónikusan napfénykárosodott bőr esetén mező kezelés szükséges. Általa nemcsak a látható, hanem a szubklinikus AK-ok is hatékonyan kezelhetők (25). A mező kezeléseket közé sorolható az 5-fluorouracil (5-FU), imiquimod, diclophenac, fotodinámiai terápia (PDT), ablatív lézerek (CO<sub>2</sub>, Er: YAG), és az ingenol mebutát (9, 19, 22, 23). Bármelyik kezeléssel párhuzamosan mechanikus (kalap, hosszú ujjú ruházat, napszemüveg) és kémiai (fényvédők) fényvédelmi módszerek alkalmazása is javasolt (19). Munkacsoportunk az ablatív lézerek és a fotodinámiai terápia hatékonyságát vizsgálja multiplex actinicus keratosisek kezelése során.

## Fizikai kezelési lehetőségek

### Cryoterápia

Ideális abban esetben, ha az AK-k elszórtan helyezkednek el vagy kevesebb mint öt van belőlük, illetve azon betegeknél, akiknél nem kivitelezhető a mező terápia (23). A folyékony nitrogénnel végzett cryoterápia (-195,8 °C) spray formában (cryogun) vagy kontakt úton alkalmazható, az epidermális keratinocyták károsítását okozza. A keratinocyták apoptosisa már -40 és -50 °C-on bekövetkezik. A mélyfagyasztás akkor eredményes, ha több ciklusban végzik, ezért kioldás után több alkalommal ismétlendő. A cryokezelés klinikai tünetei 5 fázisban zajlanak: bőrpír, oedema, hólyagképződés (24 óra múlva), mumifikálódás (kb. 14 nap után kilökődés, fekélyképződés), hámosodás vagy hegeképződés. Hatásmechanizmusa 3 fázissal, a hőtranszfer, a sejtkárosodás és a gyulladás fázisával jellemezhető (26). Egyszerűen és gyorsan alkalmazható, a betegek általában jól tolerálják, lokális érzéstelenítést nem igényel. Nincs standardizált protokoll a fagyasztás időtartamára és a kezelé-

sek számára vonatkozóan. Irodalmi adatok alapján a hatás-mellékhatást figyelembe véve az 5-10 secundumig tartó fagyasztási idő tekinthető optimálisnak. Terápiás hatékonysága 39-83% közötti (24). A kezelés megismétlése a 12 hónapon belül kialakuló 1,2-12%-os rekurrencia ráta miatt gyakran szükséges (27). A fagyasztást követően erythema, oedema, hólyagok, infekció, hegek, illetve tartós hypo- vagy hyperpigmentáció alakulhat ki (21, 27, 28). A kezelés kontraindikációját ismeretlen eredetű vérképzőszervi zavarok, hideg intolerancia, Raynaud betegség, hideg urticaria, cryoglobulinaemia, kollagén és autoimmun betegségek jelentik (27). 5%-os 5-fluorouracillal, 5%-os imiquimoddal és ALA/MAL-PDT-vel való összehasonlítását illetően, alulmaradt mindhárom kezelési módszerrel szemben a hatékonyságát illetően. Ezért elsősorban soliter AK-ok kezelésére ajánlják (28).

### Sebészeti beavatkozás

Abban az esetben ajánlott, amikor klinikailag gyanú van invazív SCC kialakulására (24).

### Kürettázs és elektrokoaguláció

Izoláltan jelenlévő, hyperkeratotikus AK-k kezelésére ajánlott. Az atípusos sejtek mechanikus eltávolítása mellett vérzéscsillapítást is biztosít. Terápiás hatékonyságára vonatkozó vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Mellékhatásként infekció, hegeképződés és pigmentációs zavarok alakulhatnak ki (23, 24, 29).

### Lézeres kezelés

Az AK-k ablatív kezelési lehetőségei között szerepel az Erbium: Yttrium-Aluminium-Garnet (Er:YAG) és szén-dioxid (CO<sub>2</sub>) lézerek alkalmazása izolált vagy kisszámú AK-k esetén csakúgy, mint többszörös, mező carcinogenesis által érintett bőrfelületen (19).

A debreceni Bőrgyógyászati Klinikán egy 2940 nm hullámhosszúságú infravörös Er:YAG lézer áll rendelkezésre ablatív kezelések céljából. A készülék a középső infravörös tartományban emittál, mely a víz elnyelődési maximumához esik igen közel (3000 nm). Mivel a víz magas koncentrációban van jelen a szövetekben, mint kromofór targetként

szolgál a lézerfénynek, így az Er:YAG lézer felszínes szöveteltávolításra kiválóan alkalmazható. Frakcionált ablatív és teljes felület ablatív módban alkalmazható, a teljes felület abláció esetén egyenletes síkban történik a szöveteltávolítás, míg frakcionált üzemmód esetén a bőrfelszínre merőlegesen oszlopszerű, mikroszkopikus hőkárosodási zónák keletkeznek, melyek a dermis mélységéig terjednek. Mivel ezeket az oszlopokat egészséges szövetek övezik, így a regenerációs idő a teljes ablációhoz képest jelentősen rövidebb, gyorsabb a sebgyógyulás, mely által a mellékhatások gyakorisága is jelentősen csökken. Ez utóbbi módszerrel kezelt bőrfelületnek akár 60%-a intakt maradhat, így a sebgyógyulás 2-3 napra rövidül, ugyanakkor eredményes a bőrmegújító hatása. Teljes ablációval 7-10 nap gyógyulási idővel számolhatunk. Az ablációs mélységet és az izolált oszlopok sűrűségét a készülékeken módosíthatjuk betegenként, személyre szabottan. A felületi szöveteltávolítás alkalmazása révén az AK-k terápiájában is eredményes eszköz. A beavatkozás után a kezelt bőrfelületen steril gyulladás alakul ki, amely fokozza a sejtek anyagcseréjét, megújulását. A gyógyulás során a bőr kollagén rostjai megújulnak, és spirál alakzatot vesznek fel, ezáltal a bőr megfeszül, rugalmasabbá válik, a ráncok kisimulnak. Az ablatív lézeres kezelés biztonságos és hatékony, már az első alkalmazás után is jó eredményeket mutat (30). Szövettanilag a kezelést követően a korai szakaszban enyhe perivasculáris polymorphonuclearis és eosinophil sejtes beszűrődés látható, ezt követően neocollagenesis jön létre (31). A teljes érintett bőrfelszín kezelése hosszú és hatékony profilaxist nyújt az AK-kal szemben és csökkenti az SCC-vá való átalakulás kockázatát (32, 33). Irodalmi adatok alapján a teljes remisszió 90% körüli (28). Mellékhatásként fájdalom, gyulladás, hypo- és hyperpigmentáció, hólyag- és purpura képződés, pörkösödés, késleltetett gyógyulás és gyulladást követő erythema lehet jelen (30, 31). Fontos a megfelelő fényvédelem betartása a kezelést megelőző 6 hétben és az azt követő 6 hónapban (32).

Klinikánkon az Er:YAG lézer frakcionált ablatív és teljes felület ablatív módszerrel történő kezelését hasonlítottuk össze azon célból, hogy megítéljük klinikailag alkalmas-e a frakcionált Er:YAG lézer kezelés az AK-ok



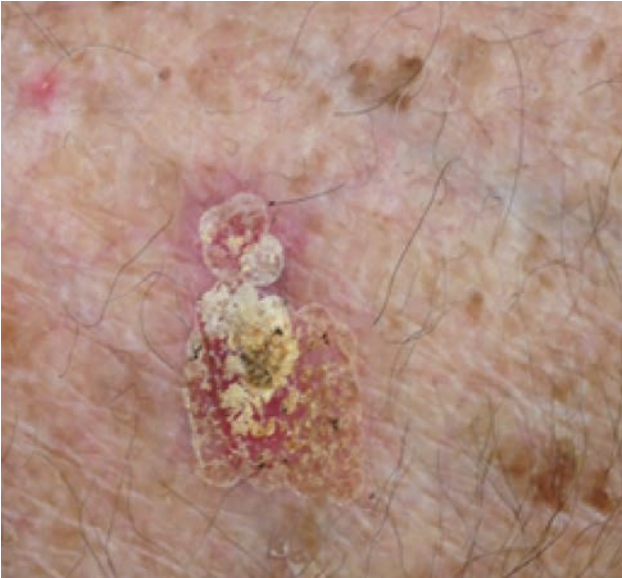
1.a ábra

AK teljes ablatív lézer kezelés előtt



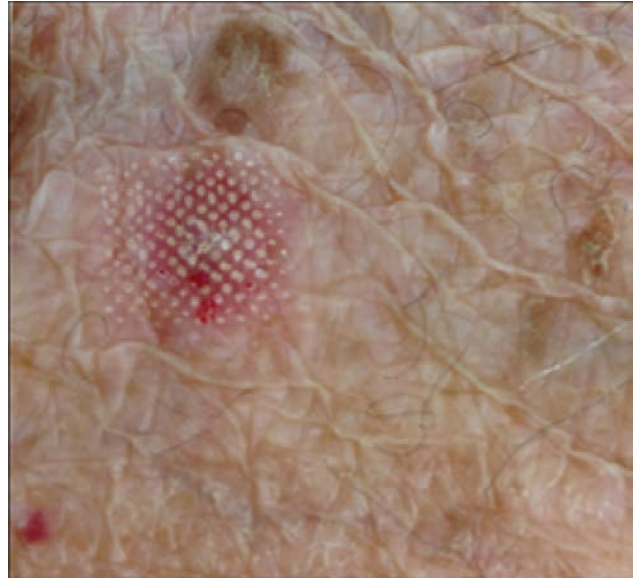
1.b ábra

AK frakcionált ablatív lézer kezelés előtt



2.a ábra

AK teljes ablatív lézer kezelés után közvetlenül



2.b ábra

AK frakcionált ablatív lézer kezelés után közvetlenül

terápiájára, a teljes ablatív kezeléshez képest (1.a, b, 2.a, b ábra). 6 hónappal a lézeres kezelése után kiváló, recidívamentes státuszt eredményezett a teljes felszín ablatáció és a frakcionált ablatáció is (3.a, b ábra), továbbá hat hónappal a lézeres kezelése után sem a teljes ablatív, sem a frakcionált ablatív módszerrel kezelt területen nem voltak láthatóak az AK-k hisztopatológiai jelei a szövettani metszeteken.

#### Fotodinámiás terápia (PDT)

A PDT-hez alapvetően három dologra van szükség: fényérzékenyítő anyagra, fényforrásra és oxigénre. A leggyakrabban alkalmazott fényérzékenyítő anyagok az 5-aminolevulinsav (5-ALA) és a methylaminolevulinsav (MAL). Krém, gél és folyadék formájában vannak kereskedelmi forgalomban. Az inkubációs idők készítményenként változhatnak, de általában

a fényérzékenyítő anyag alkalmazását követő három óra múlva történik a kezelt terület megvilágítása kék (USA-ban) vagy vörös fényel (Európában) (34). A fényérzékenyítő anyagot elsősorban a gyorsan osztódó praemalignus és malignus sejtek veszik fel és alakítják át protoporfirin IX-é, amelyet megvilágítva reaktív oxigén szabadgyökök képződnek a sejtek apoptózisát és necrosisát okozva. A sejthalál mellett a vaszkulátúra destrukcióját is okozza, valamint a veleszületett és szerzett immunválasz aktiválásával tumor-ellenes immunválaszt generál (35). Mindezek mellett kedvezően befolyásolja a fotoaginget is a dermisre kifejtett indirekt hatások (neokollagenézis és az elasztikus rostok degradációjának fokozása) révén (36). A mellékhatásokat tekintve a kezelés során égő érzés jelentkezik, amely fájdalommal fokozódik. A PDT által fototoxikus reakció alakul ki, melynek következtében az epi-



3.a ábra

6 hónappal teljes ablatív lézer kezelés után



3.b ábra

6 hónappal frakcionált ablatív lézer kezelés után



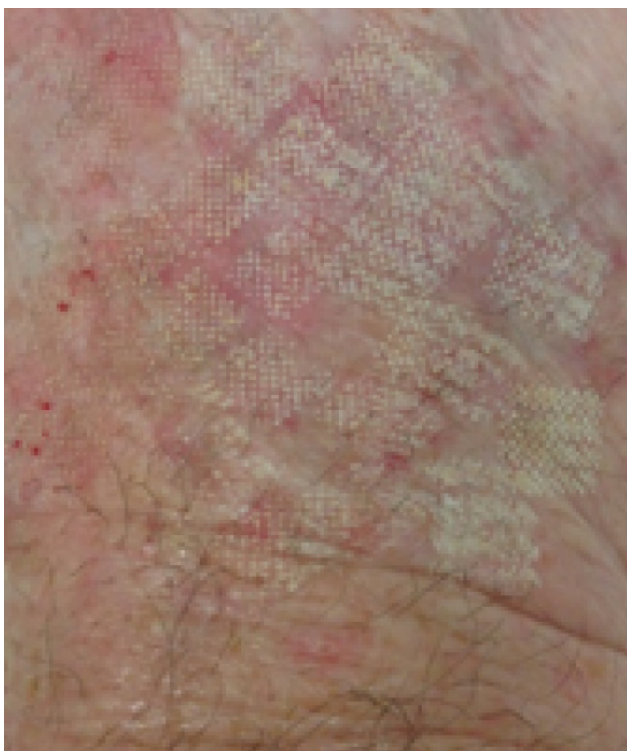
4. ábra

Kiindulási állapot (jobb kézhát konvencionális PDT-vel, bal kézhát Er:YAG lézerrel kombinált PDT-vel kezelve)



6. ábra

3 hónappal a kezeléseket követően



5. ábra

Közvetlenül az Er:YAG lézer előkezelést követően

dermis lehámlik, új hám képződik, ezáltal a bőr egyenetlensége csökken, a pigmenteltérések is javulnak. Kiváló kozmetikai eredménnyel gyógyul. Előnye a többi kezeléssel szemben, hogy a hegek kialakulásának esélye csekély. Ritkán hypo/hyperpigmentáció figyelhető meg a kezelés helyén. A kezelések számát illetően nincs limit, a metylaminolevulinsav alkalmazása esetén két egymást követő kezelés javasolt 1 hetes különbséggel (34). Terápiás hatékonysága széles skálán mozog, 59-92% közötti, azonban a rekurrencia 1 évvel a kezelést követően 17% körüli irodalmi adatok alapján (37). A PDT alkalmazásának

egyik limitációja lehet az erős fájdalom, melynek minimalizálása érdekében a daylight PDT protokollját alkották meg. Ennek során a fényérzékenyítő anyag felvitelét követő 30 percnél meg kell kezdeni a kétórás napfény expozíciót (38). A kezelést követő néhány óra múlva már kialakulnak a klaszterikus PDT-t követően látható klinikai jelek (erythema, oedema, majd erosiók). Hatékonyságát illetően nem különbözik szignifikánsan a konvencionális PDT-től, miközben a fájdalom jelentős mértékben lecsökken (39, 40).

Irodalmi adatok alapján a PDT terápiás hatékonyságát frakcionált ablatív lézer (CO<sub>2</sub>, Er:YAG) előkezeléssel lehet növelni. A frakcionált ablatív lézer előkezelés során apró lyukak keletkeznek az epidermisen, melyek a fényérzékenyítő anyag hatékonyabb penetrációját teszik lehetővé. Az eddig közölt eredmények alapján az ezen módszerrel kiegészített PDT hatékonysága 87-100% közötti (41, 42).

A debreceni Bőrgyógyászati Klinikán is folyamatban van egy összehasonlító vizsgálat az Er:YAG lézerrel előkezelt PDT és a konvencionális PDT terápiás hatékonyságát és fotorejuvenációs hatását illetően multiplex actinicus keratosisok kezelése során (4., 5. ábra). Az eddig kezelt betegek adatai alapján mindkét kezelési módszerrel szignifikánsan csökkent az AK-k száma 3 (6. ábra), illetve 12 hónappal a kezelést követően. Ezen felül csökkent a p53 pozitív sejtek száma is 3 hónappal a kezeléseket követően. Azonban a lézerrel kombinált PDT 3 hónappal a kezelést követően szignifikánsan hatékonyabb volt a konvencionális PDT-nél. Másrészt a fotoaging objektív jeleit illetően mindkét kezelési módszerrel szignifikánsan csökkent a globális fotoaging, a durva és finom ráncok, valamint a teleangiectasiák száma.

## Lokális kezelési lehetőségek

### 5- Fluorouracil (5-FU)

0,5% és 5%-os formában van kereskedelmi forgalomban. A timidilát-szintetáz gátlásával gátolja a DNS szinté-

zist és kisebb mértékben az RNS-transzkripciót az osztódó sejtekben. Az 5%-os formát naponta egyszer-kétszer 2-4 héten át, a 0,5%-os formát naponta egyszer 1-4 héten át ajánlott alkalmazni. Hatékonysága 43-96% közötti, mely növelhető kötésben, chemowrap (egész mezőre egyenletesen felvitt, egy héti kötésben tartva) formájában. Egyszerre maximum 500 cm<sup>2</sup>-nyi terület kezelhető. A kezelés helyén égő érzés, fájdalom, erythema és erosiók kialakulásával számolhatunk. Dihydropyrimidin dehydrogenáz deficiens egyéneknél szisztémás toxicitáshoz (fejfájás, inszomnia, irritabilitás, stomatitis, leukocytosis, thrombocytopenia, neutropenia, neurotoxicitás) vezethet. Ezen felül nem ajánlott alkalmazni acnés, rosaceás illetve melasmával rendelkező betegek esetén. (19, 23, 24, 29, 43, 44). A 0,5% és az 5%-os 5-fluorouracil terápiás hatékonyságát összehasonlító tanulmányban nem volt szignifikáns különbség a kettő között, azonban a 0,5%-os koncentráció esetén jelentősen kevesebb mellékhatásokat tapasztaltak (45). Ennek alapján elsősorban a 0,5%-os forma alkalmazását ajánlják multiplex AK-ok kezelésére (19). ALA-PDT-vel összehasonlítva, nem volt jelentős különbség a két kezelési forma között a hatékonyságukat illetően (46).

### Imiquimod

2,5%, 3,75% és 5%-os formában kapható. Míg a 2,5% és a 3,75%-os krém esetén 2 héten át napi egyszeri alkalmazást követően 2 hét szünetet javasolnak, addig az 5%-os krémmel 3 napon át naponta egyszer 4-16 héten át történő kezelést ajánlott (19). Négy hét alkalmazást követően értékelni kell a klinikai választ és amennyiben az nem kielégítő, további 4 hétig folytatható a kezelés. Egy tasak 250mg 5% imiquimodot tartalmaz és 25cm<sup>2</sup> terület kezelésére elegendő (24). A hatás eléréséhez a krémnek legalább 8 órát az érintett bőrfelületen kell lennie, ezért érdemes este felvinni és reggel lemosni. A lokálisan kialakuló „terápiás” gyulladást nem szabad gátolni, ezért szükséges felvilágosítani a beteget arról, hogy a kezelés ideje alatt kerülje az erősebb gyulladáscsökkentő krémek használatát. Hatásmechanizmusát tekintve, az imiquimod stimulálja a veleszületett és az adaptív immunválaszt, valamint serkenti a proinflammatorikus citokinek termelődését (pl. IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) a Toll-like receptorok (TLR7 és TLR8) aktiválása révén (47). Immunmoduláns hatása mellett ismert tumor- és vírusellenes hatása is. Mivel maga az imiquimod nem rendelkezik közvetlen citotoxikus hatással, a sikeres terápiához nélkülözhetetlen a beteg saját immunválasza. 12 héten át hetente háromszor alkalmazott kezelés a betegek 84%-ában sikeresnek bizonyult. A kezelt területen egy év alatt a recidívák aránya 10%, míg két év alatt 20% volt 5%-os imiquimoddal (48). Az alkalmazás helyén erythema, erosiók alakulnak ki, ritkán viszont szisztémás mellékhatásokkal (influenza-szerű tünetek, fatigue, fejfájás, myalgia) is számolhatunk. A lokális reakciókon (bőrpír, enyhe nedvezés, pörkképződés, viszketés) kívül lényeges mellékhatást, ami a kezelés felfüggesztését vonta maga után, csak az esetek 2-4%-ában írtak le (19, 23, 24, 29, 43, 48). Az 5%-os imiquimod terápiás hatékonyságát 5%-os 5-fluorouracillal, és MAL-PDT-vel összehasonlítva, nem volt szignifikáns kü-

lönbség egyik módszerrel sem (28). Egy meta-analysis során - mely öt randomizált, dupla-vak vizsgálat eredményét ölelte fel -, 1293 beteget kezeltek 12-16 héten át 5%-os imiquimod krémmel vagy placebóval. A vizsgálatok lezárását követően az 5% imiquimoddal kezelt csoportban a betegek 50%-ánál tapasztaltak teljes tünetmentességet, míg a placebo krémet használóknál 5% volt a tünetmentességet elérő betegek aránya. Ezzel szemben a 3,75%-os imiquimod krém 2 héten át naponta egyszeri alkalmazását követően 92%-kal csökkent az aktinikus keratosisok száma és a mellékhatások is jobban tolerálhatóak voltak (47).

### Diclophenac

A 3%-os diclophenac gél 2,5%-os hyaluronsavval kombinálva van kereskedelmi forgalomban. A cyclooxygenáz útvonal gátlásával a prosztaglandinok, többek között a prosztaglandin E2 termelődését csökkenti. Naponta kétszer, 8-12 héten át ajánlott alkalmazni. Terápiás hatékonysága 31-47% közötti, azonban 1 év után a rekurrencia 21%. Bőrszárazság, viszketés, kontakt ekzema alakulhat ki használatát követően. Ritkán hepatotoxicitáshoz vezet (19, 23, 24, 29).

### Ingenol mebutát

Az egyik legújabb terápiás lehetőség. Az Euphorbia peplus növény nedvéből vonják ki. Gyors sejtnecrosis indukciója mellett neutrophil-mediált antitest-dependens cellularis citotoxicitást vált ki. 0,015% és 0,05%-os formában van kereskedelmi forgalomban. A 0,015% koncentrációjú gélt az arcrára és a fejbőrre naponta egyszer 3 napon át ajánlott alkalmazni, míg a 0,05%-osat a törzsön és végtagokon lévő AK-k kezelésére ajánlják naponta egyszer két napon át. Terápiás hatékonysága 34-43% közötti. Mellékhatásként fájdalom, viszketés, irritáció, infekció, erythema, hámlás és bőrszárazság jelentkezhet, valamint szisztémás reakcióként fejfájás, periorbitalis oedema, conjunctivitis, nasopharyngitis, szemfájdalom, herpes zoster, súlyos túlérzékenységi reakció alakulhat ki (19, 23, 24, 29, 49).

## Megbeszélés

Az AK-k megjelenése egy adott bőrtületen krónikus napfénykárosodást tükröz. Kialakulásuk során fennáll a laphámsejtes carcinomává való átalakulás lehetősége. Többféle kezelési mód áll rendelkezésre, attól függően, hogy soliter vagy multiplex számban vannak jelen. Multiplexen jelenlévő AK-k esetén már a környező bőr is tartalmaz elteréseket, így a mező kezelése közül érdemes választani, hogy a recidívák számát és a laphámsejtes carcinomává való progresszió lehetőségét csökkentsük. A terápia kiválasztásakor figyelembe kell venni az AK-k jellege mellett a kezelések hatékonyságát, időtartamát, tolerálhatóságát és a betegnek az adott kezeléshez való adherenciáját.

Fontos kiemelni, hogy az aktív kezelés mellett a preventívra is hangsúlyt kell fektetni és megfelelő fényvédelmi módszerekre oktatni a betegeket, különös tekintettel az immunosupprimáltakra.



## IRODALOM

1. *Horkay I.*: Klinikai photodermatologia. 1st ed. Debrecen: Medicina; (2008).
2. *Horkay I., Szabó É., Martini E.*: Protoporphyrin erythropoietica. BVSZ. (1967) 43, 259.
3. *Remenyik E., Lanyon G. W., Horkay I. és mtsai*: Erythropoietic protoporphyria: A new mutation responsible for exon skipping in the human ferrochelatase gene. *J Invest Dermatol.* (1998) 111, 540-541.
4. *Elmet C. A., Athar M.*: Milestones in photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol.* (2013) 133(E1), E13-17.
5. *Bosch R., Philips N., Suárez-Pérez J. A. és mtsai*: Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. Antioxidants. (2015) 4(2), 248-268.
6. *Kozma B., Melody J. E.*: Photocarcinogenesis an epidemiologic perspective on ultraviolet light and skin cancer. *Dermatol Clin.* (2014) 32(3), 301-313.
7. *Riegel D. S., Gold L. F. S.*: The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68 (1 Suppl 1), S20-S27.
8. *Braakhuis B. J., Tabor M. P., Kummer J. A. és mtsai*: A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* (2003) 63(8), 1727-1730.
9. *Ceilley R. I., Jorizzo J. L.*: Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68 (1 Suppl 1), S28-S38.
10. *Frost C. A., Green A. C., Williams G. M.*: The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol.* (1998) 139(6), 1033-1039.
11. *Rosen T. R., Leibold M. G.*: Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68 (1 Suppl 1), S2-S9.
12. *Green A. C.*: Epidemiology of Actinic Keratoses. *Curr Probl Dermatol.* (2015) 46, 1-7.
13. *Frost C., Williams G., Green A.*: High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol.* (2000) 115(2), 273-277.
14. *Berman B. és mtsai*: Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68 (1 Suppl 1), S10-S19.
15. *Wei J., Kok L. F., Byrne S. N. és mtsai*: Photodamage: all signs lead to actinic keratosis and early squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol.* (2015) 46, 14-19.
16. *Ratushny V., Gober M. D., Hick R. és mtsai*: From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modelling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* (2012) 122(2), 464-472.
17. *Frazer I. H.*: The Actinic Keratosis Virome: Can We Prevent Squamous Cell Carcinoma with a Vaccine? *Curr Probl Dermatol.* (2015) 46, 28-35.
18. *Tessari G., Girolomoni G.*: Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg.* (2012) 38(10): 1622-1630.
19. *Werner R. N., Stockfleth E., Connolly S. M. és mtsai*: Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(11), 2069-2079.
20. *Tufaro A. P., Azoury S. C., Crompton J. G. és mtsai*: Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol.* (2015) 24(4), 345-352.
21. *Werner R. N., Sammain A., Erdmann R. és mtsai*: The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* (2013) 169(3), 502-518.
22. *Fernandez-Figueras M. T., Carrato C., Saenz X. és mtsai*: Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(5), 991-997.
23. *Costa C., Scalvenzi M., Ayala F. és mtsai*: How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* (2015) 9(2), 29-35.
24. *Dréno B., Amici J. M., Basset-Seguín N. és mtsai*: Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) 28(9), 1141-1149.
25. *Stockfleth E.*: The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) (Suppl. 2), 8-11.
26. *Dodds A., Chia A., Shumack S.*: Actinic keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2014) 4(1), 11-31.
27. *Afsar S. F., Erkan C. D., Karaca S.*: Clinical practice trends in cryosurgery: a retrospective study of cutaneous lesions. *Advances in Dermatology and Allergology.* (2015) 32(2), 88-93.
28. *Werner R. N., Stockfleth E., Connolly S. M. és mtsai*: Evidence and consensus based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF).
29. *Siegel J. A., Korgavkar K., Weinstock M. A.*: Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol.* (2016) doi: 10.1111/bjd.14852.
30. *Wollina U., Konrad H., Karamfilov T.*: Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther.* (2001) 3(2), 63-66.
31. *Yu T. C., Rahman Z., Ross B. S.*: Actinic keratoses-surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis.* (2003) 71(5), 381-384.
32. *Sherry S. D., Miles B. A., Finn R. A.*: Long-term efficacy of carbon dioxide laser resurfacing for facial actinic keratosis. *J Oral Maxillofac Surg.* (2007) 65(6), 1135-1139.
33. *Iyer S., Friedli A., Bowes L. és mtsai*: Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med.* (2004) 34(2), 114-119.
34. *Morton C. A., Szeimies R. M., Sidoroff A. és mtsai*: European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013) 27(5), 536-544.
35. *Garg A. D., Nowis D., Golab J. és mtsai*: Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis.* (2010) 15(9), 1050-1071.
36. *Kohl E., Torezan L. A. R., Landthaler M. és mtsai*: Aesthetic effects of photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) 24(11), 1261-1269.
37. *Goldenberg G., Perl M.*: Actinic keratosis: update on field therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2014) 7(10), 28-31.
38. *Wiegell S. R., Wulf H. C., Szeimies R. M. és mtsai*: Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26(6), 673-679.
39. *Rubel D. M., Spelman L., Murrel D. F. és mtsai*: Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* (2014) 171(5), 1164-1171.
40. *Philipp-Dormston W. G., Sanclemente G., Torezan L. és mtsai*: Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of 'actinic field damage': recommendations of an international expert group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) 30(1), 8-15.
41. *Ko D. Y., Jeon S. Y., Kim K. H. és mtsai*: Fractional erbium: YAG laser-assisted photodynamic therapy for facial actinic keratoses: a randomized, comparative, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) 28(11), 1529-1539.
42. *Choi S. H., Kim K. H., Song K. H.*: Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy with short-incubation time for the treatment of facial and scalp actinic keratosis: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(8), 1598-1605.

43. *Philipp-Dormston W. G.*: Field Cancerization: From Molecular Basis to Selective Field-Directed Management of Actinic Keratosis. *Curr Probl Dermatol.* (2015) 46, 115-121.
44. *Rahvar M., Lamel S. A., Maibach H. I.*: Randomized, vehicle-controlled trials of topical 5-fluorouracil therapy for actinic keratosis treatment: an overview. *Immunotherapy.* (2012) 4(9), 939–945.
45. *Loven K., Stein L., Furst K. és mtsai*: Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* (2002) 24(6), 990-1000.
46. *Smith S., Piacquadro D., Morhenn V. és mtsai*: Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol.* (2003) 2(6), 629-635.
47. *Hanna E., Abadi R., Abbas O.*: Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* (2016) 55(8), 831-844.
48. *Stockfleth E., Meyer T., Benninghoff B. és mtsai*: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol.* (2002) 138(11), 1498–1502.
49. *Rosso J. Q. D.*: Ingenol mebutate topical gel: a status report on clinical use beyond actinic keratosis. *J Clin Aest Dermatol.* (2016) 9(11), S3-S11.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.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](http://www.derma.hu) | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) | Phone: 267-4685

## Atópiás dermatitis klinikai alcsoportjai

### Clinical subgroups of atopic dermatitis

HAJDU KRISZTINA DR.<sup>1,2</sup>, SAWHNEY IRINA DR.<sup>1</sup>, SZABÓ IMRE LŐRINC DR.<sup>1</sup>,  
IRINYI BEATRIX DR.<sup>1,2</sup>, HERÉDI EMESE DR.<sup>1,2</sup>, ÚR FRANCISKA<sup>1,2</sup>, REMENYIK ÉVA DR.<sup>1</sup>,  
SZEGEDI ANDREA DR.<sup>1,2</sup>, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.<sup>1,2</sup>  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék<sup>1</sup>,  
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék<sup>2</sup>,

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus gyulladásos bőrbetegség. Bár a betegség klinikailag heterogén megjelenésű kórkép, mégis jelenleg egységes betegségként tekintünk rá. A szerzők célja a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszékének AD betegregiszterében klinikai, laboratóriumi, genetikai jellemzők segítségével alcsoportok meghatározása és összehasonlítása. Az AD kezdeti tüneteinek kialakulásának tekintetében két alcsoportot hoztak létre. A 2 éves kor előtt és a 2 éves kor után jelentkező betegcsoportokat. A 2 éves életkor előtt kialakult AD betegek körében gyakrabban fordult elő filaggrin mutáció, poliszzenzitizáció és asthma bronchiale, mint a késői kezdetű csoportban, valamint a betegség súlyossága is kifejezettebb volt. A betegség alcsoportok pontos meghatározásával lehetőség nyílt specifikus biomarkerek azonosítására és a betegség lefolyásának prognosztizálására.

**Kulcsszavak:**  
atópiás dermatitis – regiszter – filaggrin – alcsoport analízis

#### SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases. Although its clinical appearance is heterogeneous it is still thought to be a single spectrum disorder. The aim of the study was to determine and compare subgroups of AD by collecting clinical, laboratory and genetic data of AD patients from the register of the Dermatology Department of University of Debrecen. Considering the onset of the disorder two subgroups were created; the early-onset group (disease development under 2 years of age) and the late-onset group (disease development above 2 years of age). The occurrence of filaggrin mutation, polysensitization, and bronchial asthma were more common in the early-onset AD group compared to the late-onset group. The symptoms were also more severe in the early-onset group. Defining subgroups of AD could help to identify specific biomarkers and to predict the prognosis of the disease course.

**Key words:**  
atopic dermatitis – register – filaggrin – subgroup analysis

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus, nem fertőző, gyulladásos bőrbetegség. A kórkép gyakorisága az európai gyermeklakosságban 15-25%, a felnőttek között 2-10% (1). A betegség előfordulása bizonyos földrajzi területeken, egyes korosztályokban jelenleg is folyamatosan növekvő tendenciát mutat.

Az AD számos szempontból heterogén betegségnek tekinthető. Ezt a heterogenitást az is okozhatja, hogy multifaktoriális betegség, genetikai, környezeti, immunológiai tényezők, valamint a bőr barrier működésének zavara egyaránt hozzájárulnak a kialakulásához (2). Ezek közül a legismertebb környezeti és életmódbeli faktorok a környezeti

hőmérséklet, a csökkent páratartalom, az UV-sugárzás, a levegő pollenkoncentrációja, a légszennyezés, a csecsemői antibiotikus kúra, melyek erősen befolyásolják a betegséget (3).

A bőr fizikokémiai barrierjének egyik legfontosabb struktúrfehérjéje a filaggrin (FLG), melynek a bőr fizikokémiai integritásának biztosítása mellett szerepe van a bőr pH-jának fenntartásában, a természetes hidratáló faktor kialakításában, immunszuppresszív és fényvédő hatása is ismert (4). Az AD-s betegek kb. 1/3-ánál mutattak ki FLG génmutációt. A FLG hiány és funkcionális zavar azonban felléphet mutáció hiányában, kópiaszám variációk, vagy szerzett okok,

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

mint mechanikai károsodás, alacsony páratartalom, és a bőr megváltozott pH-jának, vagy citokin környezetének következtében is (5).

Az AD-re jellemző immunológiai eltérések közül a legismertebb a T helper (Th) sejtek alcsoportjai közötti egyensúly felborulása, a betegek bőrlézióiban akut fázisban Th2 sejtek, krónikus fázisban Th1 és Th2 sejtek figyelhetők meg, és kisebb számban található Th22, Th17 sejtek is (6).

Az AD az esetek 85%-ban már a 2. életkor előtt kialakul (7). Gyakran megfigyelhető familiáris halmozódás (8), illetve egyéb atópiás betegségek, például asthma bronchiale (AB) és/vagy allergiás rhinitis (AR) is társulhatnak az AD-hez (9).

Az AD diagnózisának felállítása a klinikai kép alapján történik. A Hanifin és Rajka által létrehozott AD diagnosztikai kritériumokat az Amerikai Dermatológiai Társaság revideálta, mely alapján az esszenciális tünetek a pruritus, valamint a jellemző morfológiájú, életkor szerinti megjelenésű ekcéma, melyek közül mindkettőnek teljesülnie kell a diagnózis felállításához. Fontos jellemzők közé tartozik a korai kezdet, egyéni és családi atópiás anamnézis, bőrszárazság. Járulékos jellemzők a pityriasis alba faciei, ichtyosis, palmáris hyperlinearitás, keratosis pilaris, periorbitális elváltozások, fehér dermografizmus, lichenifikáció és az exoriáció (10).

A szakirodalomban ma már egyre több AD fenotípust különítenek el. Az AD kialakulásának és a betegség lezajlásának alapján megkülönböztethető az ún. korai típusú AD, mely csecsemőkorban, illetve 2 éves kor előtt alakul ki, valamint a késői típusú AD, amely 2 éves kor után, gyakran tinédzser, illetve felnőttkorban alakul ki. Mindkét típus további alcsoportokra osztható az alapján, hogy a beteg tünetmentessé válik későbbiekben, vagy pedig perzisztál a betegség az egész élet során. A súlyosság alapján az AD lehet enyhe, közép-

súlyos és súlyos bőrtünetekkel járó. A szérumban totál IgE szint és az allergén specifikus IgE jelenléte, vagyis a szenzitizáltság alapján extrinsic és intrinsic AD alcsoportokat különböztet meg a szakirodalom. Előbbinél emelkedett IgE és specifikus IgE, pozitív prick teszt, vagyis szenzitizáció jelenléte, utóbbinál normál IgE szintek specifikus IgE, negatív prick teszt és allergiás szenzitizáció hiánya észlelhetők a betegeknél. A megváltozott bőr barrier és immunmió következtében az AD betegek több mint 90%-ánál kimutatható *Staphylococcus aureus* kolonizáció a bőrön, kb. 2/3-uknál *Malassezia* szenzitizáció áll fenn, valamint mintegy 3%-uknál eczema herpeticum alakulhat ki (11,12). (1. táblázat) A fenotípusok meghatározásán túl, a betegségre jellemző endotípusok is felismerhetők. Ez utóbbiak közt jelenleg a szakirodalom által elfogadott egyetlen osztályozási alapot képező tulajdonság a *FLG* mutáció megléte vagy hiánya (11). További genotípusok, valamint specifikus biomarkerek azonosítása új alcsoportok elkülönítését, a meglévő alcsoportok pontosabb definiálását jelenthetné, melyekkel a későbbiekben a betegség lefolyásának prognosztizálására, valamint alcsoport specifikus terápiák meghatározására nyílna lehetőség.

A betegségekre jellemző biomarkerek olyan specifikus klinikai, vagy laboratóriumi adatok, esetleg vegyületek, vagy metabolitok, melyek segítenek a kórképek jelenlétének igazolásában, illetve jelzik azok súlyossági fokát, a terápiás beavatkozásokra adott válaszok minőségét, sikerességét, sőt gyakran prognosztikai jelentőséggel is bírnak egy-egy betegség esetében.

Az AD esetében jól alkalmazható diagnosztikai biomarker jelenleg nem ismert. A szérumban IgE szint volt az egyik első laboratóriumi paraméter, melyet ilyen szempontból vizsgáltak, hiszen az AD betegek körében gyakran emelkedett a szintje, de vizsgálatok bizonyították, hogy diag-

1. Szenzitizáció alapján	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrinsic AD</li> <li>• Intrinsic AD</li> </ul>
2. Kórokozók jelenléte alapján	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i> kolonizáció jelenléte</li> <li>• Eczema herpeticum az anamnézisben</li> <li>• <i>Malassezia</i> szenzitizáció jelenléte</li> </ul>
3. A betegség kialakulásának ideje és fennállási ideje alapján	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korai típusú AD, tinédzser/felnőtt korra tünetmentes állapot</li> <li>• Korai típusú AD, felnőtt korban is perzisztáló forma</li> <li>• Korai típusú AD, gyermek-, tinédzserkorban tünetmentes, majd felnőttkorban újra megjelenő forma</li> <li>• Késői típusú AD, enyhe forma</li> <li>• Késői típusú AD, közepsúlyos- súlyos forma</li> <li>• Időskori AD</li> </ul>

1. táblázat

A szakirodalomban felvetett AD fenotípusok osztályozási lehetőségei. (rövidítés: AD = atópiás dermatitis)

nosztikai biomarkerként nem alkalmazható. A Th2-mediált gyulladás résztvevőinek, mint a thymus stromal lymphopoetin (TSLP), interleukin (IL)-22, IL-33, egyes kemokinok (CCL17, CCL22, CCL26, CCL27) biomarkerként való alkalmazási lehetősége szintén felmerült, de egyik sem bizonyult eddig elég specifikusnak, valószínűleg azért, mert a teljes betegcsoportban vizsgálták, nem pedig az AD alcsoportokban (13).

A jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy a Debreceni Egyetem (DE) Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék és Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék AD betegregiszterének segítségével alcsoportokat határozzunk meg a betegségen belül, majd összehasonlítsuk a csoportok klinikai, genetikai, laboratóriumi jellemzőit.

## Módszerek

**Betegek:** A DE Bőrgyógyászati Tanszék betegregiszterében található 129 középsúlyos és súlyos AD beteg adatát dolgoztuk fel. A betegség súlyossága a Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) meghatározásával történt (14). A SCORAD az AD kiterjedéséből, valamint 6 tünet (erythema, oedema, excoriatio, lichenificatio, nedvezés/pörkösödés, bőrszárazság) intenzitásából számolható érték, mely a beteg által szubjektíven értékelt elemeket is tartalmaz (viszketés, insomnia). Ezzel szemben az objektív SCORAD (OSCORAD) értékelése során a vizsgáló nem veszi figyelembe a beteg által jelzett szubjektív tüneti értékeléseket. A Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) alapján a 18-35 közötti SCORAD érték mérsékelt (esetünkben középsúlyos), a 35 feletti SCORAD pedig kiterjedt (jelen esetben súlyos) AD-t jelölt. Minden beteg esetében részletes anamnézis felvétel történt, melynek középpontjában az atópiás társbetegségek, illetve a családi atópiás anamnézis állt. A helyi etikai bizottság által engedélyezett vizsgálatokba a bevont személyek részletes tájékoztatás után írásban egyeztek bele. A kísérletek a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően történtek.

**Vizsgálati módszerek és statisztika:** Minden beteg szérum totál és specifikus IgE szintjének meghatározása ELISA módszerrel (a DE Laboratóriumi Medicina Intézetének protokollja szerint) történt. A szenzitizáció jelenlétének *in vivo* vizsgálatában atopy patch tesztet (APT) (allergEAZE, Reinbek, Németország) és prick tesztet (Lofarma S.p.A, Milano, Olaszország) végeztünk. A két leggyakoribb FLG mutáció (R501X, 2282del4) kimutatásához polimeráz láncreakció amplifikációt végeztünk az UD-GenoMed munkacsoport segítségével a korábban leírt módszerek használatával (15). A statisztikai feldolgozás a GraphPad Prism5 program (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) segítségével történt. Részleges limitáló tényezőnek bizonyult a kis betegszám, és az egyes betegeknek a klinikai/laboratóriumi adatok hiánya. Eredményeinket az életkorra, a betegség kezdeti és fennállási idejére statisztikailag nem tudtuk korrigálni.

## Eredmények

Egy korai betegségkezdetű (2 éves életkor előtt kialakuló) AD csoportot (n=70), illetve egy késői életkorban (2 éves életkor után) kialakuló AD csoportot (n=59) hoztunk létre. Mindkét csoportban meghatároztuk a betegek átlag életkorát, a nemi arányt, a betegségük átlagos fennállási idejét és a betegségük kezdetének átlagos idejét (2. táblázat). Szignifikáns különbség volt az átlagéletkorban, a betegség átlagos fennállási idejében, a betegség átlagos kezdetében a 2 csoport között, hiszen a definíció szerint különbözniük kellett a 2 csoportban. A nemek arányát összehasonlítva a késői kezdetű csoportban férfi dominancia volt jellemző. A korai és késői kezdetű AD esetén vizsgált paraméterek eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. A korai kezdetű AD esetén a FLG mutáció szignifikánsan gyakrabban fordult elő (52,94%), mint a késői kezdetű AD csoportban (19,04%) (p=0,0224). Bár a SCORAD értékben szignifikáns eltérés nem volt a két csoport között, azonban a korai kezdetű csoportban, szignifikánsan gyakrabban fordult elő a súlyos klinikai megjelenést jelző 35 feletti SCORAD érték (korai kezdetű csoportban 82,46% késői kezdetű csoportban 47,06% előfordulási gyakoriság, p=0,0001) és szignifikánsan magasabb volt az OSCORAD értéke is (korai kezdetű csoportban 33,51, késői kezdetű csoportban 27,71, p=0,0437). Sem az egyéni atópiás anamnézis, sem a családi atópiás betegségek, sem az AR jelenlétének gyakoriságában nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Ugyanakkor azt találtuk, hogy szignifikánsan gyakrabban fordult elő AB a korai kezdetű csoport betegeinek anamnézisében a késői kezdetű csoporthoz képest (korai kezdetű csoportban 34,78% a késői kezdetűben 12,24%, p=0,0056). *In vivo* prick tesztel a korai kezdetű csoportban jellemzően inkább poliszzenzitizáció (átlag allergénszám: 3,37), míg a késői kezdetű csoportban inkább mono- vagy oligoszenzitizáció (átlag allergénszám: 2,29) volt látható. Hasonlóan a specifikus IgE pozitív betegek vizsgálata során a korai kezdetű csoportban poliszzenzitizáció (átlag allergénszám 4,49), míg a késői kezdetűben oligoszenzitizáció (átlag allergénszám 2,18) volt megfigyelhető, szignifikáns különbség a két csoport közt egyik teszt esetében sem volt kimutatható. A totál IgE szint szignifikánsan magasabb volt a korai kezdetű csoportban a késői kezdetű csoporthoz viszonyítva (5120 kU/l vs. 4654 kU/l, p=0,0137).

	Korai kezdetű AD	Késői kezdetű AD	P érték
átlag életkor	18,68 év (SD=9,99)	28,92 év (SD=12,72)	<0,0001
férfi:nő	36:34	41:18	0,0372
átlagos fennállási idő	17,9 év (SD=10,18)	11,3 év (SD=10,04)	0,0002
betegség átlagos kezdete	0,77 év (SD=1,07)	17,61 év (SD=10,88)	<0,0001

2. táblázat

A korai és késői kezdetű AD betegek általános jellemzőinek összehasonlítása.

Az átlag életkorban, a nemi arányban, a betegség átlagos fennállási, valamint kialakulási idejében is mutatkozott szignifikáns különbség a két betegcsoport között. (rövidítés: AD = atópiás dermatitis) (szignifikancia \* p<0.05)

	korai kezdetű AD	késői kezdetű AD	P érték
<b>FLG mutáció jelenléte</b>	<b>52,94%</b>	<b>19,04%</b>	<b>0,0224</b>
SCORAD érték (SEM)	43,21 (1,76)	40,60 (2,46)	0,4472
<b>OSCORAD érték (SEM)</b>	<b>33,51 (1,70)</b>	<b>27,71 (2,01)</b>	<b>0,0437</b>
<b>&gt;35 SCORAD értékű betegek gyakorisága</b>	<b>82,46%</b>	<b>47,06%</b>	<b>0,0001</b>
Atópiás betegség megléte az anamnézisben	57,97%	55,10%	0,7566
Atópiás betegség megléte a családi anamnézisben	70,49%	62,22%	0,3709
AR megléte az anamnézisben	46,38%	53,06%	0,4742
<b>AB megléte az anamnézisben</b>	<b>34,78%</b>	<b>12,24%</b>	<b>0,0056</b>
Prick teszt pozitívítás gyakorisága	88,46%	79,16%	0,4561
APT pozitívítás gyakorisága	66,67%	70,59%	0,2552
Szenzitizáltság prick teszttel: allergénszám (SEM)	3,37 (0,43)	2,29 (0,35)	0,0713
Szenzitizáltság APT-tel: allergénszám (SEM)	2,06 (0,49)	1,47 (0,52)	0,8112
Szenzitizáltság specifikus IgE teszttel: allergénszám (SEM)	4,49 (0,89)	2,18 (0,35)	0,0892
Specifikus IgE pozitívítás gyakorisága	73,85%	63,25%	0,2253
<b>totál IgE értéke (SEM)</b>	<b>5119,98 (961,4)</b>	<b>4654,29 (1725)</b>	<b>0,0137</b>

3. táblázat

A korai és késői kezdetű AD alcsoportok összehasonlítása genetikai, klinikai, laboratóriumi jellemzőik alapján.

A szignifikáns különbségeket félkövér kiemeléssel jelöltük. (rövidítés: AD = atópiás dermatitis)

(szignifikancia \*  $p < 0,05$ )

## Megbeszélés

Az európai lakosság mintegy 10%-a hordoz *FLG* null mutációt. A kaukázusi populáció körében az R501x és a 2282del4 mutációk a *FLG* mutációk kb. 95%-áért felelősek (16). Ismert, hogy *FLG* mutációt hordozó egyéneknek kb. 3-szor nagyobb a rizikója, hogy AD alakuljon ki, mint a mutációt nem hordozókban (17). Az AD betegek kb. 1/3-a hordoz *FLG* mutációt (5). A mutációt hordozó AD betegek esetében korábban alakul ki a betegség, súlyosabb lefolyású, gyakrabban alakul ki eczema herpeticum, és nagyobb a rizikója többféle allergia kialakulására, mint a mutációt nem hordozó AD betegeknek. *FLG* mutáció jelenléte nagyobb rizikót jelent irritatív kontakt dermatitis és nikkel allergia kialakulására is, valamint alopecia areatával való együttes előfordulása súlyosabb alopeciát eredményez (17).

Vizsgálatunkban szignifikánsan nagyobb arányban találtunk *FLG* mutáns AD beteget a korai betegségkezdettű AD csoportban, mint a késői kezdetűben. A korai kezdetű AD súlyosabb betegségként jelent meg és szignifikánsan gyakrabban fordult elő AB is ezen betegek esetében. Weidinger és mtsai úgy találták, hogy a *FLG* mutáció és eczema együttes fennállása háromszoros rizikót jelent asthma kialakulására (18). Munkacsoportunk is bizonyította már korábban, hogy a *FLG* mutáció jelenléte nagyobb kockázatot jelenthet az allergiás szenzitizációk kialakulására (19). Ismert azonban, hogy súlyos AD betegekben az immun-me-

diált bőrgyulladás, valamint a bőr barrier károsodásának nagysága nem függ attól, hogy a *FLG* hiány szerzetten vagy mutáció útján alakul ki (19, 20).

A szérumban totál és allergén specifikus IgE szintje, valamint a szenzitizáltság jelenléte alapján a szakirodalom régebbi megkülönböztet extrinsic és intrinsic AD formákat. A súlyos AD betegek kb. 80%-ánál emelkedett szérumban IgE szintek észlelhetők (21). Az emelkedett IgE szinttel járó, vagyis extrinsic AD esetében a prick teszt gyakran pozitív eredményt ad inhalatív és/vagy nutritív allergénekre. A lézionális AD bőrbioopsziákat vizsgálva akut fázisban Th2 citokinek, krónikus fázisban Th1 citokinek emelkedett expressziója, és a monocitákon megnövekedett FcεRI és FcεRII expresszió figyelhető meg. A betegek szérumban a szolubilis IL-4, IL-5, valamint FcεRII emelkedett szintje észlelhető. Megfigyelhető, hogy ha légúti allergének, például házipor atka vagy állati hám allergén jut a szervezetbe intranasalisán vagy intrabronchialisán, akkor extrinsic AD esetében a betegek bőrtünetei súlyosbodnak. Az IgE szenzitizáció foka korrelál a tünetek súlyosságával is. Az intrinsic AD azonban nem jár légúti vagy ételallergén szenzitizációval és a szérumban totál IgE szint is normál tartományban van. Habár mindkét AD típusban Th2 sejtes immunválasz jellemző, a cutan T sejtek kisebb mennyiségben termelnek IL-4 és IL-13 citokineket intrinsic AD-ben az extrinsic formához képest, a monocitákon sem emelkedett az FcεRI és FcεRII expressziója (22). Ismert, hogy intrinsic

AD-ben a Th17/IL-23 és Th22 immunválasz aktivációja szignifikánsan magasabb az extrinsic formához képest (23).

A betegség életkori első klinikai manifesztációja, kezdete alapján megkülönböztethető korai, illetve késői típusú AD. A szakirodalom nem egységes ezen alcsoportok meghatározásában. Nincs egységes konszenzus az életkori határ meghatározásában, valamint a felnőttkori AD definiálásban sem. Ugyanis felnőttkori AD-nek számít, ha a betegség gyermekkorban fennállt és perzisztál felnőttkorban is, de ebbe az alcsoportba tartozik a felnőttkorban megjelenő AD, valamint a gyermekkorban, tinédzserkorban tünetmentessé váló, majd felnőttkorban újra megjelenő AD is. Garmhausen és mtsai több mint 600 felnőtt AD beteg adatait vizsgálva 31 AD alcsoportot hoztak létre a betegség kialakulásának időpontja és fennállása alapján (24). A leggyakoribb AD alcsoport a 2 éves életkor előtt kialakult és felnőttkorban is perzisztáló AD volt (31,14%). Ezt követte a 20 éves életkor után kialakuló AD (18,45%), a 2 és 6 éves életkor között kialakuló (13,84%), felnőttkorban is perzisztáló, a 14-20 éves életkor között kialakuló (12,69%), valamint a 6-14 éves életkor között kialakuló AD (9,56%). A férfi AD betegek esetén szignifikánsan magasabb szérumból totál IgE szintet és OSCORAD értékeket észleltek a női AD betegekhez képest. A felnőttkorban kialakuló alcsoport esetében női dominanciát találtak, míg az atópiás társbetegségek jelenléte a korai típusú, felnőttkorban is perzisztáló formában fordult elő leggyakrabban. Ebben az alcsoportban volt a legmagasabb a szérumból totál IgE szint is. Intrinsic AD a 20 éves életkor után kialakuló AD betegek körében volt a leggyakoribb (24). Egy másik munkacsoport vizsgálati eredményei felvetették egy újabb AD alcsoport elkülönítését. Ez az időskori (60 év fölött kialakuló) AD, melynek prevalenciája 1-3% az idősebb populációban (25). Hasonlóan a gyermekkori és felnőttkori AD-hoz az időskori AD-ben is elkülöníthető extrinsic és intrinsic forma. Az időskori AD megjelenésében az immunrendszer szeneszcenciájának, a nemi hormonok szintjének megváltozásának, a bőr barrier diszfunkciónak, a megváltozott verejtekezésnek, valamint környezeti faktoroknak lehet szerepe (25). Az egyes életkorban kialakuló betegcsoportok és betegségformák immunológiai karakterizálása során a felnőtt korban kezdődő AD betegekben Th2, Th22, Th17/IL-23 aktivációt mutattak ki (azonban ezekben a kutatásokban nem vették figyelembe az AD fennállásának idejét), míg a korai kezdetű AD-ben Th2, Th9, Th17 aktiváció volt megfigyelhető (26, 27).

Vizsgálatunk során a késői kezdetű AD csoportban férfi dominanciát találtunk, mely ellentétes az eddigi tanulmányok adataival (24, 25); korábban férfi dominanciát egyedül az időskori AD-ben találtak (28).

Összefoglalva, eredményeinkben, a szakirodalmi adatokhoz hasonlóan, a két betegcsoport (korai és késői kezdetű AD) klinikai súlyosságát, és a szenzitizáció jelenlétét összehasonlítva a korai betegség kezdetű csoportban súlyosabb polyszenzitizált betegek fordultak elő. Ez, a rendelkezésre álló adatok alapján magyarázható azzal, hogy ebben a csoportban nagyobb arányban fordultak elő FLG mutáns betegek, szemben a késői kezdetű AD csoport betegeivel. További kutatások szükségesek azonban annak eldöntésére, hogy csupán a FLG mutáció járul hozzá a

súlyosabb betegség kialakulásához, vagy a korai kezdet önmagában is önálló kockázati tényezőt jelenthet.

## Köszönetnyilvánítás

A vizsgálat elvégzéséhez az OTKA 81381, OTKA-K108421, OTKA-PD112077 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt nyújtott segítséget. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

1. *Leung D. Y., Bieber T.*: Atopic dermatitis. *Lancet* (2003) *361*, 151-60.
2. *Oyoshi M. K., He R., Kumar L. és mtsai*: Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* (2009) *102*, 135-226.
3. *Flohr C., Mann J.*: New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* (2014) *69*, 3-16.
4. *Harding C. R., Aho S., Bosko C. A.*: Filaggrin - revisited. *Int J Cosmet Sci* (2013) *35*, 412-23.
5. *Thyssen J. P., Kezic S.*: Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* (2014) *134*, 792-9.
6. *Weidinger S., Novak N.*: Atopic dermatitis. *Lancet* (2016) *387*, 1109-22.
7. *Kay J., Gawkrödger D. J., Mortimer M. J. és mtsai*: The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* (1994) *30*, 35-9.
8. *Uehara M., Kimura C.*: Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (1993) *73*, 62-3.
9. *Zheng T., Yu J., Oh M. H. és mtsai*: The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* (2011) *3*, 67-73.
10. *Andersen R. M., Thyssen J. P., Maibach H. I.*: Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2016) *30*, 604-18.
11. *Leung D. Y., Guttman-Yassky E.*: Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* (2014) *134*, 769-79.
12. *Johansson C., Sandstrom M. H., Bartosik J. és mtsai*: Atopy patch test reactions to Malassezia allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br. J. Dermatol.* (2003) *148*, 479-88.
13. *Ardern-Jones M. R., Bieber T.*: Biomarkers in atopic dermatitis: it is time to stratify. *Br. J. Dermatol.* (2014) *171*, 207-8.
14. *Oranje A. P., Glazenburg E. J., Wolkerstorfer A. és mtsai*: Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br. J. Dermatol.* (2007) *157*, 645-8.
15. *Mocsai G., Gáspár K., Dajnoki Z. és mtsai*: Investigation of Skin Barrier Functions and Allergic Sensitization in Patients with Hyper-IgE Syndrome. *J. Clin. Immunol.* (2015) *35*, 681-8.
16. *Thyssen J. P., Godoy-Gijon E., Elias P. M.*: Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br. J. Dermatol.* (2013) *168*, 1155-66.
17. *Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y.*: Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* (2011) *365*, 1315-27.
18. *Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T. és mtsai*: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2008) *121*, 1203-9 e1.
19. *Mocsai G., Gáspár K., Nagy G. és mtsai*: Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* (2014) *170*, 617-24.
20. *Dajnoki Z., Beke G., Mocsai G. és mtsai*: Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation. *Acta Derm. Venereol.* (2016) *96*, 645-50.

21. *Werfel T., Allam J. P., Biedermann T. és mtsai:* Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2016) *138*, 336-49.
22. *Novak N., Bieber T.:* Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2003) *112*, 252-62.
23. *Suarez-Farinas M., Dhingra N., Gittler J. és mtsai:* Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2013) *132*, 361-70.
24. *Garmhausen D., Hagemann T., Bieber T. és mtsai:* Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* (2013) *68*, 498-506.
25. *Tanei R., Hasegawa Y.:* Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int* (2016) *16 Suppl 1*, 75-86.
26. *Esaki H., Brunner P. M., Renert-Yuval Y. és mtsai:* Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2016) *138*, 1639-51.
27. *Czarnowicki T., Esaki H., Gonzalez J. és mtsai:* Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH22/TC22 cell subsets. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2015) *136*, 941-51 e3.
28. *Katsarou A., Armenaka M.:* Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2011) *25*, 12-8.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

## Hazai hírek

A Bőrgyógyászati Szakképzési Grémium elnöki személyében változás történt. Az új elnök *Dr. Sárdy Miklós* a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika igazgatója.

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



## A krónikus vénás elégtelenség klasszifikációja és korszerű kezelése

### Classification and the modern treatment of chronic venous insufficiency

POGÁCSÁS LILLA DR., FELFÖLDI NÓRA DR., BODNÁR EDINA DR.,  
CSORDÁS ANIKÓ DR., SZABÓ ÉVA DR.  
Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus vénás elégtelenség (KVE) klinikai megjelenése súlyossági fokától függően nagyon különböző lehet. A betegség a CEAP klasszifikációval jellemezhető. A betegség a kezdeti stádiumban tünetmentes lehet, inkább az esztétikai probléma dominál, de a későbbi szakban komoly panaszokat, tüneteket okoz. A KVE kezelése összetett. A cikk részletesen ismerteti a vénás keringési elégtelenség különböző klinikai stádiumaiban alkalmazható kezelési lehetőségeket. Többféle kezelés lehetséges a súlyossági foknak megfelelően. A szerzők a cikkben összefoglalják a KVE különböző klinikai stádiumaiban ajánlott kezelési módokat, bemutattva az új terápiás lehetőségeket is.

**Kulcsszavak:**  
**CEAP klasszifikáció –  
krónikus vénás elégtelenség (KVE) kezelése –  
kompressziós terápia**

#### SUMMARY

*Clinical manifestation of chronic venous insufficiency (CVI) depends on its severity. The disease is characterized by CEAP classification. The treatment of the CVI is complex. The disease might present with only aesthetics problems at an early stage, however serious complaints and symptoms will develop in long run. There are different treatments available in accordance with the severity of the disease. In the article the authors summarise the numerous treatment modalities in the various clinical stages, and present emerging new ways to treat CVI.*

**Key words:**  
**CEAP classification –  
treatment of chronic venous insufficiency  
(CVI) – compression therapy**

#### A vénás keringési elégtelenség klasszifikációja

A krónikus vénás elégtelenség jellemzésére a CAEP klasszifikációt használja a szakirodalom. Ezt a klasszifikációt 1994-ben az Amerikai Vénás Fórum és az Amerikai Érsebész Társaság javasolta, és azóta alkalmazzák világszerte kisebb módosításokkal. Az Európai Érsebész Társaság (ESVS) legutóbb 2015-ben adott ki ajánlást a krónikus betegség leírására és kezelésére. A CEAP klasszifikáció ezek alapján némileg módosult, még pontosabbá téve a betegség leírását (1). A CEAP betűszóban a „C” a klinikai tüneteket, az „E” a betegség etiológiáját, az „A” az anatómiai lokalizációját, a „P” a patofiziológiáját írja le. Az angol rövidítést a magyar szakirodalom is használja. A klasszifikáció a klinikai tüneteken alapszik, ami 7 csoportba foglalható (C0-C6). A legenyhébb stádiumban, C0-ban nincsenek klinikai tünetek, csak szubjektív panaszok, időnként jelentkező lá-

bikragörcs, „nyugtalan” láb, égő érzés a lábszáron. A C1-ben már teleangiectasiák: felületes, 0,5 mm átmérőnél kisebb vörös színű értágulatok, és 0,5-1 mm átmérőjű kékes színű intradermális vénatágulatok vannak jelen, jellemző a lábikragörcs, „nyugtalan” láb tünet, estére kialakuló – láb-szárra, bokára lokalizálódó – oedema, mely pihenésre szűnik. C2-ben tág, kanyargós, akár 1cm átmérőjű, vagy nagyobb vénatágulatok vannak jelen, a korábbi csoportokban is jelentkező panaszokkal. C3-ban a vénatágulatok mellett kifejezett oedema áll fenn folyamatosan, gyakran vénagyulladásal és fájdalommal. C4-ben már bőrtünetek is jelen vannak, melyet a legújabb, 2015-ös beosztás 2 típusra oszt, C4a-ban hiperpigmentáció és/vagy ekzema látható, a C4b-ben lipodermatosclerosis és/vagy atrophie blanche. C5 a gyógyult ulcust, C6 az aktív ulcust jelenti. A legújabb klasszifikáció (ESVS, 2015) mindegyik klinikai csoportban jelöli, hogy asymptotikus (a) vagy szimptomatikus (s) a betegség. Utóbbinál fájdalom, lábikra görcs,

Levelező szerző: Szabó Éva dr.  
e-mail: eszabo@med.unideb.hu

feszülő érzés is jelen van. A CEAP klasszifikációban a betegség etiológiája (E) lehet kongenitális ok (Ec) következtében kialakult vaszkuláris malformáció, pl. Klippel-Trenaunay szindróma, melyben naevus flammeus, varicositas, lágyrész szövetszaporulat, lymphoedema, csont hypertrophia van jelen, vagy Parkes-Weber szindróma, ahol az előző tünetek mellett arteriovenózus shunt-ök is megfigyelhetők. Az etiológia lehet továbbá primer (Ep), ahol a felületes vénás rendszer válik inkompletté, melynek hátterében genetikai okok, hormonális tényezők, exogén okok, pl. fizikai terhelttség, obesitas állhat. A vénás betegség etiológiája lehet szekunder (Es), amikor a mélyvénás rendszer károsodása következtében, leggyakrabban mélyvéna thrombosis után, vagy trauma következtében károsodik a vénás elvezetés, és alakul ki a krónikus vénás elégtelenség. A legújabb CEAP klasszifikáció megkülönböztet még egy csoportot, amikor nem azonosítható a vénás ok (En). Az anatómiai klasszifikáció (A) szerint a vénás betegség lokalizálódhat a felületes vénákra (As), a perforátor vénákra (Ap) vagy a mély vénákra (Ad), továbbá újabban megkülönböztetnek még egy csoportot, melyben vénás betegség lokalizációja nem azonosítható (An). A CEAP klasszifikációban a pathophysiológiát leíró ok (P) lehet reflux (Pr) vagy obstrukció (Po), amit leggyakrabban thrombus idéz elő, vagy a két ok együttesen (Pr/o). A CEAP rendszer a klinikai gyakorlatban is jól alkalmazható, segítségével pontosan leírható a betegség, mely megkönnyítheti az orvosok közötti konzultációt is.

## A krónikus vénás elégtelenség kezelése

### Bázis terápia

A krónikus vénás elégtelenség minden stádiumában javasolt a bázis terápia, ami az életmódbeli változtatásokat, vénás keringést elősegítő gyógyszereket, kompressziós fásli (1. ábra) vagy harisnya használatát jelenti (2, 3). Kompressziós kezelés súlyos érszűkület, pyoderma, nedvező ekzema, kardiális decompenzáció esetén nem javasolt. A bőrtünetek gyógyulása után azonban a kezelés elkezdhető. Kardiális decompenzáció esetén kardiológus véleményezi, hogy kompenzált kardiális állapotban a kezelés alkalmazható-e. A vénás keringést javító gyógyszerek érfal permeabilitást csökkentő, vénafal tónus javító és gyulladáscsökkentő hatásúak pl. flavonoidok, rutozidok (4, 5), érendothel regen-



1. ábra

Kompressziós fásli alkalmazása a KVE minden stádiumában javasolt



2. ábra

Teleangiectasia kezelése scleroterápiával kezelés előtt (A) és kezelés után (B)

eráló, antithrombotikus, antifibrinolitikus hatású sulodexide (6). A vénás keringésjavító gyógyszer kúraszerű alkalmazása (3-4 hónapos szedés, 1-2 hónapos szünet után ismételve) javasolt. Ha a panaszok hosszan fennállnak, vagy a vénás elégtelenség súlyosabb stádiuma áll fenn (CEAP C3-C6) a gyógyszeres kezelés folyamatosan is alkalmazható.

#### CEAP C0 kezelése

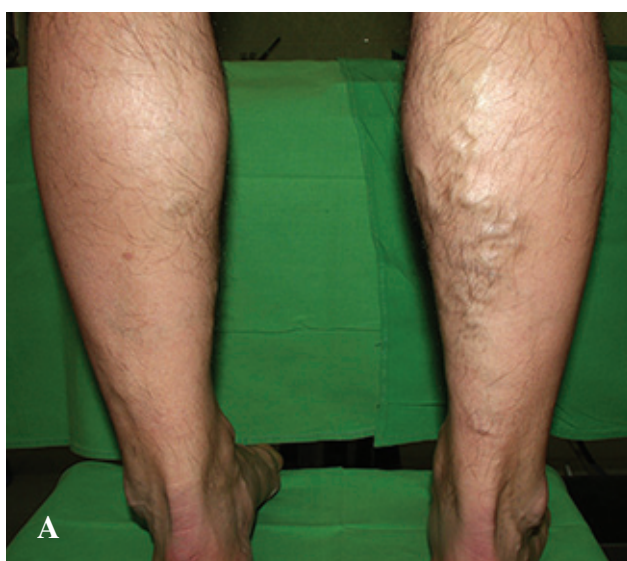
KVE legenyhébb stádiumában a C0-ban, amikor klinikai tünetek még nincsenek, csak szubjektív panaszok, mint „nehéz láb” érzés, időnként jelentkező lábikra görcs, boka körüli oedema, fontos a kompressziós fásli használata. Ha csak enyhe panaszok vannak, I. kompressziós fokozatú (20-25 Hgmm) harisnya viselése javasolt. Ha hajlamosító tényezők, így a pozitív családi anamnézis, obesitas, hormonális hatás, nehéz fizikai-, álló munka (7, 8, 9), is fennállnak, akkor II. fokozatú (25-35 Hgmm) harisnya ajánlott (10). Enyhe panaszok esetén hűsítő, gyulladáscsökkentő lokális készítmények is javasoltak (heparin, antioxidáns hatóanyagok).

#### CEAP C1 kezelése

KVE C1 stádiumában a teleangiectasiák és reticularis varicositas kezelésére scleroterápia vagy transcutan lézer kezelés javasolt. Az irodalmi adatok szerint a 0,5 mm-nél kisebb értágulatok kezelésére első választásként az Nd:YAG lézer vagy pulzáló festék lézer ajánlott (11), a 0,5 mm-nél nagyobb átmérőjű reticularis varicositas kezelésére a scleroterápia javasolt (2. ábra). A scleroterápia során használható nátrium tetradecilsulfát, hipertóniás nátrium-klorid oldat, de a legelterjedtebb a 0,5%-os polidocanol. Ha egyidejűleg többféle átmérőjű értágulat is jelen van, célszerű először a nagyobb átmérőjű erek scleroterápiáját elvégezni, majd néhány héttel később a kisebb erek lézeres kezelését (12). A kezeléseket után kompressziós fásli (1. ábra). vagy II. kompressziós fokozatú harisnya használata javasolt (13).

#### CEAP C2 kezelése

A krónikus vénás elégtelenség CEAP C2 stádiumában a tág, kanyargós vénatágulatok kezelése többféleképpen lehetséges. Fontos a kezelés előtt diagnosztizálni, hogy csak a mellékágak elégtelensége áll-e fenn, vagy a véna saphena magna (VSM) vagy véna saphena parva (VSP) insufficienciája, illetve a sapheno-femoralis junctio elégtelensége is megfigyelhető. A felületes vénatágulatok kezelése előtt meg kell vizsgálni a mélyvénák állapotát, és csak megfelelően működő mélyvénás rendszer mellett szabad a felületes vénatágulatokat kezelni, eltávolítani. Ha a sapheno-femoralis junctio ép, és a VSM-ban ill. VSP-ben nincs reflux, elég a tágult oldalágakat kezelni. Ha törzsvaricositas és insuficiens sapheno-femoralis junctio is fennáll, akkor a junctio alatt el kell végezni a ligaturát és az elégtelen vena ablációt hagyományos sebészi módszerrel vagy endovascularis technikával kell kezelni (14, 15). Napjainkban egyre inkább előtérbe kerülnek az endovascularis módszerek. Endovascularis technika során a kezelt véna termális ablációja történik lézerral (16) vagy radiofrekvenciával (17). A kezelés előtt tumescens anaesthesia javasolt, melynek során nagy mennyiségű (20-30 ml) alacsony hőmérsékletű, hígított lidocaint használnak. Az érzéstelenítés mellett a bejuttatott nagy mennyiségű folyadék segít a kezelendő véna környező szövetektől történő eltávolításában, hűtéssel csökkentve a környező szövetek hőhatás következtében létrejövő esetleges károsodását. Az endovascularis technikák között meg kell említeni a cryosebészeti módszert is. A hagyományos sebészeti módszerrel történő vénaeltávolítás egyre inkább háttérbe szorul tekintettel a nagyobb gyakorisággal kialakuló szövődményekre. A hagyományos visszérműtét során a vénaeltávolításkor sérülnek a környező nyirokutak, így kialakulhat enyhe vagy súlyos fokú lymphoedema. A fájdalom, gyulladás is gyakoribb a hagyományos műtételnél (18, 19). A VSM/VSP oldalágainak kezelésére jól alkalmazható a mini phlebectomia, de endovascularis kezelés is használható. Ha ép a sapheno-femorális junctio, és a VSM/VSP rendszerében reflux



3. ábra

Varicositas kezelése mini phlebectomiával kezelés előtt (A) és kezelés után (B)



4. ábra  
Necrotikus seb kezelése hydrogéllel

nem áll fenn, akkor elegendő a tágult oldalágak kezelése mini phlebectomiával (20, 21) vagy scleroterápiával. Mini phlebectomia előtt tumescens anaesthesia javasolt, ami nemcsak a fájdalmat csillapítja, hanem a kezelendő véna környező szövetektől történő kireparálását is segíti. Néhány milliméteres incíziós nyíláson át történik a tágult oldalág véna eltávolítása, a nyílások öltéssel zárása sem szükséges, sebselek fixálása speciális ragasztócsíkkal elegendő, így a sebek szinte nyomtalanul gyógyulnak néhány nap alatt (3. ábra). A VSM, VSP oldalágak kezelése sclerotrapiával is történhet 1-2%-os polidocanol alkalmazásával. A beavatkozások után kompressziós fásli vagy harisnya viselése ajánlott.

### CEAP C3

Ha a vénás elégtelenség kifejezett oedemával kísért tünetei állnak fenn (CEAP C3), ez dekompenzált stádiumú vénás elégtelenségre utal. Először oedema mentesítő kezelést kell végezni, kompressziós fásli alkalmazásával. Ha az oedema kifejezett, akkor a vénás keringési elégtelenség következtében szekunder lymphoedema is kialakul. Ekkor egy komplex oedema mentesítő kezelés ajánlott, melynek során először manuális majd pneumatikus (gépi) nyirokdrenázs kezelés szükséges több rekeszes mandzsetta segítségével, mely

pneumatikus nyomással alkalmaz kompressziót a szövetekre, segítve a nyirokfolyadék elvezetését az intersticiális térből (22, 23). A kezelést speciális képesítéssel rendelkező gyógytornász végzi. Először manuális, majd gépi nyirokdrenázs kezelést alkalmaz, melyet többretegű bandázs felhelyezése és gyógytorna követ. A kezeléseket napi rendszerességgel 5-10 napon át javasolt végezni kúraszerűen 3-4 havonkénti gyakorisággal. Az oedema megszüntetése után a szükséges vénatágulatok kezelése a CEAP C2- stádiumnak megfelelően történik.

### CEAP C4 kezelése

A krónikus vénás elégtelenség CEAP C4 stádiumában, ha ekzema tünetei állnak fenn, először gyulladáscsökkentő terápia javasolt, majd, ha szükséges, a vénatágulatok kezelése a CEAP C2 stádiumnak megfelelően történhet (24). Ha kifejezett lipodermatosclerosis is fennáll, javasolt nyirokdrenázs kezelés, mert ezzel a terület tömörsége csökken, rugalmassága javítható. Műtéti beavatkozásnál az incíziókat a lipodermatoscleroticus területtől távolabb javasolt ejteni, mert dermatosclerotikus környezetben ejtett metszés nehezen gyógyuló sebhez vezethet.

### CEAP C5 kezelése

KVE CEAP C5 stádiumában ulcus gyógyulása utáni heg van jelen. Emellett ekzema, lipodermatosclerosis és oedema is fennállhat, ekkor javasolt e tünetek terápiaja, majd a CEAP C2-ben leírtak szerint a varicositas kezelése (24). A kezeléssel az ulcus recidiva esélye csökkenthető. Műtéti beavatkozásnál az incíziókat a heges területtől távolabb javasolt végezni, mert a heg szövetben ejtett metszés elhúzódó sebgyógyuláshoz vezethet.

### CEAP C6 kezelése

A krónikus vénás keringési elégtelenség legsúlyosabb stádiumában a CEAP C6-ban aktív ulcus is fennáll. Ebben a stádiumban fontos a seb kezelése a sebgyógyulás stádiumának megfelelő sebfedővel a nedves sebkezelés elve szerint. A sebkezelés során első lépés a seb feltisztítása. A necrotikus szövet fellazítására hydrogel (25) alkalmazható (4. ábra) amorf gél vagy gél-lap formájában, majd a teljes feltisztításra hydrocolloid és alginát tartalmú kötszerek. Fo-



5. ábra  
Fokozott exsudációval járó seb (A) kezelése hab sebfedővel (B)



6. ábra

Epithelizálódó seb (A) kezelése impregnált lappal (B)

kozott exsudáció esetén hab (26) (5. ábra) vagy polimer kötszerek hatékonyak. Fertőzött seb kezelésére ezüst tartalmú sebfedő ajánlott (27). A sebgyógyulás granulációs szakában az epithelizáció elősegítésére hidrokolloidot, impregnált lapot (6. ábra) javasolt alkalmazni. Ha a seb begyógyult, elvégezhető a szükséges vénaműtét. Nagy kiterjedésű, vagy várhatóan hónapokig nem gyógyuló seb esetén, amennyiben a seb infekció klinikai jeleit nem mutatja, vénatágulatok kezelése nem kontraindikált, és sok esetben a vénatágulatok kezelése után, a vénás pangás megszüntetésével a sebgyógyulás is gyorsul (28, 29).

## Megbeszélés

A KVE jellemzésére a legújabb ajánlások továbbra is a CEAP klasszifikációját javasolják (ESVS 2015) (1). A legújabb ajánlás még pontosabbá teszi a klinikai tünetek leírását. Kezdeti stádiumban a KVE sok esetben csak esztétikai problémát okoz a betegnek, mégis fontos az időben elkezdett kezelés, mely elsősorban a megfelelő kompressziós terápiát jelenti. Ezzel a progresszió lassítható, gyulladáshoz vezető szövődmények, így a phlebitis, thrombosis kialakulási esélye csökkenthető (30). Amennyiben ulcus is fennáll, a kompressziós kezelés gyorsítja a sebgyógyulást. A KVE kezelése komplex, stádiumtól függően különböző, de fontos, hogy amennyiben kontraindikáció nem áll fenn, a KVE minden stádiumában javasolt a kompressziós terápia (2. ábra).

## Köszönetnyilvánítás

A munkát a GINOP-2.3.2-15-2016-00020 TUMORDNS és GINOP-2.3.2-15-2016-00048-STAY ALIVE” pályázatok támogatták.

## IRODALOM

1. Wittens C., Davies A. H., Baekgaard N. és mtsai: Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Endovasc Surg.* (2015) *jun*, 49(6), 678-737
2. Ratchford E. V., Evans N. S.: Approach to Lower Extremity Edema. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* (2017) *Mar*;19(3), 16. doi: 10.1007/s11936-017-0518-6.
3. Kolbach D. N., Sandbrink M. W., Hamulyak K. és mtsai: Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (2004) (1), CD004174
4. Martinez M. J., Bonfill X., Moreno R. M. és mtsai: Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* (2005) CD003229.
5. Martinez-Zapata M. J., Vernooij R. W., Uriona Tuma S. M. mtsai: Cochrane Phlebotonics for venous insufficiency Database Syst Rev. (2016) *Apr* 6; 4:CD003229. doi: 10.1002/14651858.CD003229.pub3.
6. Andreozzi G. M.: Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* (2012) *Apr* 1;12(2), 73-81. doi: 10.2165/11599360-000000000-00000.
7. Jawin A.: The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology.* (2003) *Jul-Aug*, 54 Suppl 1, 19-31.
8. Carpentier P. H., Maricq H. R. és mtsai: Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *Journal of Vascular Surgery.* (2004) *Oct*, 40(4), 650-659
9. Danielsson G., Eklof B., Grandinetti A., Kistner R. L.: The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg.* (2002) *Jul-Aug*;36(4), 271-6.
10. Joseph N. B. A., Faizan Thouseef M., Devi M. U.: A multicenter review of epidemiology and management of varicose veins for national guidance. *Ann Med Surg (Lond).* (2016) *Apr* 30;8, 21-7. doi: 10.1016/j.amsu.2016.04.024. eCollection 2016.
11. Dover J. S., Sadick N. S., Goldman M. P.: The role of lasers and light sources in the treatment of leg veins. *Dermatol Surg* (1999) 25, 328-35.
12. Meesters A. A., Pitassi L. H., Campos V. és mtsai: Transcutaneous laser treatment of leg veins *Lasers Med Sci* (2014) *Mar*;29(2), 481-92. doi: 10.1007/s10103-013-1483-2. Epub 2013 Nov 13.
13. Kern P., Ramelet A. A., Wütschert R. és mtsai: Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins: a randomized controlled study. *J Vasc Surg.* (2007) *Jun*;45(6), 1212-6. Epub 2007 Apr 27.
14. Milleret R., Huot L., Nicolini P. és mtsai: Great saphenous vein ablation with steam injection: results of a multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2013) 45, 391-6.
15. Elias S., Raines J. K.: Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology* (2012) 27, 67-72.
16. Theivacumar N. S., Darwood R. J., Dellegrammaticas D. és mtsai: The clinical significance of below-knee great saphenous vein reflux following endovenous laser ablation of above-knee great saphenous vein. *Phlebology* (2009) 24, 17-20.
17. Merchant R. F., Pichot O., Closure Study G.: Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. *J Vasc Surg* (2005) 42, 502-9.
18. Siribumrungwong B., Noorit P., Wilasrusmee C. és mtsai: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

- comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein. *Eur J. Vasc Endovasc Surg* (2012) 44, 214-23.
19. Rautio T., Ohinmaa A., Perala J. és mtsai: Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. *J Vasc Surg* (2002) 35, 958-65.
  20. Olivencia J. A.: Minimally invasive vein surgery: ambulatory phlebectomy. *Tech Vasc Interv Radiol* (2003) 6, 121-4.
  21. Kabnick L. S., Ombrellino M.: Ambulatory phlebectomy. *Semin Intervent Radiol* (2005) 22, 218-24.
  22. McCulloch J. M., Marler K. C., Neal M. B.: Intermittent pneumatic compression improves venous ulcer healing. *Adv Wound Care* (1994) 7, 22-4.
  23. Nelson E. A., Mani R., Thomas K. és mtsai: Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* (2011) CD001899.
  24. Figueiredo M., Araújo S., Barros N. Jr. és mtsai: Results of surgical treatment compared with ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with varicose veins: a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. (2009) Dec. 38(6), 758-63. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.07.015. Epub 2009 Sep 9.
  25. Humbert P., Faivre B., Véran Y., és mtsai: Protease-modulating polyacrylate-based hydrogel stimulates wound bed preparation in venous leg ulcers—a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2014) Dec28(12), 1742-50. doi: 10.1111/jdv.12400. Epub 2014 Feb 26.
  26. Shen Y., Wang L., Zheng S. és mtsai: Design of a Special Shaped Foam Dressing Based on Anatomy Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi. (2015) Jul;39(4), 265-7. Article in Chinese
  27. Haseeb M. T., Hussain M. A., Abbas K. és mtsai: Linseed hydrogel-mediated green synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial and wound-dressing applications. *Int J Nanomedicine*. (2017) Apr 6;12, 2845-2855. doi: 10.2147/IJN.S133971. eCollection 2017.
  28. Wysong A., Taylor B. R., Graves M.: *Dermatol Surg*. (2016) Aug;42(8), 961-6. doi: 10.1097/DSS.0000000000000789. Successful Treatment of Chronic Venous Ulcers With a 1,320-nm Endovenous Laser Combined With Other Minimally Invasive Venous Procedures.
  29. Alden P. B., Lips E. M., Zimmerman K. P. és mtsai: Chronic venous ulcer: minimally invasive treatment of superficial axial and perforator vein reflux speeds healing and reduces recurrence. *Ann Vasc Surg*. (2013) Jan;27(1), 75-83. doi: 10.1016/j.avsg.2012.06.002. Epub 2012 Oct 18.
  30. Amaragiri S. V., Lees T. A.: Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. (2000) (3):CD001484.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

## Meghívó

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika hagyományos konzultációs ülései 2017 év II. félévében

„szeptember 7. – október 12. – november 16. – december 14.”

dátumok szerint kerülnek megtartásra. A konzultációs ülések az adott napokon mindig 13.00 órakor kezdődnek, tervezett időtartamuk 90 perc.

A konzultációs üléseken a Klinika betegek mellett szeretettel várjuk bemutatóra a szakrendelésekről érkező eseteket. Ezek szakmai konzultációja a Klinika dolgozói és a többi Kolléga számára is tanulságos, mindenki szakmai fejlődését előmozdítja.

A bemutatók szervezését dr. Bánvölgyi András (banvolgyi.andras@gmail.com) végzi, külsős betegbemutatók előzetes bejelentésével, vagy egyéb az üléssel kapcsolatos kérdésekkel szíveskedjenek hozzá fordulni.

## A sejterápia lehetőségei az égés kezelésében – debreceni tapasztalatok

### Cell therapy for burns – our experiences in Debrecen

NAGY ENDRE DR.<sup>1,2</sup>, ERDEI IRÉN DR.<sup>1,2,3</sup>, FARKAS MÁTÉ DR.<sup>1,2</sup>, PÉTER ZOLTÁN DR.<sup>1,2</sup>,  
VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.<sup>1</sup>, KIRÁLY GÁBOR DR.<sup>1,4</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>1,2,4</sup>  
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen<sup>1</sup>  
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika Égési- és Bőrsebészeti Osztály<sup>2</sup>  
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék<sup>3</sup>  
Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar, Fogorvosi Műtéttani Koordináló Tanszék<sup>4</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt fél évszázadban a hám sejteinek differenciálódásával, az őssejtekkel és azok szöveti regenerálódásban játszott szerepével kapcsolatos ismereteink rohamosan bővültek. Felhasználásuk ígéretes lehetőség mind a nehezen gyógyuló sebek, mind az égések esetén. A kiterjedt égéseknél a mielőbbi sebfedés a beteg túlélésének egyik záloga, ilyen esetekben a donor területek limitált nagyságban állnak rendelkezésre, ezért a keratinocyták változatos módosított felhasználása akár életmentő is lehet. Cikkünkben összefoglaljuk a sejterápia lehetőségeit az égés kezelésében, és az elmúlt évtizedek néhány esetének ismertetésével szemléltetjük saját tapasztalatainkat.

**Kulcsszavak:**  
keratinocyta – égés – sejterápia –  
őssejt

#### SUMMARY

During the last 50 years our knowledge on keratinocyte and stemcell biology and their role in tissue regeneration and differentiation advanced a lot. The use of stemcells for chronic wounds and burns is a promising method of treatment. In massive burns early wound coverage is essential factor in patient survival. In this article we give a brief summary of the feasibility of cell therapy in the treatment of burns and present a few case reports of the last decades from our own practice.

**Key words:**  
keratinocyte – burns – cell therapy –  
stem cell

A kiterjedt, nagy testfelszínt érintő égés mortalitása igen magas, mivel ilyen esetben a beteg fokozott folyadékvesztésnek és emelkedett infekciós veszélynek van kitéve. Az ilyen súlyos égések esetén a túlélés egyik záloga, hogy a necrectomiát követően gyors és végleges sebfedést érjünk el, az e célra alkalmazott autológ részvastag bőrátültetést azonban limitálja, hogy a donor területek csak korlátozott nagyságban állnak rendelkezésre (1). A fenti tényezők vezettek egy olyan bőrpótlási módszer iránti igényhez, mely könnyen és nagy mennyiségben elérhető, gyors és végleges bőrfedést eredményez, ez által jelentősen javítva a beteg túlélési esélyeit. Sajnos ideális megoldás nem áll rendelkezésünkre, így a gyakorlatban valamely elvárásunkból engedni kényszerülünk. Mivel az autológ keratinocyta tenyészetek előállítására időigényes, a súlyos égett túlélése viszont éppen a mielőbbi sebfedésen múlik, gyakran kényszerülünk átmeneti sebfedés (általában xenograft) alkalmazására.

#### A keratinocyta transzplantáció története

1952-ben *Billingham* és *Reynolds* epidermális sejtszuspenziókban a keratinocyták gyors differenciálódását írták le (2). 1977-ben *Rheinwald* és *Green* kifejlesztettek egy módszert mellyel egységes keratinocyta kolóniákat lehet létrehozni laboratóriumi körülmények között (3). A módszer lényege, hogy a keratinocytákat 3T3 sejtekkel együtt passzálják, így meggátolva, hogy a fibroblastok túlnőjék a keratinocytákat. 1979-ben *Green* és munkatársai sikeresen alkalmaztak keratinocyta szaporulatot bőrátültetésre lapok formájában (keratinocyta sheet) (4). 1979-ben *Bell* és munkatársai acelluláris kollagén lemezekből fibroblastok segítségével szövethez hasonló struktúrát állítottak elő (5). 1979-ben *Banks-Schlegel* és *Green* humán keratinocytát ültettek át csupasz egérre, és a graft 100 napot meghaladóan is életképes volt (6). *O'Connor* nevéhez fűződik az eljárás

Levelező szerző: Nagy Endre dr.  
e-mail: nagyendre@med.unideb.hu

első klinikai alkalmazása, 1981-ben két III. fokú égett beteg használta autológ keratinocita sheetet sebfezésre (7). 1984-ben *Gallico*, *O'Conor* és *Green* bizonyították, hogy kiterjedt égések esetén a módszer életet menthet (8). 1985-ben *Boyce* és *Ham* szérumentes médiumot alkalmaztak a sejtek tenyésztésére (9). 1986-ban *Pittelkow* és *Scott* a testfelszín 99%-át érintő égést elszenvedett betegnél alkalmazták az eljárást (10). 1987-ben *Latarjet* és munkatársai rámutattak a módszer fő hiányosságára, azaz arra, hogy a humán keratinocita tenyésztés gyakorlati alkalmazását az alacsony megtapadási arány jelentősen limitálja (11).

### A keratinocita transzplantáció módszerei

A gyakorlatban a kilencvenes évek óta a kereskedelmi forgalomban elérhető „sheet”-ek alkalmazása terjedt el, de akár a seben, in loco történő tenyésztést is alkalmazhatunk.

A sejtek eredetét tekintve használhatunk autológ (Epicel®, Autoderm®, Vivoderm®, EpiDex®), heterológ (Acticel, Cryoskin, Transderm), vagy akár kiméra keratinocita kultúrát. Az autológ keratinocyták alkalmazása korai és végleges sebfezést biztosít, azonban a hiányzó irharteg miatt csupán korlátozottan elfogadható bőrminőséget eredményez. Alkalmazását korlátozza továbbá az elégtelen bazális membrán képződés, a magas epidermolysis és hólyagképződési rizikó, valamint, hogy igen költséges, és nem áll azonnal rendelkezésre (tenyésztéshez szükséges idő). Ezen hátrányok ellenére a mindennapi gyakorlatban a szövetbankba beküldött biopsziából előállított keratinocita sheet

alkalmazása terjedt el leginkább. Magyarországon a Győri Regionális Szövetbankban előállított tenyésztett hámszövet segítségével a hazai égési centrumok számára is elérhető a technológia. A Debreceni Bőrgyógyászati Klinika Égési Osztályán is több alkalommal végeztünk autológ keratinocita transzplantációt. Egyik ilyen esetünk egy 29 éves férfi volt, aki zárt térben történt gázrobbanás következtében testfelszínének 90%-át érintő túlnyomórészt mély másod- és kisebb részben harmadfokú-, valamint felső légúti égést szenvedett el (1. ábra). Felvételének napján necrotomiát és xenograft felhelyezést végeztünk, az arcot ezüst tartalmú hidrofiber kötszerrel (Aquacel Ag®) fedtük, majd a második napon a lábát bőrből vettünk biopsziát keratinocita tenyésztéshez. Az elkészített autológ keratinocita sheeteket 12 nappal később a végtagok és a törzs égett területeire helyeztük fel. Égése kiváló funkcionális és esztétikai eredménnyel gyógyult.

A heterológ keratinocyták alkalmazásának előnye, hogy azonnal és nagy mennyiségben rendelkezésre állnak. Elsősorban ideiglenes fedésre szolgálnak (biológiai kötszerek), hosszútávon túlélő allogén sejtek nem mutathatók ki, ez alól kivételt képezhetnek a tartós immunmoduláns terápiában részesülő betegek (pl.: vesetranszplantáció miatt), az ő esetükben bizonyítottan előfordul megtapadás is. Amennyiben rejekció lép fel, az sosem akut, hanem elhúzódó folyamat révén megy végbe, ahol a recipiens hám lassan felváltja a donor szövetet (12). Európában a módszer elsősorban Franciaországban terjedt el, mind a nagy kiterjedésű tiszta égési sebek ideiglenes fedésére, mind autológ nagy nyitású részvastag bőrrel fedett égések esetében „overlay”-ként való al-



1. ábra

- A: 29 éves férfi, a testfelszín 90%-án túlnyomórészt mély másodfokú égést, valamint légúti égést szenvedett. A felvétel napján debridement és xenograft felhelyezés történt. B: Az átültetésre kész autológ keratinocita sheet.  
C, D: A sheet-eket a végtagok és a törzs mély másodfokban égett területeire ültettük át.  
E, F: Öt hónappal a sérülést követően, mind funkcionálisan, mind esztétikailag kiváló eredmény látható



kalmazásra (13). Heterológ keratinocita sheet „keletkezik” az autológ sheetek előállításának „melléktermékeként” amikor a nagykiterjedésű, súlyos általános állapotú beteg sajnálatos módon a tenyésztés befejezése előtt exitál. Tudomásunk szerint Magyarországon elsőként alkalmaztuk osztályunkon ezt a technikát egy 61 éves nőbetegnél (2. ábra). A beteg testfelszíne 17%-át érintő mély másodfokú égést szenvedett el. Ellátás során egy vidéki kórház traumatológiai osztályán bulectomiát végeztek, majd konzervatív kezelésben részesítették. Égési sebei elmélyültek, fertőzötté váltak, a sérülést követő 25. napon vettük át osztályunkra. Átvételekor általános állapota súlyos volt, kardiális dekompenzáció, pleurális folyadékgyűlem és ezek következtében kialakult légzési elégtelenség fenyegette a beteg életét. Egy hét intenzív terápiát követően hálósított autológ részvastag bőráttétést végeztünk, a nagy nyitású meshgraft fölé „overlay”-ként allogén keratinocita sheet fedést helyeztünk. A postoperatív időszakban igen gyors hámosodást észleltünk, sebei mindössze 4 nap alatt hámosodtak, és jó késői funkcionális és kozmetikai eredménnyel gyógyultak. Az esetünk azt példázza, hogy az allogén keratinocita sheet transzplantáció képes olyan biológiai környezetet biztosítani, amely segíti a szervezet saját keratinocytáit a szöveti regenerációban.

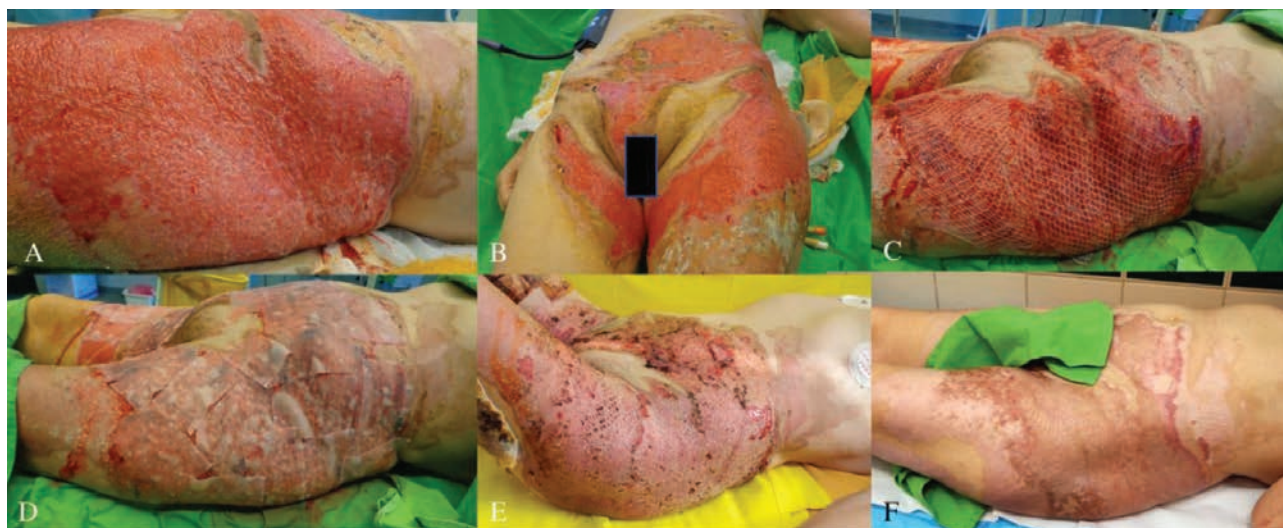
A kiméra keratinocita tenyésztetek felhasználása a keratinocita transzplantáció egy fontos iránya, jelenleg a fejlesztés stádiumában van. Az University of Wisconsin kutatói autológ és heterológ sejtek olyan keverékét állították elő, amelyben az autológ sejtek lényegesen kisebb arányban vannak jelen (2%). Az átültetést követően a heterológ sejtek fokozatos regressziója figyelhető meg, 4 hét elteltével már csak az autológ sejtek mutathatók ki (14). Az autológ sejtek neonatális immortalizált keratinocita sejtvonalból származnak (NIKS), ezzel a gyártók garantálják a reprodukálhatóságot, valamint azt, hogy a termék vírusmentes és nem tumorképző

hatású. (Stratatech®). Ez a módszer jóval kevesebb autológ sejtet igényel, azonban megkérdőjelezhető mechanikai és barrier tulajdonságokat biztosít.

### Eljárások a keratinocita transzplantátum életképességének fokozására és a tenyésztési idő rövidítésére

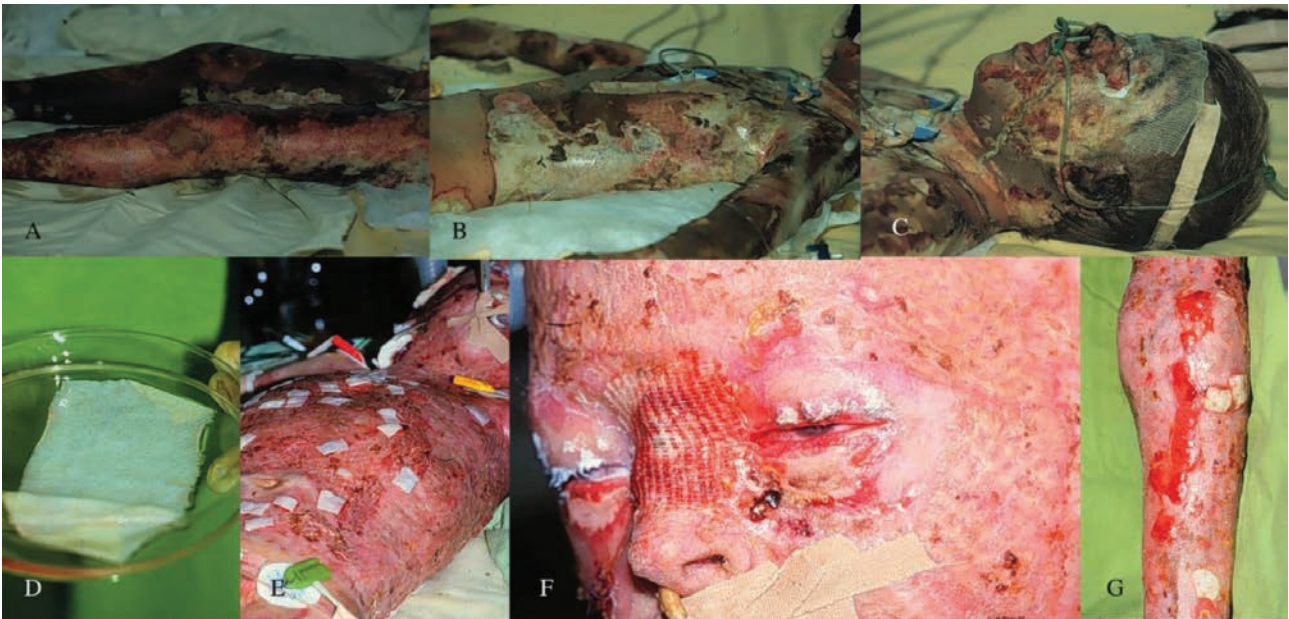
A fibrin képes fokozni a keratinocyták növekedését és migrációját, valamint a bazális membrán képező képességüket (15). A keratinocita sheetek életben maradásának kedvez, ha a leválasztás és a transzferálás is kíméletes technikával történik. Ilyen módszer, ha enzimatisz leválasztás helyett hőmérséklet redukción alkalmazunk Xenograft, amnion membrán, vagy hyaluronsav membránnal konjugált szintetikus polimer lemez alkalmazásával is elősegíthetjük az átültetett sejtek minél nagyobb arányú túlélését. Humán plazma alapú háromdimenziós dermális scaffold alkalmazásával mind a dermális, mind az epidermális kompartmentek újraképződnek (16).

Egy szellemes eljárással, a bőrbioopszia szövettenyésztő laboratóriumba küldése helyett az abból nyert keratinocita szuszpenziót valamilyen karrier segítségével (fibrin ragasztó, chitosan, hyaluronsav membrán, sertésbőr, humán amnion stb.) a sebfelszíne, vagy akár meshgrafttal együtt alkalmazva, annak a felszínére juttatjuk. A hámsejtek in loco tenyésztésével a sebzáródásig eltelt idő jelentősen lecsökkenthető. *Hunyadi és munkatársai* 1988-ban közzétették lábszárfekélyes és kisebb égésekben szenvedő betegek ilyen módszerrel történő fedését (17). Az eljárást klinikánkon 1996-ban egy testfelszínének 96%-án megégett gyermeknél alkalmaztuk. Az autológ keratinocita szuszpenziót sertésbőr vagy hidrokolloid karrier réteggel vittük fel közvetlenül a sebalapra, vagy a szülőktől vett hálósított allograft bőr fölé (3. ábra). A gyer-



2. ábra

A, B: 61 éves nő, a testfelszín 17%-át érintő mély másodfokú égést szenvedett el. A felvételek az átvételének napján, a sérülést követő 25. napon készültek. C: Nagynyitású autológ részvastag bőráttétést végeztünk. D: A nagynyitású meshgraft fölé „overlay”-ként helyezett allogén keratinocita sheet. E: 2 héttel a műtétet követően készült felvételen látható grafftolt területek teljes hámosodása. F: Fél évvel a műtétet követően készült kontroll felvétel



3. ábra

A, B, C: 6 éves fiúgyermek, aki a testfelszín 96%-át érintő főként harmadfokú égési sérülést szenvedett.

D: Az autológ keratinocita szuszpenziót nagyrészt sertésbőr xenograft karrier segítségével vittük fel a sebfelszínre.

Komplex sebészi terápia használatával elért csaknem teljes sebzárás klinikai képe az égés utáni 90. napon.

E: szülőktől vett hálósított allografttal és autológ mikrograftokkal. F: autológ sajátbőrrel és G: szülőktől vett hálósított allografttal és fölé szélesztett saját hámsejt szuszpenzióval elért sebzárás

mek égési sebei a szülői eredetű transzplantátumok 50%-os HLA egyezése okozta részleges kilökődésnek és a graftok extracelluláris mátrix komponense beépülésének köszönhetően igen kis kivétellel kiváló minőségben gyógyultak (18). Sajnos a gyermeket ápolása 104-ik napján pulmonalis szövődeményekben elvesztettük. A szuszpendált keratinocita technológiára alapozva 2006 óta kereskedelmi forgalomban elérhetők előre gyártott keratinocita „spray” előállító kit-ek is. (ReCell®, CellSpray®, MySkin™).

## Őssejt terápia a sebgyógyulásban és égésben

Az őssejtek olyan pluripotens vagy multipotens, prolongált önmegújító képességgel rendelkező sejtek, melyek képesek érett szakaszba differenciálódni, majd aszimmetrikus osztódással különféle differenciált szöveteket képezni. Nem rendelkeznek immunogén felszíni markerekkel, úgynevezett immunprivilegizált sejtnek tekinthetők. Származhatnak embrionális (blastocysta, köldökzsinórvér), vagy felnőtt forrásból (csontvelő, vér, zsírszövet). A bőr fibroblastjaiból előállíthatók úgynevezett indukált pluripotens őssejtek (iPSC), melyek in vitro képesek háromdimenziós bőrekvivalensek létrehozására. Dystrophiás epidermolysis bullosa gyógyításában iPSC-k alkalmazása hatékonyan bizonyult (19).

A mesenchymális őssejtek számos olyan tulajdonsággal bírnak, mellyel a szöveti reparációt segítik. Többek közt sejt-migrációs, anti-apoptotikus, immunmoduláns, angiogenetikus, és trophicus hatással bírnak, melyek a sebgyógyulás elősegítésében is fontosak (20). A chronikus, nehezen gyógyuló sebek

gyógyulásának elősegítésében sikeresen alkalmaznak autológ mesenchymális őssejteket, melynek gyors és biztonságos nyelési módja az iliacalis csontvelő biopszia (21, 22, 23). A mesenchymális őssejtek használhatók akár egyes hiányzó bőrfüggelékek pótlására is, anhydrotikus hegekbe fecskendezve például újbóli perspiráció érhető el (24). Leírták használatukat sugárkárosodás okozta III. fokú égések esetén is, a sebészi terápia kiegészítéseként lokális injekciós terápiaként adva (25).

Az esztétikai és rekonstrukciós célból egyaránt alkalmazott lipotranszfer során szedimentációs eljárással elkülöníthető stróma vaszkuláris frakció zsírszövet eredetű őssejtekben gazdag, ez a frakció egyrészt lehetővé teszi az átültetett zsírszövet életben maradását, másrészt égés esetén alkalmazva a részvastag transzplantátum vaszkularizációját javítja (22). Leírták már együttes alkalmazását acelluláris borjú kollagén eredetű irhapótlóval (Integra®) is (26).

Égett betegnél kézenfekvő megoldás a nekrosis kimetszése során keletkező részben nekrotikus műtéti szövethulladék őssejt forrásként való felhasználása. Ezen szövetek rendszerint hulladékként a ledobóban végzik, pedig a belőlük nyert szubdermális szuszpenzió  $1,5-2 \times 10^5$  sejt/ml koncentrációban tartalmaz adipogenetikus, osteogenetikus és vaszkulogenetikus potenciállal bíró őssejteket. Érdekes szem előtt tartanunk a beteg korát, mivel az életkor előrehaladtával az úgynevezett „stemness”, vagyis az őssejt potenciál csökken (27).

Allogén mesenchymális őssejteket terápiás céllal elsősorban haematológiai megbetegedésekben alkalmaznak (leukémia, Non-Hodgkin lymphoma, immundeficienciák), illetve

egy sarcomák és metabolikus betegségek esetén kísérleti stádiumban van felhasználásuk. Sebgyógyulásban és égésben is jótékony hatásúak, mivel alacsony immunogén potenciálúak, és rendelkeznek a mesenchymális őssejtek szöveti reparációt elősegítő tulajdonságaival (20). Előnyük továbbá, hogy a köldökzsinórvérből nyert mesenchymális őssejtek cryopreservatioval évtizedekig tárolhatók, így azonnal rendelkezésre állnak. In vivo sertés kísérletben mély másodfokú égéseket eredményesen lehetett allogén mesenchymális őssejtekkel gyógyítani és kimutatható volt az allogén őssejtek cytotokeratint expresszáló sejtekké való transzformációja (28). A súlyos égés során fellépő csontvelői szupresszió mértéke csökkenthető allogén mesenchymális őssejtek felhasználásával, mivel helyettesítik az autológ mesenchymális sejteket a traumára adott akut válaszban (29).

## Összefoglalás

Égési osztályunkon évtizedek óta alkalmazunk sejterápiát, amelyet igen hatásos kezelési lehetőségnek tartunk, elsősorban a súlyos égések esetében, ahol akár életmentő is lehet. Cikkünkben három reprezentatív esetet mutattunk be, amelyekben eltérő alkalmazási módszerrel használtunk keratinocytákat. Az elmúlt fél évszázadban a hámsejtekkel és az őssejtekkel valamint azok szöveti regenerálódásában, sejt differenciációban való szerepükkel kapcsolatos ismereteink rohamosan bővültek. Sejterápiában való alkalmazásuk mind az égési sérülések, mind a krónikus sebek gyógyításában ígéretes lehet.

## IRODALOM

1. *Atiyeh B. S., Gunn S. W., Hayek S. N.*: State of the art in burn treatment. *World J Surg.* (2005) 29, 131–48.
2. *Billingham R. E., Reynolds J.*: Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspensions. *Br. J. Plast. Surg.* (1952) 5(1), 25–36.
3. *Rheinwald J. G., Green H.*: Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes. *Nature.* (1977) 265(5593), 421–4.
4. *Green H., Kehinde O., Thomas J.*: Growth of cultured human epidermoid cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1979) 76, 5665–8.
5. *Bell E., Ivarsson B., Merrill C.*: Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1979) 76(3), 1274–8.
6. *Banks-Schlegel S., Green H.*: Formation of epidermis by serially cultivated human epidermal cells transplanted as an epithelium to athymic mice. *Transplantation.* (1980) 29(4), 308–13.
7. *O'Connor N. E.*: Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *The Lancet.* (1981) 317(8211), 75–8.
8. *Gallico G. G. III, O'Connor N. E., Compton C. C. és mtsai.*: Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium. *N Engl J Med.* (1984) 311, 448–51.
9. *Boyce S. T., Ham R. G.*: Cultivation, frozen storage, and clonal growth of normal human keratinocytes in serum free media. *J Tissue Cult Methods.* (1985) 9, 83–93.
10. *Pittelkow M. R., Scott R.*: New Techniques for the In Vitro Culture of Human Skin Keratinocytes and Perspectives on Their Use for Grafting of Patients With Extensive Burns. *Mayo Clinic Proceedings.* (1986) 61(10), 771 – 7.
11. *Latarjet J., Gangolphe M. Hezez G. és mtsai.*: The grafting of burns with cultured epidermis as autografts in man. *Scand J Plast Reconstr Surg.* (1987) 21, 241–4.
12. *Yoshihiro T., Hideharu T., Takako W. és mtsai.*: Accelerated Epithelization of STSG Donor Wounds by Cultured Cellular Sheet Composed of Mixture of Keratinocytes and Fibroblasts. *Wound Repair Regen.* (2004) 12(1), A11.
13. *Auxenfans C.*: Cultured Autologous Keratinocytes in the Treatment of Large and Deep Burns: A Retrospective Study Over 15 Years. *Burns.* (2014) 41(1), 71–9.
14. *Larochelle F., Ross G., Rouabhia M.*: Permanent skin replacement using engineered epidermis containing fewer than 5% syngenic keratinocytes. *Lab Invest.* (1998) 78(9), 1089–99.
15. *Geer D. J., Swartz D. D., Andreadis S. T.*: Fibrin promotes migration in a three-dimensional in vitro model of wound regeneration. *Tissue Eng.* (2002) 8(5), 787–798.
16. *Llames S. G.*: Human Plasma as a Dermal Scaffold for the Generation of a Completely Autologous Bioengineered Skin. *Transplantation.* (2004) 77(3), 350–5.
17. *Hunyadi J., Farkas B., Bertenyi C. és mtsai.*: Keratinocyte grafting: A new means of transplantation for full thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol* (1988) 14(1), 75–8.
18. *Juhász I., Erdei I., Gonda A. és mtsai.*: Complex surgical management of a large (>95%) BSA deep Burn. (Oral presentation) 7th EBA Congress Leuven, Belgium (1997) Sep. 18–20
19. *Itoh M., Kiuru M., Cairo M. és mtsai.*: Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *PNAS.* (2011) 8798–8802.
20. *Leclerc T., Thepenier C., Jault P. és mtsai.*: Cell therapy of burns. (2011) 44(s1), 48–54.
21. *Zahorec P., Koller J., Danisovic L. és mtsai.*: Mesenchymal stem cells for chronic wounds therapy. *Cell Tissue Bank.* (2015) 16(1), 19–26.
22. *Huang L., Burd A.*: An update review of stem cell applications in burns and wound care. *Ind J Plast Surg.* (2012) 45(2), 229–36.
23. *Yoshikawa T., Mitsuno H., Nonaka I. és mtsai.*: Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg.* (2008) 121(3), 860–77.
24. *Sheng Z.*: Wound Repair Regen. Regeneration of Functional Sweat Gland-Like Structures by Transplanted Differentiated Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. (2009) 17(3), 427–435.
25. *Bey E., Prat M., Duhamel P.*: Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair Regen.* (2010) 18(1), 50–58.
26. *Leonardi D., Oberdoerfer D., Marilda C. és mtsai.*: Mesenchymal stem cells combined with an artificial dermal substitute improve repair in full-thickness skin wounds. (2012) 38(8), 1143–50.
27. *Natesan S., Wrice N.L., Baer D. G. és mtsai.*: Debrided Skin as a Source of Autologous Stem Cells for Wound Repair. *Stem Cells.* (2011) 29(8), 1219–30.
28. *Clover A. J. P., Kumar A. H. S., Isakson M. és mtsai.*: Allogeneic mesenchymal stem cells, but not culture modified monocytes, improve burn wound healing. *Burns.* (2015) 41(3), 548–57.
29. *Burd A., Ahmed K., Lam S. és mtsai.*: Stem cell strategies in burn care. *Burns.* (2007) 33(3), 282–91.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

## A thymic stromal lymphopoietin szerepe a bőrben és egyéb barrieréken

### The role of thymic stromal lymphopoietin in the skin and in other barriers

DAJNOKI ZSOLT<sup>1,2</sup>, KAPITÁNY ANIKÓ DR.<sup>1,2</sup>, BÉKE GABRIELLA<sup>1,2</sup>,  
SZEDEDI ANDREA DR.<sup>1,2</sup>  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék<sup>1</sup>,  
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A thymic stromal lymphopoietin (TSLP), a barrierék kiemelkedő fontosságú citokinje a külvilág ingereinek érzékelésében és a megfelelő válasz közvetítésében játszik szerepet. Elsősorban epitheliális sejtek termelik és, mivel fontos epimmunom molekula, feladata a professzionális immunsejtek irányítása. A thymusban és a bélben konstitutívan fejeződik ki, ezzel szemben a légutakban és a bőrben eddig elsősorban gyulladásos állapotokban írták le. Egyre több adat bizonyítja, hogy a homeosztázis fenntartásában is kulcsszereplő, a dendritikus sejtek funkciójának irányítása által toleranciát biztosít a kommenzális mikrobiótával szemben. A TSLP termelődésének és feladatainak jobb megismerése a jövőbeli kutatások fontos célpontja lesz, mivel potenciális terápiás célpont lehet a barrierék működését javítani célzó terápiák kifejlesztése során. Az összefoglaló célja a TSLP-vel kapcsolatos aktuális ismeretek bemutatása különböző barrier felszíneken.

**Kulcsszavak:**  
thymic stromal lymphopoietin – bőr  
– barrier – keratinocyt

#### SUMMARY

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is a critical factor of barriers in sensing the outside world and linking responses. TSLP is expressed predominantly by epithelial cells and, as an important epimmunome molecule, is used to instruct professional immune cells. TSLP is constitutively produced in the thymus and the gut, while in the skin and in the airways, it was detected predominantly in pathological conditions. Mounting evidence has proven that TSLP is also a key player in maintaining immune homeostasis; it is involved in tolerance to commensal microbiota through modulation of dendritic cell function. Better understanding of TSLP production and its functions will be an important target of future research as it is a potentially important therapeutic target for developing therapies to improve barrier functions. Here we summarize the current knowledge of TSLP in different barrier surfaces.

**Key words:**  
thymic stromal lymphopoietin – skin  
– barrier – keratinocyte

Az epimmunom molekulák olyan epitheliális sejtek (EC) által termelt faktorok, melyek a professzionális immunsejtek működését képesek alapvetően befolyásolni. Az irodalom az egyik legfontosabb epimmunom molekulaként tartja számon a thymic stromal lymphopoietint (TSLP). A TSLP egy interleukin (IL)-7-szerű citokin, mely rendkívül kritikus faktora a barrier felszíneknek, azáltal, hogy a külvilág ingereit érzékeli (1, 2). Neve arra utal, hogy egy thymus stróma sejtvonalból, a B sejtekre ható növekedési faktorként azonosították (3-5).

A TSLP thymusban történt első kimutatása után elsősorban mint az allergiás gyulladás egyik fő irányító citokinje került a köztudatba az utóbbi évtizedben. Az allergiás triád betegségeiben (atópiás dermatitis [AD]), asthma, allergiás rhinitis [AR]), valamint eosinophil esophagitis [EoE]) és az allergiás march-ban is ismertté vált patológiás szerepe. Az irodalomban sokáig elfogadott nézet volt, hogy a T helper (Th) 2 típusú gyulladás elősegítése az egyedi szerepe (6-10).

Az utóbbi években a TSLP-vel kapcsolatos ismereteink jelentős mértékben kibővültek. A közelmúltban más típusú gyulladásban is felmerült funkciója, illetve több egészséges barrier felszínen is kimutatták jelenlétét, rámutatva a TSLP kettős szerepére: a gyulladásban betöltött funkciója mellett a homeosztázis fenntartásában és a tolerancia kiváltásában is kulcsszerepe van (11). Ugyanakkor a TSLP kettős szerepének pontosabb tisztázása rendkívül fontos lesz a jövőben, hiszen ezen ismeretek számos betegség tekintetében terápiás lehetőségekkel is kecsegtetnek.

### A TSLP biológiája

A TSLP-t először egy rácsáló thymus stróma sejtvonalból azonosították, mint egy B sejtekre ható növekedési faktort (3-5). Humán formáját 2001-ben mutatták ki az 5q31 atopiás citokin klaszter mellett, az 5q22.1 kromoszómán (12, 13). A TSLP szerkezeti és funkcionális homológiát mutat az IL-7-tel (5); a két fehérje egymással átfedő, de különböző biológiai profillal rendelkezik (13).

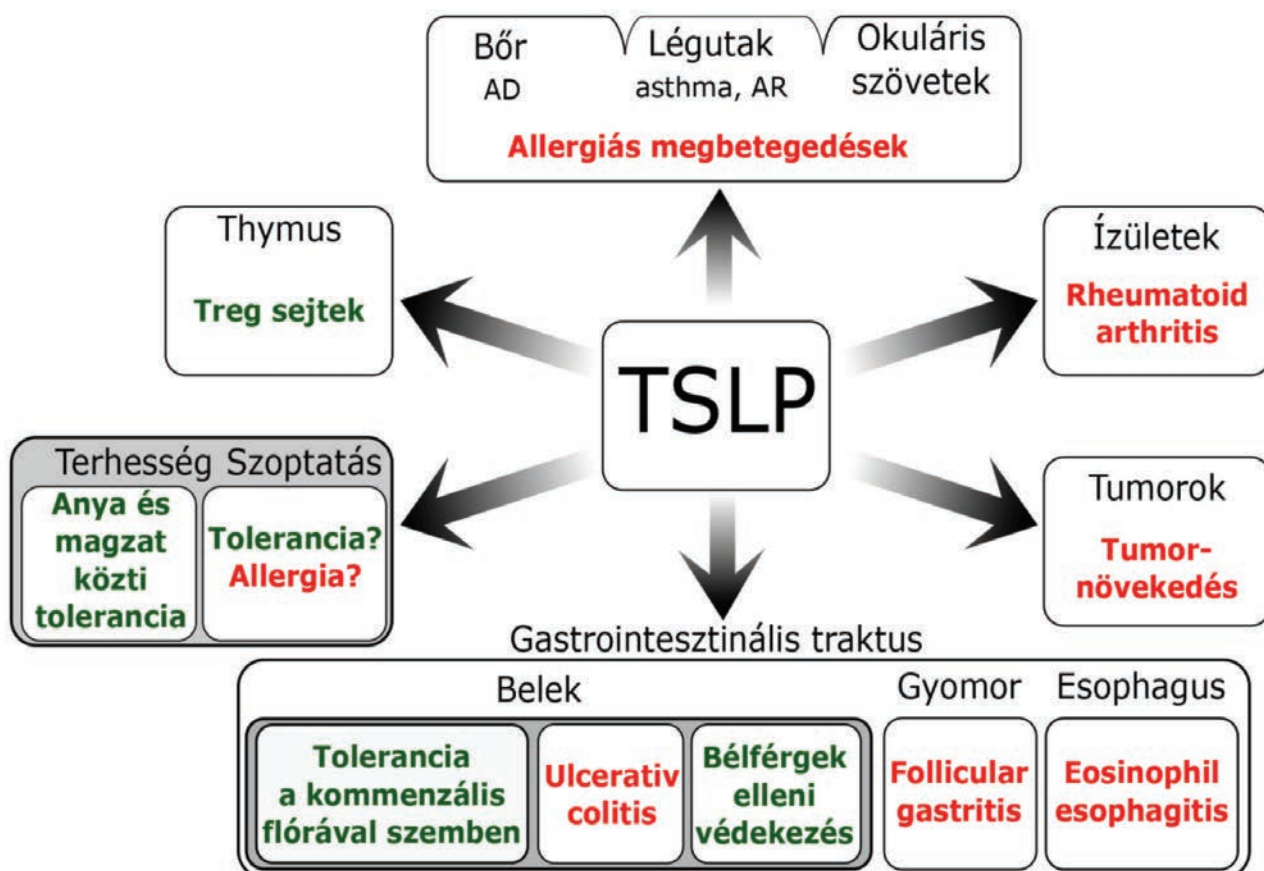
A TSLP termelésében kiemelkedő szerepet játszanak az EC-k, de számos más sejttípusról (fibroblastok, hízósejtek, simaizomsejtek és dendritikus sejtek [DC]) is bebizonyosodott, hogy a TSLP forrása lehet. A TSLP elsődleges célsejtjei emberben a DC-k, de a receptorát más sejteken

(monociták és néhány T sejt klón) is detektálták (12, 14). A TSLP biológiai aktivitását az IL-7 receptor  $\alpha$ -lánc és a TSLP receptor (TSLPR) által alkotott heterodimer receptorhoz történő kötődésével fejt ki (15-18).

A közelmúltban végzett vizsgálatok két funkcionális TSLP izoformát azonosítottak. A TSLP hosszú formája 159 aminosavból áll, míg a rövid TSLP-nek a hosszú formával megegyező az aminosav szekvenciája, de az első 96 aminosav hiányzik. Egyelőre igen kevés adat található az irodalomban a két forma funkcionális karakterisztikáját illetően. *Fornasa és mtsai.* és *Bjerkán és mtsai.* által közölt adatok alapján feltételezhető, hogy a TSLP rövid izoformája antiinflammatorikus és antimikrobiális tulajdonságokkal rendelkezik (homeosztatis), míg a TSLP hosszú izoformája gyulladáskeltő hatással bír (19, 20).

Az elmúlt években, mivel a TSLP szerepét számos homeosztatis és pathológiás állapotban leírták, a fehérje szerepének pontosabb feltárása a kutatások középpontjába került (1. ábra). Számos barrier felületen, mint a bőrben, légutakban és a bélben, valamint az EC-ket is tartalmazó thymusban, leírták a TSLP szerepét, mely a továbbiakban részletesen is bemutatásra kerül.

A fent említettek mellett az elmúlt néhány évben a tumorok növekedésében, autoimmun betegségekben, az anya és magzat közötti tolerancia kialakításában és a fertőzések elleni védekezésben is ismertté vált a TSLP jelentősége (21-24).



1. ábra

A TSLP kettős szerepének bemutatása különböző szervekben és szövetekben. A fehérje homeosztatis/tolerogén szerepeit zöld színnel, míg gyulladásos funkcióját piros színnel emeltük ki.

## A TSLP szerepe a bőrben

### Atópiás dermatitis

Az AD egy krónikus gyulladásozó bőrbetegség, mely gyakran társul más allergiás betegségekkel és súlyos életminőség romlást okoz. Genetikai és környezeti tényezők közötti kölcsönhatások közösen járulnak hozzá kialakulásához (25-30). A túlzott aktivitást mutató szerzett és a szabályozatlanul működő veleszületett immunválaszok, illetve a kórosan megváltozott bőr barrier funkciók együttesen vezetnek a betegség kialakulásához (31).

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az AD egy alapvetően Th2-mediált betegség, melynek krónikus fázisban a Th2 mellett a Th1 és Th22 sejtek egyidejű jelenléte is megfigyelhető (32). A megváltozott adaptív immunfunkciók kialakulásának okaként AD-ben ma a legfontosabbnak a keratinocyták (KC) kóros citokin és kemokin (pl. TSLP, IL-33 és CCL27) termelését tartják (33-35). Az ADs bőrben a károsodott fizikokémiai barrier KC-ái TSLP-t termelnek, mely képes CD11c+ myeloid DC-eket indukálni és Th2 típusú gyulladásozó választ elősegíteni (34, 36-39). Korábbi vizsgálatok szignifikánsan emelkedett szérumban, epidermis és stratum corneum TSLP szinteket mutattak ki AD-ben a kontrollokhoz képest (40-44) és expressziója a stratum corneumban korrelál a betegség klinikai súlyosságával (44). TSLP elleni monoklonális antitesttel biológiai terápia kifejlesztésére törekcszenek az AD kezelése céljából, és gyakorlatilag a bőrgyógyászati irodalomban hosszú ideig a TSLP bőrben való megjelenése egyet jelentett az AD típusú bőrgyulladással.

### Netherton-szindróma

A Netherton-szindróma egy autoszómális recesszív bőrbetegség, melyet a SPINK5 gén funkcióvesztéssel járó mutációja okoz, és az általa kódolt LEKTI szerin proteáz inhibitor fehérje hiánya következtében állandó atópiás manifesztációval jellemezhető (45-47). A LEKTI hiánya a sze-

rin proteázok állandó aktiválódását okozza, ennek hatására a kallikrein (KLK) 5 közvetlenül aktiválja a proteáz aktivált receptor-2 (PAR2) fehérjét, mely a TSLP génexpressziójának fokozódásához és a KC-k TSLP termeléséhez vezet (48).

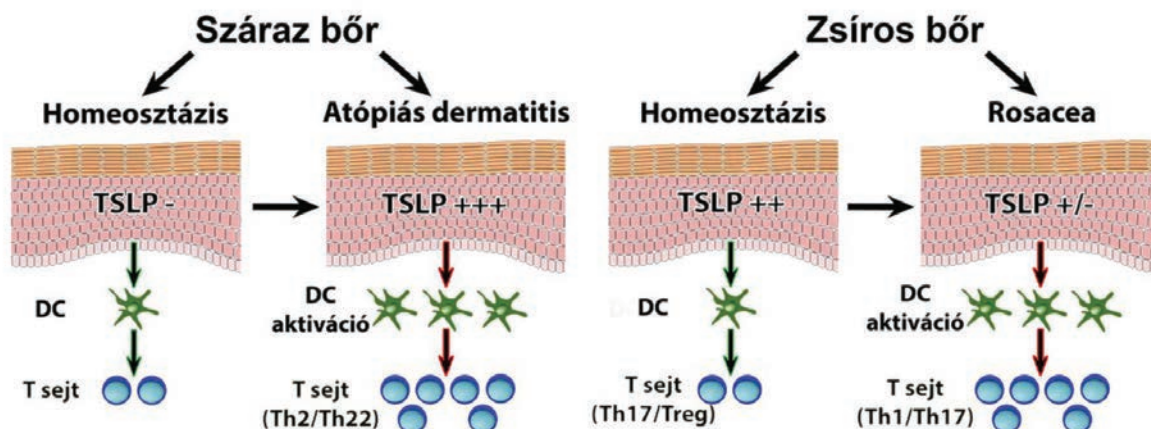
A PAR2-vel párhuzamosan más proteázok is aktiválódnak, amely elősegíti a diszfunkcionális bőr barrier kialakulását. A kóros változások következtében a mikrobák és allergének könnyen átjuthatnak a barrieren, amely az IL-1 $\beta$  termelődéséhez vezet, tovább fokozva a gyulladást (11, 49).

### Psoriasis

Egy közelmúltbeli vizsgálatban a TSLP magas szintjét mutatták ki psoriasisban szenvedő betegek epidermiszében is. Ezek az eredmények váratlanok voltak, mivel korábban a TSLP szerepét csak a Th2 betegségek pathogenezisében írták le, azonban psoriasisban, a viszonylag jól ismert, Th1/Th17 karakterisztikát mutató autoimmun betegségben nem. *Volpe és mtsai.* közölték, hogy a TSLP és az OX40 ligandok szinergisztikusan képesek hozzájárulni a DC-k IL-23-termeléséhez. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a TSLP a gyulladás típusától függően különböző módon működhet és a psoriasis kezelésében is felmerülhet, mint potenciális terápiás target (50).

### Egészséges bőr

Bár a TSLP mRNS kifejeződését már detektálták egészséges bőrben, annak fehérje szintű kifejeződéséről és pontos szerepéről egyelőre igen kevés információ áll rendelkezésre. Mivel a bőr mikrobióta közössége figyelemre méltó különbségeket mutat a zsíros, száraz és nedves területeken, egy friss közleményben munkacsoportunk felvetette, hogy a bélhez hasonlóan, ahol a mikrobióta fontos szerepet játszik a szöveti homeosztázis fenntartásában és a helyi immunitásban, az egészséges bőr immunrendszer működésében is előfordulhatnak topográfiai eltérések. Kimutattuk, hogy a bélhez hasonlóan topográfiailag eltérő bőrterületek



2. ábra

A TSLP kettős szerepe a bőr barrier eltérő régióiban

Homeosztatis körülmények között a száraz régiókban nem fejeződik ki a TSLP fehérje, míg zsíros területeken jelen van, valószínűleg tolerogén szignált biztosítva a kommenzálisokkal szemben. A száraz bőrterületeken a TSLP fehérje megjelenése AD-re jellemző Th2/Th22 gyulladás kialakulásához vezet. Ezzel szemben a zsíros bőrterületeken a TSLP homeosztatis szintjének csökkenése a rosaceára jellemző Th1/Th17 gyulladást kialakításában lehet szerepe

jelentős különbséget mutatnak a TSLP fehérje kifejeződésében: egészséges zsíros területek epidermális KC-iban, fagygyűrűgyeiben és stratum corneum rétegében kimutatták a TSLP fehérje jelenlétét, mely nem érte el az AD bőrben található mennyiséget, míg száraz bőrterületeken, hasonlóan a korábbi kutatásokhoz, nem volt detektálható a fehérje. A TSLP fehérje jelenléte mellett alacsony aktivitással rendelkező DC-k, illetve homeosztatisz IL17/IL10 citokin miliót termelő regulatórikus (Treg) és nem gyulladásos Th17 sejtek voltak kimutathatók (51).

### Papulopustulosus rosacea

A papulopustulosus rosacea (PPR) egy Th1/Th17-mediált gyulladásos bőrbetegség, amely kizárólag a zsíros bőrterületekre (elsősorban arca) lokalizálódik (52). A PPR a bőrben a Toll-like receptorok és a NOD-like receptorok fokozott expressziójával, megnövekedett proteáz aktivitással és LL-37 antimikrobiális peptid mRNS- és proteinexpresszióval jellemezhető, bármilyen fertőző vagy veszélyes trigger jelenléte nélkül. Az irodalom szerint, bár a jól ismert rosacea triggerek normál körülmények között nem aktiválják a Toll-like receptorokat és a NOD-like receptorokat, a csökkent tolerancia magyarázhatja a megnövekedett bőrzékenységet és a rosaceával kapcsolatba hozható, egyébként ártalmatlan ágensek által kiváltott gyulladásos folyamatok elindítását (53-55).

Munkacsoportunk friss adatai szerint a PPR bőr epidermális TSLP fehérje tartalma szignifikánsan lecsökken (szakszosan eltűnik) az egészséges kontroll zsíros bőrhöz viszonyítva. Feltételezzük, hogy a TSLP fehérje tolerogenitást biztosító szintjének csökkenése vezet PPR-ben a jellegzetes Th1/Th17 gyulladás manifesztálódásához (51). A TSLP kettős szerepe tehát a bőr barrier esetében is igazolódott: száraz bőrrégiókban a mennyiségének emelkedése, míg zsíros régiókban szintjének csökkenése vezet gyulladásos bőrbetegségek kialakulásához (2. ábra).

### A TSLP szerepe a thymusban

Az EC-k korpuzskuláris testeit, más néven a Hassall testeket, amelyek a thymus medullájának belsejében helyezkednek el, először 1849-ben írta le Arthur Hill Hassall. Ezek a struktúrák jól fejlettek és az emberi thymusban a medulláris T sejtekérésének adnak helyet (56). A Hassall testekre aktív citokinek és növekedési faktor receptorok által közvetített sejtcsoport jellemző. Ez arra utal, hogy a thymus és az antigén-prezentáló sejtek, valamint a fejlődő T sejtek között aktív kommunikáció áll fenn (57). A human thymus EC-k TSLP-t termelnek a medullában (58). A TSLP által aktivált DC-k elősegítik a Treg-ek differenciálódását és indukálják a homeosztatisz naív T sejtek proliferációját (58). A CD4+CD25+ T sejtek lokalizációja a thymus medullára van korlátozva, és szoros kapcsolatban állnak a DC-kkel és a Hassall-testekkel (59). Ezek a megállapítások azt sugallják, hogy a Treg sejtek a thymus medullában alakulnak ki a TSLP által aktivált DC-kkel szoros kapcsolatban, mely TSLP-nek a forrása a Hassall testek EC-ei.

A különböző lymphoid sejtvonalak kialakulásáért számos transzkripciós faktor felelős, melyek nemcsak a korai stádiumban lévő T sejtek sorsát határozzák meg, hanem döntő szerepet játszanak a differenciálódás alternatív útvonalainak visszaszorításában. Specifikus példaként az IL-12 és IL-4, a jól ismert Th1 és Th2-promótáló citokinek hozhatóak fel, melyek felülbíráhatják a FOXP3 útvonalat, és aktívan gátolhatják a Treg sejtek fejlődését a CD4+ T sejtekből (60, 61). Bár egy egyedülálló mikro környezet jellemző a thymusra, annak pontos természetének megismerése még várat magára.

### A TSLP szerepe a gyomor-bél traktusban

Az intesztinális EC-k az alsó gasztrointesztinális traktusban konstitutívan fejezik ki a TSLP-t és a legmagasabb szintjét a vastagbélben észlelték (62-64). Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a bél mikrobióta és az intesztinális EC-k bazális TSLP-termelése között szoros kölcsönhatás áll fenn, mely elősegítheti a DC-k toleranciáját a kommenzális mikrobiótával szemben (1, 65). Ezek az intesztinális EC-k által kondicionált DC-k képesek fokozni OX40 ligandjuk expresszióját, elősegítve a T-sejtek nem-gyulladásos Th2-típusú polarizációját, és csökkenteni az IL-12 és az IL-23 citokinek közös aleggységének, a p40-nek a kifejeződését (1, 62). Az említett DC-k szintén képesek FOXP3+ Treg sejteket indukálni (66, 67). A fenti eredmények is alátámasztják a TSLP kulcsfontosságú funkcióját az intesztinális immunhomeosztázis fenntartásában.

A TSLP szerepét a bél megbetegedéseiben is leírták. A gyulladásos bélbetegségek (IBD), nevezetesen az ulceratív colitis (UC) és a Crohn-betegség (CD), olyan multifaktoriális betegségek, amelyekben abnormális immunválasz alakul ki a bélben lévő kommenzális mikrobiotákkal szemben (43, 62, 68-71). Az UC betegek nyálkahártya elváltozásában a homeosztatisz szinthez képest szignifikánsan emelkedett TSLP mennyiségeket figyeltek meg és a gyulladásos Th2 citokineket találták felelősnek a magas TSLP kifejeződésért (68). Irodalmi adatok bizonyítják, hogy a Th2 típusú gyulladást a TSLP elősegíti, így egy öröki kör kialakulása állhat az UC pathogenezisének hátterében, a fennálló allergiás állapot eredményeként (69).

Az előbbiekkal ellentétben, CD-ben a vastagbél EC-k a TSLP-t szignifikánsan alacsonyabb mennyiségben fejezik ki, mint az egészséges kontrollok, és a CD betegekből származó primer intesztinális EC-k egyáltalán nem termelik a fehérjét. Következésképp, a kommenzálisok által aktivált DC-ben az IL-12 felszabadulása nem gátolható (62, 72). Ezek hatására egy Th1/Th17 típusú gyulladás jön létre, melyet az IFN- $\gamma$  és az IL-17 citokinek termelése jellemez (69).

A TSLP fontos szerepet játszik a gyomor-bélrendszer más szerveiben, például a nyelőcsőben is. EoE-ban, mely a nyelőcső allergiás betegsége, szintén ismert, hogy az EC-k TSLP mRNS-termelése és a basophil sejtek jelenléte jelentősen megnő. Az EoE-ra jellemző Th2 típusú gyulladásos TSLP tovább fokozhatja a bazofilek hisztamin-, Th2 citokin és kemokin termelését. A TSLP emellett aktiválja a DC-k érését

és funkcióját is, segítve a Th2 sejtek kialakulását, illetve a TSLP közvetlenül is befolyásolhatja a T sejtek Th2 citokin szekrécióját (70, 73-75).

## A TSLP szerepe a légutakban

Ami a TSLP szerepét illeti a légutakban, a szakirodalomban található legtöbb adat gyulladáshoz kapcsolódik, a homeosztázis fenntartásában játszott szerepe egyelőre itt nem ismert. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a TSLP kulcsfontosságú molekula az allergiás légúti gyulladások, például az asztma, az AR és az orr polipózis iniciációjában. Habár az egészséges humán hörgő epithelialis és simaizomsejtjei, valamint a tüdő fibroblasztok kis mennyiségben expresszálják a TSLP-t, az asztmás páciensek légúti epitheliumában mRNS- és fehérjeszintű kifejeződésének fokozódását is kimutatták és szintje korrelált a Th2 citokinek mennyiségével és a betegség súlyosságával (42, 43, 75-78).

A génszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) kimutatták, hogy a TSLP az asztma kialakulásának erős hajlamotényezője (6, 79). Hasonló eredményeket találtak krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő egyéneknél, mely azt sugallja, hogy a diszfunkcionális epithelium szerepet játszhat a TSLP kifejeződésének fokozódásában az asztmás betegek tüdejében. A GWAS vizsgálatok kimutatták, hogy a TSLP polimorfizmusa asszociációt mutat az AR-rel asztmás betegenél. A TSLP kulcsfontosságú szerepet játszik az AR patofiziológiában is, a betegek orr epitheliumában a TSLP szintje magasabb, mint a kontrollokban, korrelál a betegség súlyosságával és az IL-4 szintjével, valamint asszociációt mutat a Th2 típusú gyulladással a Th2 sejtek segítése és a Treg sejtek gátlása révén (76).

Az orr polipózis a felső légutak egy másik gyulladáshoz kapcsolódó betegsége. A nazális polipokban szintén megnövekedett TSLP expresszió mutatható ki és szintje korrelál az IgE mennyiségével és az eozinofilok számával. Emellett a DC-k TSLPR és OX40L kifejeződése is emelkedett expressziót mutat a nazális polipokban rhinitis (8, 70, 80).

Feltételezhető, hogy a TSLP az "allergiás triád" tagjaiban hasonló útvonalakon hat. A TSLP hatással van a DC-kre az OX40L kifejeződésének növelésével és a Th2 típusú kemokinek szekréciójának fokozásával, ami végül a gyulladáshoz kapcsolódó Th2 sejtek és a Th2 citokin termelés elősegítéséhez vezet (42, 81-84). Fontos megjegyezni, hogy a TSLP önmagában nem képes iniciálni egy allergiás légúti megbetegedés teljes kifejlődését, mivel ahhoz idegen antigének és CD4+ T sejtek jelenléte is szükséges. A TSLP a légutakban valószínűleg egy nagyon jelentős hajlamotényező a kóros Th2 válaszok allergiában való elősegítésére (85).

## Összefoglalás

A TSLP rendkívül fontos szerepet játszik mind a tolerancia kialakításában, mind a gyulladás iniciálásában, illetve fenntartásában. A TSLP sokrétű funkciót képes ellátni

különböző barrier felszíneken, attól függően, hogy milyen koncentrációban van jelen és ehhez milyen immunmilió társul. Pontos hatásmechanizmusának megismerése esszenciális, hiszen nemcsak gyulladáshoz kapcsolódó körülmények között válhat terápiás tarrgetté, hanem a homeosztatikuss barrier funkciók visszaállításában is alkalmazható lehet a klinikumban.

## Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését az OTKA-K108421, OTKA-PD112077 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

1. Ziegler S. F., Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol.* (2010) 11(4), 289-293.
2. Swamy M., Jamora C., Havran W. és mtsai: Epithelial decision makers: in search of the 'epimicrobiome'. *Nat Immunol.* (2010) 11(8), 656-665.
3. Friend S. L., Hosier S., Nelson A. és mtsai: A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol.* (1994) 22(3), 321-328.
4. Levin S. D., Koelling R. M., Friend S. L. és mtsai: Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells in vitro and signals via a novel mechanism. *J Immunol.* (1999) 162(2), 677-683.
5. Sims J. E., Williams D. E., Morrissey P. J. és mtsai: Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor. *J Exp Med.* (2000) 192(5), 671-680.
6. Hirota T., Takahashi A., Kubo M. és mtsai: Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet.* (2011) 43(9), 893-896.
7. Mou Z., Xia J., Tan Y. és mtsai: Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* (2009) 129(3), 297-301.
8. Zhu D. D., Zhu X. W., Jiang X. D. és mtsai: Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis. *Chin Med J (Engl).* (2009) 122(19), 2303-2307.
9. Kimura S., Pawankar R., Mori S. és mtsai: Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res.* (2011) 3(3), 186-193.
10. Kamekura R., Kojima T., Koizumi J. és mtsai: Thymic stromal lymphopoietin enhances tight-junction barrier function of human nasal epithelial cells. *Cell Tissue Res.* (2009) 338(2), 283-293.
11. Takai T.: TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int.* (2012) 61(1), 3-17.
12. Reche P. A., Soumelis V., Gorman D. M. és mtsai: Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol.* (2001) 167(1), 336-343.
13. Quentmeier H., Drexler H. G., Fleckenstein D. és mtsai: Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation. *Leukemia.* (2001) 15(8), 1286-1292.
14. Soumelis V., Liu Y. J.: Human thymic stromal lymphopoietin: a novel epithelial cell-derived cytokine and a potential key player in the induction of allergic inflammation. *Springer Semin Immunopathol.* (2004) 25(3-4), 325-333.
15. Fujio K., Nosaka T., Kojima T. és mtsai: Molecular cloning of a novel type 1 cytokine receptor similar to the common gamma chain. *Blood.* (2000) 95(7), 2204-2210.
16. Hiroyama T., Iwama A., Morita Y. és mtsai: Molecular cloning and characterization of CRLM-2, a novel type I cytokine recep-



- tor preferentially expressed in hematopoietic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* (2000) 272(1), 224-229.
17. *Pandey A., Ozaki K., Baumann H. és mtsai:* Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin. *Nat Immunol.* (2000) 1(1), 59-64.
  18. *Park L. S., Martin U., Garka K. és mtsai:* Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. *J Exp Med.* (2000) 192(5), 659-670.
  19. *Bjerkan L., Schreurs O., Engen S. A. és mtsai:* The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide. *Mucosal Immunol.* (2015) 8(1), 49-56.
  20. *Fornasa G., Tsilingiri K., Caprioli F. és mtsai:* Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136(2), 413-422.
  21. *Macfarlane T. V., Seager A. L., Moller M. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin is present in human breast milk. *Pediatr Allergy Immunol.* (2010) 21(2 Pt 2), e454-456.
  22. *Koyama K., Ozawa T., Hatsushika K. és mtsai:* A possible role for TSLP in inflammatory arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* (2007) 357(1), 99-104.
  23. *Guo P. F., Du M. R., Wu H. X. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin from trophoblasts induces dendritic cell-mediated regulatory TH2 bias in the decidua during early gestation in humans. *Blood.* (2010) 116(12), 2061-2069.
  24. *Kido M., Tanaka J., Aoki N. és mtsai:* Helicobacter pylori promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses. *Infect Immun.* (2010) 78(1), 108-114.
  25. *Bussmann C., Weidinger S., Novak N.:* Genetics of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2011) 9(9), 670-676.
  26. *Beattie P. E., Lewis-Jones M. S.:* A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* (2006) 155(1), 145-151.
  27. *Ober C., Yao T. C.:* The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* (2011) 242(1), 10-30.
  28. *Spergel J. M., Paller A. S.:* Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* (2003) 112(6 Suppl), S118-127.
  29. *Howell M. D., Kim B. E., Gao P. és mtsai:* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* (2009) 124(3 Suppl 2), R7-R12.
  30. *Chen Y. C., Wu C. S., Lu Y. W. és mtsai:* Atopic dermatitis and non-atopic hand eczema have similar negative impacts on quality of life: implications for clinical significance. *Acta Derm Venereol.* (2013) 93(6), 749-750.
  31. *Bieber T.:* Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* (2010) 22(2), 125-137.
  32. *Werfel T.:* The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2009) 129(8), 1878-1891.
  33. *McGirt L. Y., Beck L.:* A. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) 118(1), 202-208.
  34. *De Benedetto A., Agnihothri R., McGirt L. Y. és mtsai:* Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* (2009) 129(1), 14-30.
  35. *Boguniewicz M., Leung D. Y.:* Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* (2011) 242(1), 233-246.
  36. *Wittmann M., Werfel T.:* Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2006) 6(5), 329-334.
  37. *Holgate S. T.:* The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol.* (2007) 28(6), 248-251.
  38. *Wolf R., Wolf D.:* Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* (2012) 30(3), 329-334.
  39. *Elias P. M., Schmuth M.:* Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2009) 9(5), 437-446.
  40. *Lee E. B., Kim K. W., Hong J. Y. és mtsai:* Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* (2010) 21(2 Pt 2), e457-460.
  41. *Alysandratos K. D., Angelidou A. e. a.:* Increased affected skin gene expression and serum levels of thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2010) 105(5), 403-404.
  42. *Soumelis V., Reche P. A., Kanzler H. és mtsai:* Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* (2002) 3(7), 673-680.
  43. *He R., Geha R. S.:* Thymic stromal lymphopoietin. *Ann NY Acad Sci.* (2010) 1183, 13-24.
  44. *Sano Y., Masuda K., Tamagawa-Mineoka R. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* (2013) 171(3), 330-337.
  45. *Chavanas S., Bodemer C., Rochat A. és mtsai:* Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* (2000) 25(2), 141-142.
  46. *Descargues P., Deraison C., Bonnart C. és mtsai:* Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. *Nat Genet.* (2005) 37(1), 56-65.
  47. *Walley A. J., Chavanas S., Moffatt M. F. és mtsai:* Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* (2001) 29(2), 175-178.
  48. *Briot A., Deraison C., Lacroix M. és mtsai:* Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med.* (2009) 206(5), 1135-1147.
  49. *Hovnanian A.:* Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res.* (2013) 351(2), 289-300.
  50. *Volpe E., Pattarini L., Martinez-Cingolani C. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 134(2), 373-381.
  51. *Dajnoki Z., Beke G., Kapitany A. és mtsai:* Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea. *J Invest Dermatol.* (2017) 137(5), 1114-1125.
  52. *Casas C., Paul C., Lahfa M. és mtsai:* Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol.* (2012) 21(12), 906-910.
  53. *Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. és mtsai:* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* (2007) 13(8), 975-980.
  54. *Forton F. M.:* Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26(1), 19-28.
  55. *Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. J.:* New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69(6 Suppl 1), S15-26.
  56. *Farr A. G., Dooley J. L., Erickson M.:* Organization of thymic medullary epithelial heterogeneity: implications for mechanisms of epithelial differentiation. *Immunol Rev.* (2002) 189, 20-27.
  57. *Le P. T., Lazorick S., Whichard L. P. és mtsai:* Regulation of cytokine production in the human thymus: epidermal growth factor and transforming growth factor alpha regulate mRNA levels of interleukin 1 alpha (IL-1 alpha), IL-1 beta, and IL-6 in human thymic epithelial cells at a post-transcriptional level. *J Exp Med.* (1991) 174(5), 1147-1157.
  58. *Watanabe N., Hanabuchi S., Soumelis V. és mtsai:* Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol.* (2004) 5(4), 426-434.
  59. *Watanabe N., Wang Y. H., Lee H. K. és mtsai:* Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature.* (2005) 436(7054), 1181-1185.
  60. *Aschenbrenner K., D'Cruz L. M., Vollmann E. H. és mtsai:* Selection of Foxp3+ regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire+ medullary thymic epithelial cells. *Nat Immunol.* (2007) 8(4), 351-358.

61. Fontenot J. D., Dooley J. L., Farr A. G. és mtsai.: Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny. *J Exp Med.* (2005) 202(7), 901-906.
62. Rimoldi M., Chieppa M., Salucci V. és mtsai.: Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol.* (2005) 6(5), 507-514.
63. Iliiev I. D., Mileti E., Matteoli G. és mtsai.: Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell differentiation through dendritic cell conditioning. *Mucosal Immunol.* (2009) 2(4), 340-350.
64. Taylor B. C., Zaph C., Troy A. E. és mtsai.: TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of helminth infection and colitis. *J Exp Med.* (2009) 206(3), 655-667.
65. Zeuthen L. H., Fink L. N., Frokiaer H.: Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor-beta. *Immunology.* (2008) 123(2), 197-208.
66. Hanabuchi S., Ito T., Park W. R. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus. *J Immunol.* (2010) 184(6), 2999-3007.
67. Iliiev I. D., Spadoni I., Mileti E. és mtsai.: Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* (2009) 58(11), 1481-1489.
68. Tanaka J., Saga K., Kido M. és mtsai.: Proinflammatory Th2 cytokines induce production of thymic stromal lymphopoietin in human colonic epithelial cells. *Dig Dis Sci.* (2010) 55(7), 1896-1904.
69. Fuss I. J.: Is the Th1/Th2 paradigm of immune regulation applicable to IBD? *Inflamm Bowel Dis.* (2008) 14 Suppl 2, S110-112.
70. Zhang Y., Zhou B.: Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res.* (2012) 52(3), 211-223.
71. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. S.: Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* (2010) 28, 573-621.
72. Zaph C., Troy A. E., Taylor B. C. és mtsai.: Epithelial-cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis. *Nature.* (2007) 446(7135), 552-556.
73. Rothenberg M. E., Spergel J. M., Sherrill J. D. és mtsai.: Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet.* (2010) 42(4), 289-291.
74. Siracusa M. C., Kim B. S., Spergel J. M. és mtsai.: Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 132(4), 789-801; quiz 788.
75. Cianferoni A., Spergel J.: The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* (2014) 10(11), 1463-1474.
76. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. és mtsai.: Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* (2008) 181(4), 2790-2798.
77. Shikotra A., Choy D. F., Ohri C. M. és mtsai.: Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) 129(1), 104-111 e101-109.
78. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* (2005) 174(12), 8183-8190.
79. Torgerson D. G., Ampleford E. J., Chiu G. Y. és mtsai.: Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet.* (2011) 43(9), 887-892.
80. Liu T., Li T. L., Zhao F. és mtsai.: Role of thymic stromal lymphopoietin in the pathogenesis of nasal polyposis. *Am J Med Sci.* (2011) 341(1), 40-47.
81. Allakhverdi Z., Comeau M. R., Jessup H. K. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* (2007) 204(2), 253-258.
82. Bleck B., Tse D. B., Gordon T. és mtsai.: Diesel exhaust particle-treated human bronchial epithelial cells upregulate Jagged-1 and OX40 ligand in myeloid dendritic cells via thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol.* (2010) 185(11), 6636-6645.
83. Li Y. L., Li H. J., Ji F. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin promotes lung inflammation through activation of dendritic cells. *J Asthma.* (2010) 47(2), 117-123.
84. Zhou B., Comeau M. R., De Smedt T. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol.* (2005) 6(10), 1047-1053.
85. Headley M. B., Zhou B., Shih W. X. és mtsai.: TSLP conditions the lung immune environment for the generation of pathogenic innate and antigen-specific adaptive immune responses. *J Immunol.* (2009) 182(3), 1641-1647.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

## Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban

## Perspectives in sebaceous gland research

SZENTKERESZTY-KOVÁCS ZITA DR., LOVÁSZI MARIANNA, ZATIK ZITA DR.,  
DURÓ EDINA, KOVÁCS DÓRA DR., TÖRÖCSIK DÁNIEL DR.  
Debreceni Egyetem Általános Orvosi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr többi sejttípusához képest a faggyúsejt viszonylag kevés bőrbetegségben érintett. Hogy ennek oka a figyelmünk hiánya vagy pedig valóban a faggyúmirigy atavisztikus, az emberben funkcióját tekintve jelentősen korlátozott jellege-e, továbbra is megválaszolendő kérdés. Az utóbbi bő évtizedben ugyanakkor számos eredmény látott napvilágot, mely bár döntően alapkutatási, de mégis felveti annak a lehetőségét, hogy a faggyúmirigyek nem csupán mellékes függelékei a bőrnek, de annak homeosztázisához, patológiás működéséhez egyaránt képesek hozzájárulni. Cikkünkkel e kutatási eredményeket kívánjuk összefoglalni és értékelni, mind betegség mind pedig terápiás szempontból, segítve ezáltal elhelyezni a faggyúsejteket nem csak a bőrgyógyászatban, de a gondolkodásunkban is.

**Kulcsszavak:**  
faggyúmirigy – faggyúmirigy asszociált betegségek – faggyúsejtet célzó terápia

### SUMMARY

Sebocytes are involved in a relatively few number of skin disorders when compared to other cell types of the skin. Whether this is due to the lack of our attention, or indeed to the atavistic nature of the sebaceous gland, which function is considerably restricted in humans, is still a question to be answered. In the last decade, many results have emerged which, though fundamentally basic, but raise the possibility that sebaceous glands are not only appendices but also active contributors to the homeostasis and pathological changes of the skin. The aim of this article therefore, is to summarize and evaluate these results both from pathologic and therapeutic points of view, and to help to locate sebocytes not only in dermatology but also in our thinking.

**Key words:**  
sebaceous gland – sebaceous gland associated diseases – therapies targeting sebocytes

### Faggyúmirigy érintettség a különböző bőrbetegségekben

A faggyúmirigy asszociált betegségek viszonylag alacsony száma, továbbá a bőr többi sejttípusához képest csekély érintettsége a különböző szindrómákban (a több mint 1.000, bőrtünetekkel járó szindrómából mindösszesen 50-ben érintett a faggyúmirigy (1)) felveti a faggyúsejtek sajátos jellegét, ami egyszerre magyarázhatja „elhanyagoltságát” és érdekességét (1. ábra).

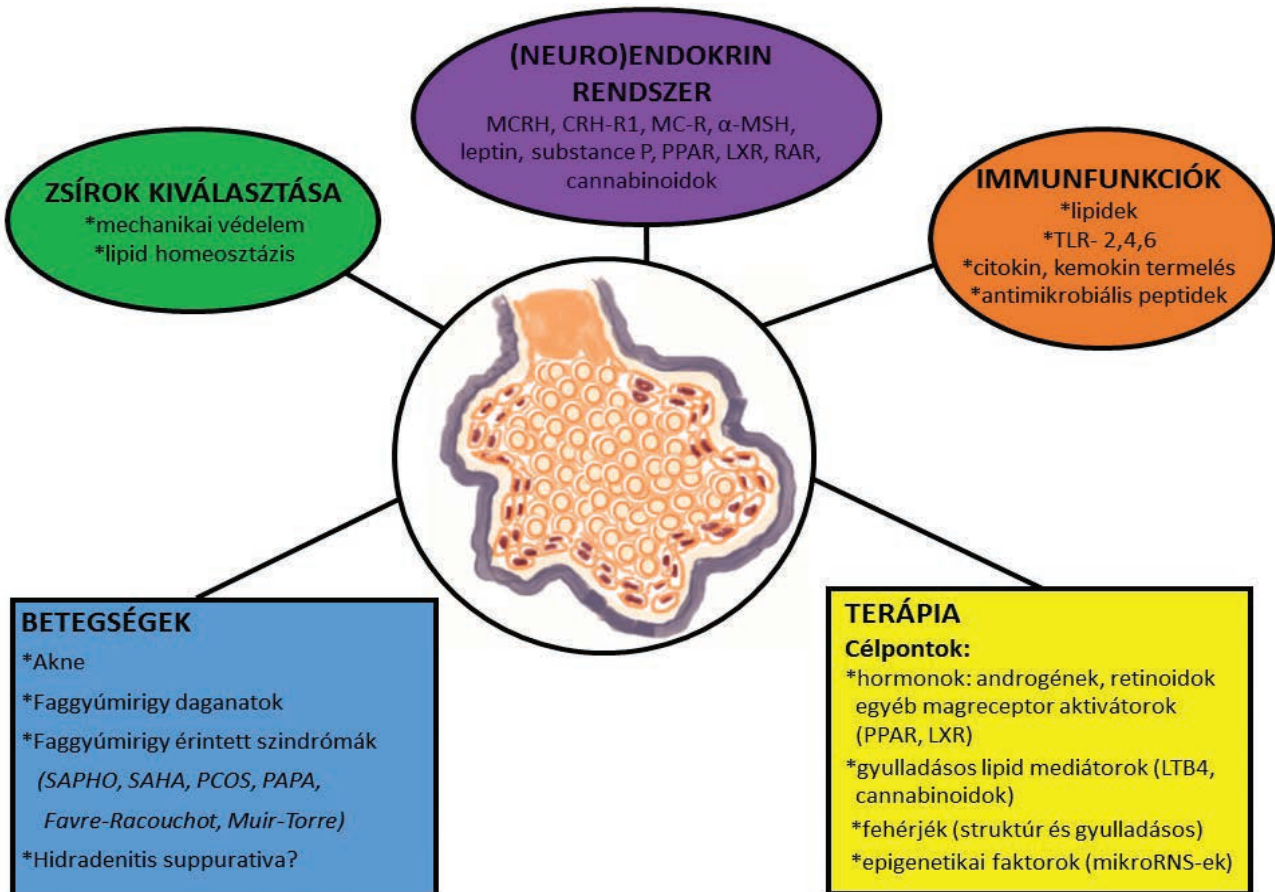
#### Acne

Az acne vulgaris a pilosebáceus egység típusos, krónikus gyulladós betegsége. Az egyik leggyakoribb bőrbetegség, mely leginkább a tinédzserkorban jelentkezik, de későbbi életkorban is előfordulhat. A fehér kaukázusi populáció 70-95%-a érintett valamilyen súlyossági fokban (1). Az acne patogenezisében a faggyúmirigy lipid termelése, a

szórtüsző *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) kolonizációja, a folliculus hiperkeratinizációja és különböző gyulladós mediátorok felszabadulása játszik központi szerepet, de számos genetikai, hormonális és környezeti faktor is részt vesz a betegség kialakulásához vezető folyamatokban (2). Mivel a léziók jellegzetesen a faggyúmirigyekben gazdag bőrtüneteken, mint az arcon, a háton és a mellkason jelentkeznek, felvetődik, hogy a faggyúsejtek nem pusztán végpontjai a gyulladásnak de annak szabályozói/modulátorai is lehetnek (3).

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

Acne inversa néven sokáig a HS-t is az acne, így a faggyúmirigy asszociált betegségek közé sorolták. A háttérben álló szöveti eltérések, a klinikai megjelenés és annak lokalizációja alapján a HS ugyanakkor egyértelműen önálló entitás. A fájdalmas, mélyen ülő, gyulladt léziók (csomók, tályogok, fisztulák) jellegzetes lokalizációjában az apokrin



1. ábra

## A faggyúmirigy komplex biológiája

Az utóbbi évtized kutatásainak köszönhetően jelentősen kibővült tudásunk a faggyúmirigy szerepét illetően.

Az alapvető zsírkiválasztó funkción kívül részben megismertük a bőrpatóológiában, neuro-endokrinológiában és immunitásban betöltött funkcióit

mirigyekben gazdag testtájakon és összefekvő területeken (ágyék, hónalj, perineum, fenék, submammalis/intermammalis régió) jelentkeznek. A betegség részletesebb bemutatására, csak úgy, mint az acne esetében is, a Szemle korábbi számaira utalunk (4, 5). Ugyanakkor itt is ki szeretnénk emelni a folliculáris infundibulum elzáródásának kezdeti kulcsfontosságú szerepét, mely míg aknéban a faggyúmirigy gyulladásához vezet, addig HS-ben a faggyúmirigy atrophijához (6). Ezzel összhangban, *Kamp* és munkatársai úgy találták, hogy a HS betegek faggyúmirigyének nagysága mindössze hetede az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva (7), a háttérben felvetve a lokalizáció, illetve az azzal járó mikrokörnyezet, mint a nedvesség-, illetve baktérium flóra szerepét. A kérdés így továbbra is/ismét nyitott: a faggyúmirigyek eltűnésének lehet-e szerepe a HS patogenezisében vagy pedig csak velejárója annak.

**Faggyúmirigy daganatok**

A faggyúmirigy daganatok igen ritkák; elsősorban a fejnnyak régióban fordulnak elő, leginkább periorbitálisán. Egy vizsgálat szerint szemhéj faggyúmirigy karcinóma éves előfordulási gyakorisága a 20 évesnél idősebb fehér populáci-

óban 0,5/millió volt, azonban kínai és indiai vizsgálatok ettől magasabb arányokról is beszámoltak. Relatív kockázati tényezőnek tekintik az idős kort, a női nemet, az ázsiai rasszt, korábbi jelentős napfény expozíciót, hosszan tartó diuretikum használatot és az immunszuppressziót (8). A tumorigenezis háttérében egyaránt szerepelhet a faggyúsejtek viszonylag gyors osztódása, az azokban szerepet játszó útvonalak, de éppúgy fontosak lehetnek azok a máig sem tisztázott érési és sejtelhalási folyamatok, melyek egyediek a faggyúsejtekben.

A sebaceoma a faggyúmirigy jóindulatú daganata. Szöveti képe szabálytalan alakú sejttömegeket mutat, amelyben bár jelentős számban vannak differenciálatlan sejtek, azonban azok nem malignusak (9).

A faggyúmirigy karcinómák, a faggyúsejtek agresszív differenciálódásával, mintegy 75%-bana faggyúmirigyekben gazdag szemkörüli régióban alakulnak ki. A prognózis általában rossz, gyakori a lokális kiújulás és gyors a metasztatizáló képesség is. A faggyúmirigy differenciációjában – és így a daganat kialakulásában – a c-Myc onkogén fokozott kifejeződése játszik fontos szerepet. A Myc aktiváció alacsony szintje elősegíti a faggyúmirigy növekedést és diffe-

renciálódást, míg a magas szintek stimulálják a proliferációt és gátolják a differenciálódást. A p53 aktiválódása szintén befolyásolja a nem differenciált sejtek proliferációját az androgén receptorok (AR) emelkedett szintjén keresztül. Ahogy számos egyéb sejt típus malignus elváltozásának megértéséből, így a faggyúmirigyéből is értékes adatokat kaphatunk az adott sejtre jellemző alapfolyamatokra vonatkozóan, melyben úgy tűnik, hogy a myc-út vonal központi szerepet tölt be (10).

### Psoriasis

Hisztopatológusok körében régi megfigyelés, hogy a pikelysömörös bőrléziókban a faggyúmirigyek száma és mérete jelentősen lecsökken, azonban erre az alapjelenségre a tudományos figyelem csak mostanában terelődött. Bár számos teória született a jelenség magyarázatára a psoriasis patogenezisében (11, 12), cikkünkben a találgatások helyett inkább arra a klinikusokat és kutatókat egyaránt érintő paradigmaváltásra kívánjuk felhívni a figyelmet, hogy a faggyúmirigy, mint a bőr dinamikus struktúrája, nem kizárt, hogy nem csak a túlműködésével, de az alulműködésével, hiányával is tölthet be (patho)fiziológiás szerepet a bőrben.

### Faggyúmirigy érintettséggel járó szindrómák

A faggyúmirigyek főleg az acne valamely – az enyhétől az egészen súlyos klinikai formáig terjedő - változatának (SAPHO, PASH, SAHA, PASS, PAPASH, PAPA, Favre–Racouchot), illetve különböző sebaceous neopláziák (Muir–Torre szindróma) manifesztálódásával lehetnek érintettek szindrómákban. Ezen szindrómák részletesebb bemutatására utalunk a BVSz korábbi számára (13). Itt csupán, szemléltető példaként, a Schimmelpenning–Feuerstein–Mims szindrómát emelnénk ki, mely bár a legismertebb epidermális nevus-szindróma, kialakulásának oka továbbra is ismeretlen. *Carlson* és munkatársai az anyai humán papilloma vírus DNS-ének a magzati ektodermális őssejtekbe való integrálódását bizonyították, mely epigenomikus mozaikosságot és megváltozott bőrfelődést okozhat (14). A diagnózis a betegség klasszikus triádjának megjelenésén, mint naevus sebaceous, az epilepsziás rohamok és a mentális retardáció alapján állítható fel. Ahogy ennél a szindrómánál úgy a többinél is, mind klinikus mind pedig kutató számára egyaránt izgalmas kérdés azonosítani a háttérben álló genetikai eltéréseket és az azok által befolyásolt fehérjéket, melyek egyszerre képesek nem csak a faggyúsejt, de akár az idegrendszer működését is befolyásolni.

## A faggyúmirigy, mint terápiás célpont

Hogy megértsük mennyi lehetőséget is rejt magában a faggyúmirigy működésének modulálása a bőr fiziológiás működésének terápiás helyreállításában, a fentebb bemutatott betegségekből kiinduló megközelítés mellett, a következő részben magából a faggyúsejtből kívánunk kiindulni. Célnk bemutatni azt a számos hormonból és sejt felszíni receptorból, transzkripció faktorból és enzimből álló összetett rendszert, melyek a faggyúmirigyben kifejeződnek és sze-

repet kapnak a sejtosztódásban, differenciálódásban és zsírsanyagcserében.

### Androgének

Azon klinikai megfigyelések, miszerint az acnés tünetek megjelenése és súlyossága a hormonális változásokra érzékenyen reagál, a legelső kutatásokat a hormon – faggyúsejt kapcsolatra irányította. Nem csak az nyert igazolást, hogy a faggyúsejt csaknem valamennyi funkcióját képesek irányítani a hormonok, de maguk a faggyúsejt is termelnek aktív androgéneket (15). A megnövekedett faggyúmirigy aktivitás egy potens androgén, az 5 $\alpha$ -dihydrotesztoszteron (5 $\alpha$ -DHT)–nak tulajdonítható, melynek tesztoszteronból történő szintéziséhez az összes enzim megtalálható a faggyúmirigyben (15). A tesztoszteron hatásával szemben ugyanakkor az ösztrogén gátolja a faggyúmirigy működését (16). Ezen ismereteinkre számos hormon terápia épül, mint a kombinált orális antikonceptívumok (melyek progeszteront és ösztrogént - leggyakrabban etinilösztrodiolt - tartalmaznak), anti-androgének (pl. ciproteron-acetát - CPA), spironolaktont, alacsony dózisu glükokortikoidok, illetve egyes gonadotropin felszabadító hormon (GnRH) agonisták (17).

### Retinoidok

A retinoidok eredetüket tekintve olyan A vitamin származékok, melyeknek a faggyúsejtekre való hatása régóta ismert; csaknem az első kísérletek is már a retinoidok hatását vizsgálták. A retinoidnak, illetve metabolitjainak és izomerjeinek célreceptorai a retinod X (RXR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) és a retinsav (RAR  $\alpha$  és  $\gamma$ ) magreceptorok, melyek közvetlenül és specifikusan befolyásolják számos gén átíródását, transzkripcióját (18). A specifikitást egy adott magreceptorra jellemző DNS szekvencia biztosítja, mely csak az adott ún. célgének szabályozó régiójában van jelen és oda csak az adott magreceptor fajta tud bekötődni. A RAR és RXR természetes ligandjai (all-transz retinsav és 9-cisz retinsav) egyaránt rendelkeznek antiproliferációs hatással, valamint megakadályozzák a faggyúsejt differenciációját és lipid szintézisét (19). Ugyanakkor immunológiai, ezen belül gyulladást befolyásoló hatása is azonosításra került (21, 22). Ezek alapján nem meglepő, hogy az acne lokális kezelésre nem reagáló, súlyosabb formáinak terápiájában az isotretinoin mely az all-transz-retinsav 13-cisz izomere- világszerte alkalmazott hatóanyag (20).

A terápiás kutatások irányvonalában a retinsav továbbra is jelen van: a jelenlegi cél azonban szűkebb célsejt specifikitású és a retinsav ismert mellékhatásaitól mentes módosítások kifejlesztése.

### PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) aktivátorok

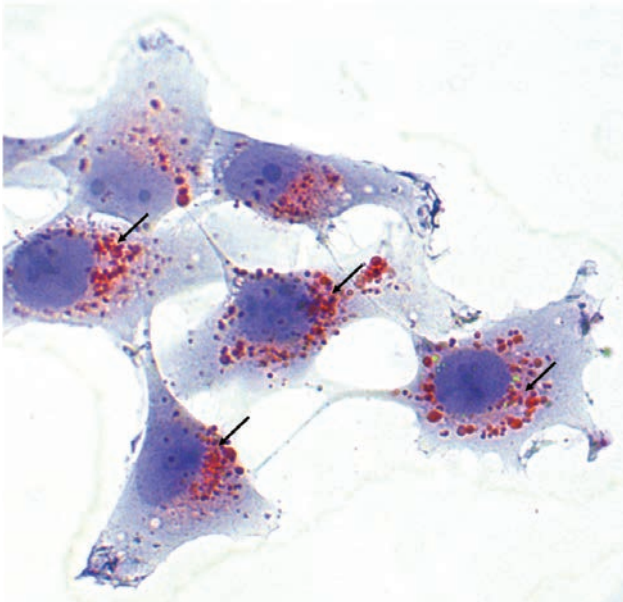
A PPAR-ok a RAR és RXR receptorokhoz hasonlóan a sejt magreceptorok családjába tartoznak. A receptorok közötti lényegi különbség az őket aktiválni képes, lipid természetű molekulákban van, mely receptorspecifikussá teszi a kiváltott sejt szintű hatást is. A PPAR magreceptorok három izotípusa ismert:  $\alpha$ ,  $\delta$ , és  $\gamma$ , melyek között további különbségek vannak a szöveti lokalizáció, valamint a

transzkripció aktivitás tekintetében. A humán faggyúmirigyekben mind a három izotípus megtalálható és mindhárom izotípus – bár eltérő hatásokkal –, de potenciális terápiás célponttá vált. A PPAR $\delta$  és PPAR $\gamma$  magreceptorokat linolsavval aktiválva, megnőtt a faggyúsejtek intracelluláris lipid tartalma (23), míg az arachidonsav szintén lipid termelést indukált (24, 25). PPAR $\gamma$  agonisták hatására megnőtt a szérum termelés és a gyulladásos citokinek termelése (26), a PPAR $\alpha$  agonisták pedig a proinflammatorikus leukotrién aktivitás gátlásán keresztül gátolták a faggyú lipogenezist (27, 28). A PPAR $\delta$ -nak elsősorban az anti-apoptotikus hatása került a faggyú kutatás középpontjába.

Ezen kísérleti adatokra épülnek azok a már klinikai jellegű vizsgálatok, melyek célja a PPAR $\alpha$  agonisták és a PPAR $\gamma$  antagonisták alkalmazása az acne kezelésben (mint faggyú termelést és gyulladást csökkentő ágensek), a PPAR $\gamma$  agonisták az öregedő bőr kezelésében, továbbá a PPAR $\delta$  agonisták a faggyúsejtek malignus transzformációjának megakadályozásában fejthetik ki hatásukat (29). Ezen receptorok széles szöveti kifejeződését tekintve mindenképpen kívánatos lenne faggyúsejtre specifikus hatást elérni ezen ágensek esetében is.

### LXR (Liver X Receptor) aktivátorok

Szintén a sejtmagreceptorok családjába tartozó LXR magreceptoroknak ( $\alpha$  és  $\beta$  izotípusok) meghatározó szerepük van a sejtszintű koleszterin homeosztázisban, valamint a lipid metabolizmusban (30, 31). A zsírsavcsere hasonló szabályozó szerepe a faggyúsejtekben is feltárára került, ahol az LXR ligandok hatására (pl. 22R-hidroxykoleszterin) az LXR által szabályozott gének kifejeződése, mint például a



2. ábra

A faggyúsejtekben levő lipid cseppek Oil Red O festés (400X) révén láthatóak a terminálisan differenciálódott SZ95 faggyúsejtek lipid termelésének eredményeként létrejött lipid cseppek (nyíllal jelölve). A lipid cseppek kialakulása és szerepe a faggyúsejtekben csaknem teljesen ismeretlen

faggyúsejtek működésében is fontos zsírsav- szintetáz és sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) (32, 33), is megemelkedett. Ezzel párhuzamosan a lipid cseppek akkumulációja is megnőtt a sejtekben, melyek mikroszkóppal jól azonosítható, értelemszerűen erős zsírfestődést mutató organellek a sejtplazmában. Bár a faggyúsejtekben levő zsírcseppek méretbeli és mennyiségi megváltozásának klinikai fontosságát továbbra sem ismerjük, amellet, hogy kísérletekben az egyik legszembetűnőbb morfológiai jele a faggyúsejtek zsírsavcsere megváltozásának, felvetődik, hogy a megnövekedett zsírsavcsere lehetnek a markerei (2. ábra). AZ LXR másik érdekessége, hogy aktiválása atópiás dermatitisben is terápiás relevanciával bírhat, melynek hátterében gyulladáscsökkentő hatása is állhat.

### Insulin-like Growth Factor (IGF)

Az étrend szerepéről az acne kialakulásában több, mint 100 éve folynak viták. Az irodalomban leginkább azon hipotézist támogató közleményeket olvashatunk, miszerint a szénhidrát dús étrend - az inzulin és IGF-1 jelátviteli utakat felerősítve - szerepet játszik az acne kialakulásában (34-36). Az, hogy a faggyúmirigyekben kifejeződik az IGF-1 receptor, melynek aktiválója az emelkedett inzulin és IGF szint régóta ismert (37, 38). Azonban ennek az összetett jelátviteli rendszernek számos mozaik darabja hiányzik még. Az ezeket tanulmányozó munkacsoportok közül *Melnik* és munkatársai ismertették azt a hipotézist, miszerint az étrend miatt megemelkedett IGF-1 és inzulin acnéra hajlamosító oka az, hogy a phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt útvonal aktiválásán keresztül a Forkhead box protein O1 (FoxO1) transzkripció faktor sejtmagi koncentrációja lecsökken (39). *Gollnick* és munkacsoportja tudta először *in vivo* bizonyítani, hogy az emelkedett IGF-1 és inzulin koncentráció a FoxO1 aktivitásának csökkenéséhez vezet, mellyel egyidejűleg indukálódnak a PPAR által szabályozott gének (40).

### Leptin

Az *obes* (*ob*) gén által termelt leptin mint az ún. „jóllakottság érzet hormonja” lett azonosítva, mely azonban nem csak az anyagcsere és a testtömeget képes szabályozni, de számos immunsejt (pl. T-és B-limfociták, monociták, makrofágok és dendritikus sejtek) működésére is hatással van (41). *In vitro* kísérletes eredményeink bebizonyították, hogy a bőrben (a keratinocita és fibroblaszt sejteken kívül), a faggyúsejtek is képesek leptint termelni, melynek szintje megemelkedik különböző gyulladásos stimulusok (Toll Like Receptor (TLR) 1/2 és 4 aktivátorok valamint retinsav) hatására. Továbbá a faggyúmirigy által termelt leptin autoregulatórikus módon visszahat önmagára a faggyúsejtekre is, képes megemelni a különböző inflammatorikus citokinek szintjét, megváltoztatni a sejtek lipidösszetételét, és ezáltal egy ún. „acne-szerű” gyulladásos környezetet hoz létre (42). Kísérletes eredményeink relevanciája mellett szólanak azok a klinikai kutatások is, ahol összefüggést találtak a szérumban leptin szintek és az acne között. *Obes* acnés betegek szérumban szignifikánsan magasabb volt a leptin szintje azokhoz a betegekhez képest, akik *obes*ek voltak ugyan, de

nem volt acnéjük (43). Ugyanakkor, a nem obez betegek esetében már nem volt tapasztalható szignifikáns különbség a szérumban leptin szintjében attól függetlenül, hogy volt-e a betegeknek acnés tünete vagy sem (44). Ezen eredmények is megerősítik az acne kialakulásának komplex hátterét, melynek megértéséhez számos faktort és azok együttállását kell vizsgálni.

### Zileuton

A Zileuton az 5-lipoxygenáz blokkolásán keresztül gátolja az Leukotrién B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) gyulladási mediátor termelését. A Zileuton hatásmechanizmusát arachidonsavval előkezelt SZ95 faggyúsejteken vizsgálva viszont nem volt megfigyelhető változás egyik PPAR (PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ , PPAR $\gamma$ ) mRNS szint kifejeződésében sem. Hatásmechanizmusának lényegét ezáltal a direkt gyulladáscsökkentés jelentheti. Ezt erősíti meg az a pilot vizsgálat is, melyben 3 hónapon át napi 4x600mg dózisban orálisan adott Zileuton papulopustulosus acneban idő arányosan csökkentette az acne súlyossági indexet (45).

### Cannabinoid rendszer

A hazai faggyúbiológiai kutatások egyik legizgalmasabb eredménye a Bíró és munkatársai által a faggyúmirigyben azonosított cannabinoid receptor-2 (46) illetve a receptort aktiválni képes cannabidiol komplex hatás leírása, mely egyszerűen képes befolyásolni a faggyúsejtek osztódását, zsírtermelését és gyulladást (47). Ezen eredmények nagyban hozzájárulhatnak további új terápiás szerekek kifejlesztéséhez.

### Hisztamin 1 (H1) receptor

Adatok utalnak arra, hogy a faggyútermelés hisztaminnal és antihisztaminokkal is jelentősen befolyásolható lehet (30). Faggyúmirigyek feldolgozását követően a fagyasztott metszeteken immunhisztokémiai analízis H1 receptorok jelenlétét igazolta, alátámasztva ezzel aknéban a hisztamin receptorokban rejlő terápiás potenciált (48). Ugyanabban a vizsgálatban írták le, hogy a diphenhydramine, egy H1 receptor antagonist, szignifikánsan megváltoztatta a faggyútermelést.

### Struktúrfehérjék

A struktúrfehérjék közül elsősorban azoknak a fehérjéknek az azonosítása és kifejeződésének módosítása vetődik fel terápiás szempontból, melyek a korábban már említett lipid cseppeket határolják. A lipid cseppecskéket határoló membrán felépítésében a foszfolipidek mellett számos fehérje vesz részt. A legmeghatározóbb membrán protein ezek közül a perilipin (PLIN) család, melynek strukturális és szabályozó szerepe is van. A PLIN2 – mely a differenciációs folyamat során a leginkább expresszálódik – meghatározza a mirigy méretét *in vivo* és szabályozza a lipid akkumulációt (49). Egy tanulmányban a PLIN2 szintjének csökkentése a zsírcseppek méretének és neutrális lipidösszetételének szignifikáns csökkenését eredményezte (50). Természetesen annak azonosítása, hogy hogyan lehet célzottan egy adott fehérjét sejt-specifikusan csökkenteni, szűk keresztmetsze-

tét képezik ezen eredmények terápiás hasznosíthatóságának.

### Epigenetikai faktorok – microRNS-ek

A faggyúsejtek osztódásának, differenciációjának és zsírtermelésének szabályozásában, bár kevés adat áll ez ideig rendelkezésünkre, de a mikroRNS-ek is részt vesznek. A mikroRNS-ek rövid (kb. 21 nukleotidból álló), nem kódoló RNS-ek, melyek egy jól meghatározott célszekvenciát hordozó messenger RNS-ekhez kötődve képesek beavatkozni a génkifejeződés és a tényleges funkcióval rendelkező fehérje létrejötte között. A miR-203, miR-574-3p, és a miR-7 szerepe figyelhető meg a sebaceus lipogenezis során (51), míg a sebaceus karcinóma és adenoma összehasonlítás során sikerült kimutatni, hogy a miR-486-5p és a miR-184 serkenteni a miR-211-et és a miR-518 pedig képes csökkenteni a nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) és a phosphatase and tensin homolog (PTEN) valamint a transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) szignalizációs útvonalakban szereplő fehérjéket kódoló mRNS-ek transzlációját és így befolyásolni a faggyúsejtek gyulladást és osztódását (52). A mikroRNS-ek terápiás alkalmazása magában rejti annak lehetőségét, hogy szelektíven, a genom módosítása nélkül tudjuk a fentebb felsorolt kulcsfehérjék szintjét modulálni. A mikroRNS-ek bőrbe való bejuttatásához szükséges módszerek kidolgozása és továbbfejlesztése nyithatja majd meg az utat a tényleges alkalmazás előtt.

## Új megközelítések a faggyúbiológiai kutatásokban

### Párhuzamok azonosítása a faggyúsejtek és a zsírsejtek között

A faggyúmirigy működésének talán egyik legérdekesebb kérdése, hogy mennyire állítható párhuzamba a szintén elsődlegesen zsírszövetet előidéző zsírsejtekkel, és ezáltal implantálhatóak-e azok a sejt szintű folyamatok és szabályozó mechanizmusok, valamint terápiás célpontok a faggyúsejtekre, melyeknek a zsírszövet esetében már bizonyítottan szerepük van. Ugyanakkor nem szabad elfelejteni azt a lényegi különbséget sem, hogy míg a zsírszövet elsődleges feladata a raktározás, addig a faggyúsejtek feladata a faggyútermelés.

A két sejt típus közötti összehasonlítás alapjait azok a vizsgálatok képezik, melyekben bemutatták a RAR, RXR, PPAR és LXR magreceptorokról és általuk szabályozott génekről, hogy nem csak a zsírsejtek, de a faggyúsejtek differenciálódásának és anyagcseréjének is kulcsszabályozói (53, 54, 55, 56). A hasonlóságot további fehérjék azonosítása is megerősítette, mint például a galektin-12, rezisztin, és stearyl-CoA deszaturáz (SCD) (57).

Az összehasonlító munka másik érdekes eredménye a zsírsejtek által termelt biológiailag aktív fehérjék (ún. adipokinek) jelentős részének jelenléte a faggyúsejtekben, melyeket stimulusoktól függően kiválasztani is képesek. Ezek a fehérjék nemcsak a zsírszövet által indukált és szabályozott gyulladási betegségek fő mediátorai (58), de a bőr gyulla-

dásos folyamatainak is aktív szabályozó elemei. Számos bőrgyógyászati betegségekben, mint pl. a pikkelysömör vagy az atópiás dermatitisz, találtak összefüggést a vérben lévő gyulladáshoz vezető adipokinek szintje és a betegség kialakulása, valamint a tünetek súlyossága között (59, 60). Munkacsoportunk kísérletes eredményei rávilágítottak arra, hogy a faggyúsejtek az adipokineken keresztül egyszerre képesek pro-inflammatórikus (interleukin-6, leptin, rezisztin, szerpine1 és viszfatin) és/vagy anti-inflammatórikus (adiponektin) szerepet is betölteni a bőrben, feltételezhetően befolyásolva a dermális mikrokörnyezetet (5). Ugyanakkor, ha figyelembe vesszük a faggyúmirigyek igen nagy számát, felvetődik az egyik talán legérdekesebb kérdés is: vajon képes-e a faggyúmirigy (a zsírszövethez hasonlóan), az általa termelt adipokineken keresztül nemcsak lokálisan, de szisztémásan (a vérkeringés útján) távoli szöveteken is kifejteni hatását.

#### A faggyúmirigy, mint immunkompetens struktúra

A faggyúmirigy szerepére vonatkozóan korábban elterjedt nézet, miszerint pusztán a lipid barrier kialakításában vesz részt, a bőrt, illetve a szőrszalakot szébummal bevonva (61), az utóbbi évek kutatásai során jelentősen megváltozott. Ma már teljesen elfogadott, hogy immunológiai szerepük is van, melyben nem csak végpontjai a gyulladásnak, de annak befolyásolói is lehetnek, ahogy arra az adipokin termelésükön keresztül is már utaltunk.

Az elsők között volt az a fontos megfigyelés, mely szerint a faggyúsejtek kifejezik a legtöbb „veszély jel” felismerésére alkalmas receptort, többek között a TLR 2-t, 4-et és 6-ot valamint a CD14 receptort is (62, 63). Továbbá, ezen receptorok, valamely patogén hatására történő aktivációjakor jelentős mennyiségben képesek kemokinek és citokinek termelésére. Míg nyugalmi állapotban főként IL-1 $\alpha$ -t, tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ -t IL-6-ot és C-X-C motívumú chemokine ligand (CXCL) 8-at szabadítanak fel (23), addig gyulladáshoz stressz válaszában a TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12 valamint CXCL8 megjelenése a jellemző (64-66).

A citokin és kemokin termelés mellett kimutatták, hogy a faggyúmirigyek képesek nagyszámú antimikrobiális peptid kibocsátására is. Ide tartoznak többek között a humán  $\beta$ -defenzin-2 (hBD2), pszoriazin (S100A7), katelicidin, hiszton H-4 és az újabban felfedezett dermcidin, melyek visszacsatolás révén tovább fokozzák a citokinek és kemokinek termelődését patogén jelenlétében (67-70).

Mindezek mellett a faggyúsejtek képesek olyan C természetű gyulladáshoz vezető mediátorok LTB<sub>4</sub>, prosztaglandin-E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) termelésére is, melyek révén képesek egy olyan rendszert kialakítani, ahol a zsírsavcseré és a gyulladáshoz sejtszinten kapcsolódik össze (23).

A kutatások során egyre nagyobb hangsúlyt kapott a szébum összetétele és annak megváltozása patológias folyamatokban. Míg korábban aknés megbetegedések során csak a faggyú túlzott termelődését tartották negatív faktornak, mára világossá vált, hogy központi szerepe van a zsírsavak deszaturációjának, melynek következtében megváltozik az egyszerűen telítetlen zsírsavak mennyisége és aránya

(71). Az aknés betegek bőrfelszínén elsősorban a C16:0/C16:1 trigliceridek és viasz-észterek aránya magasabb, emellett kimutatták a linolsav mennyiségének lecsökkenését is, melyeknek immunrendszerre kifejtett hatását jelenleg is karakterizálja munkacsoportunk (71-73). Ugyanakkor, egyes lipidek jelentős antimikrobiális hatással is bírnak, mint például a laurinsav (C12:0) vagy a szaponinsav (62, 74).

A fent említett gyulladáshoz vezető mediátorok, fehérjék, peptidok és lipidek termelésén túl a faggyúmirigy különböző neuroendokrin folyamatokban is részt vesz a neuropeptidok révén. Normál és aknés bőr faggyúmirigyében egyaránt megfigyelhető a kortikotropin felszabadító hormon (CRH) valamint receptorának (CRH-R1) jelenléte, melyek többek között a lipid- és citokintermelés fokozásáért felelősek (75), ezzel szemben az  $\alpha$ -melanocita stimuláló hormon ( $\alpha$ -MSH) csökkenti azt (76). A faggyúsejt *in vitro* és *in vivo* egyaránt képes melanokortin peptidok előállítására, melyek a melanokortin receptorokon (MC-R) keresztül fejtik ki immunmoduláló hatásukat (77). További érdekesség, a substance P neuropeptid jelenléte gyulladt faggyúmirigy körül lévő idegrostokban, felvetve ezzel, hogy az idegi eredetű gyulladáshoz vezető folyamatok és a faggyúmirigy működése is összekapcsolódhat (78).

A felsorolt megfigyelések alapján joggal vetődik fel annak a lehetősége, hogy ne csak „faggyúbiológiai” de „faggyú-immunbiológiai” is beszélhessünk.

## Megválaszolatlan kérdések a faggyúmirigy kutatás körében

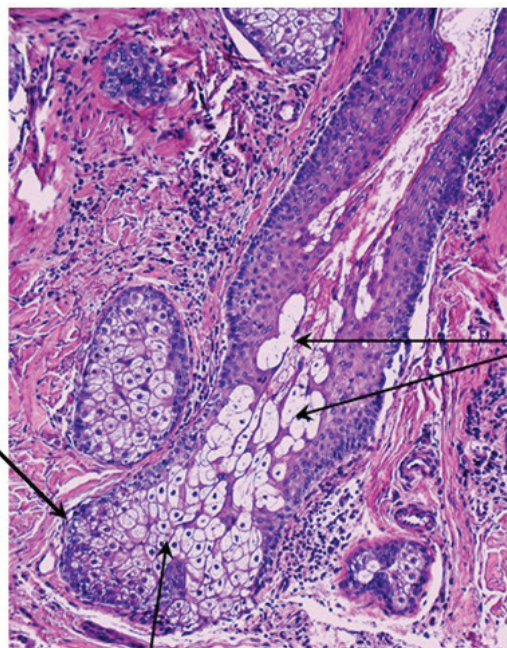
### Melyek a faggyúsejtek progenitor sejtjei?

A faggyúsejtek csakúgy, mint az epidermisz és annak függelékei, amilyen például a szőrtüsző is, állandó regenerálódáson mennek keresztül a rezidens epiteliális őssejtek aktivitásának köszönhetően. Ezek elhelyezkedésüket tekintve a bulge régióban találhatóak, mely nem csak morfológiailag, de funkcionálisan is kitüntetett szereppel bír (79). A szőrtüsző kitüremkedésénél lévő őssejtek többféle bőrstruktúrát (a szőrtüszők között elhelyezkedő hámszövet sejtjeit, a szőrtüsző és a faggyúmirigy sejtjeit) képesek újra formálni (80). Az őssejtpopuláció heterogenitásának megértésére irányuló kísérletek során kiderült, hogy az több, önállóan működő és jól elkülöníthető alpopulációból áll, azonban egyelőre az elkülönítésükhöz szükséges markerek nem teljesen tisztázottak (81).

A faggyúsejtek progenitorjai a bazális keratinocitákból kialakuló unipotens sejtek, melyek érett faggyúsejttekké képesek átalakulni, és benépesíteni a faggyúmirigyet. Sokáig e sejteket a B-lymphocyte-induced nuclear maturation protein-1 (BLIMP-1) fehérje elleni reakcióval azonosították, melyről azonban kiderült, hogy a többi szövethez hasonlóan, ahol szintén megtalálható, a faggyúsejtek esetében is a sejtek terminális differenciációjának mintsem pluripotens voltának a markere (82) (83), így ez a kérdés továbbra is nyitva áll.



Mik a progenitor  
sejtek?



Hogyan történik a  
terminális  
differenciáció?

**A zsírtelenség modulálása vagy a sejtosztódás szabályozása  
a kulcsfolyamat a terápiás megoldásban?**

3.ábra

Megválaszolatlan kérdések a faggyúmirigy kutatásban

#### **Valóban a zsírsavcsere befolyásoló útvonalak/ transzkripciós faktorok jelentik a terápiás kulcsot?**

A korábbi részben már bemutattuk a sejtmagreceptorok (RAR, RXR, LXR és PPAR-ok) hatását a faggyúsejtekre, elsősorban azok zsírsavcserejének szabályozására. Ugyanakkor továbbra sem tisztázott, hogy ezek a fehérjék milyen stimulusok hatására jelennek meg a faggyúsejtekben, aktivitásukat milyen egyéb tényezők tudják befolyásolni, illetve milyen mellékhatásokkal jár(na) terápiás módosításuk.

#### **Tényleg olyan fontos az mTOR útvonal?**

A faggyúsejtek zsírtelenségében központi szerepet tölt be a mechanistic target of rapamycin (mTOR) útvonal. Az elmúlt években egyre több tudományos közlemény jelent meg, mely felhívja a figyelmet az ún. nyugati-típusú étrend (Western-diet) és a gyulladásos bőrbetegségek (elsősorban az akné) kapcsolatára. Ennek során a tápanyaggal a szervezetbe bevitt magas glikémiás indexű szénhidrátok, tej és tejtermékek, valamint telített zsírsavak hatására megemelkedik a szérumban az inzulin és IGF-1 szintje, az mTORC1 útvonal aktivitása fokozódik, mely eredményeként megemelkedik a szébum termelése és egy „komedogén” lipidösszetételű szébum alakul ki. Ahogy arra már az IGF-1 ismertetésekor kitértünk, a láncolat számos pillérre épül, pusztán elméleti, mely további kísérletek szükségességét veti fel.

#### **Hogyan történik a faggyú kiválasztása?**

A faggyúmirigy elsődleges feladata a neutrális lipidekben gazdag, összetételében jelentős fajspecifitást mutató faggyútermelés, mely mechanizmust korlátozottan ismerjük. Legegyszerűsített ismereteinkben a faggyútermelés folyamatát a fiziológiai sejthalálnak egy sajátos formájának tartjuk, mely során a sejtek méretüket jelentősen megnövelve lipideket halmoznak fel a citoplazmájukban, majd membránjaik széttöredezésével apoptotizálnak. Az így végbemenő ún. holokrin szekréció eredményeként a lipidekben gazdag sejttörmelék a bőrfelszínre ürül (84), a szétesett sejteket pedig a folyamatosan osztódó alapi sejtek pótolják. Legújabb kutatások ugyanakkor arra engednek következtetni, hogy a faggyúsejtek holokrin szekréciója mögött nem a sejttérfogat növekedése, hanem egy jól programozott DNS fragmentáció és sejthalál áll, mely nem azonos az apoptózis folyamatával. A folyamat mélyebb megértése érdekében Fischer és munkatársai kísérleteik során inaktiválták a DNS degradációjáért felelős DNáz2 enzimet, mely hatására a reziduális DNS mennyisége jelentősen megemelkedett a sejtekben, mialatt a DNS metabolitok száma, a húgysav (mely antioxidánsként a szébum részéül kerül a testfelszínre) és a szekretált lipidek mennyisége egyaránt csökkent. Ezáltal rávilágítottak arra, hogy a faggyúsejtek több lépésből álló holokrin szekréciója különbözik az apoptózistól, a nekrozistól, illetve az elszarusodás folyamatától, és az egy sejt-specifikus lizoszómális DNáz által mediált programozott sejthalál eredménye (85).

A faggyútermelés további részleteinek megismerése vitathatatlanul az egyik legizgalmasabb területe lesz a faggyúsejt kutatásnak.

Összefoglalva, bár a bemutatott útvonalak szerepét mind *in vitro* kísérletek, mind pedig egészséges és kóros szöveti minták elemzése is megerősítette, azonban továbbra is nyitott kérdés, hogy milyen faktorok játszanak szerepet abban, hogy egy faggyúsejt a bazális sejtsorban való osztódását hátrahagyva elindul a differenciálódás útján, a differenciálódott sejtek elkezdnek zsírokat felvenni, majd milyen külső és belső hatások vezetnek a sejtek elhalásához és így a sebum termeléséhez (3. ábra).

## Köszönetnyilvánítás

A cikkben szereplő eredményeink és a cikk megírása az OTKA NN117020 pályázat és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

## IRODALOM

- Zouboulis C. C., Picardo M., Reichrath J.: Letter from the Editors: Endocrine aspects of acne and related diseases. *Dermatoendocrinol* (2009) 1(3), 123-124.
- Smith K. R., Thiboutot D. M.: Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* (2008) 49(2), 271-281.
- Szabó K., Töröcsik D.: Az acne patogenezise. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2016) 93(3), 112-120.
- Gáspár K., Remenyik É., Szegedi A.: A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2016) 92(5), 215-219.
- Töröcsik D., Kinyó Á., Kovács R. és mtsai: Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acne csoportba? *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2016) 92(3): 129-138.
- Karagiannidis I., Nikolakis G., Sabat R. és mtsai: Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord* (2016) 17(3), 335-341.
- Kamp S., Fiehn A. M., Stenderup K. és mtsai: Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* (2011) 164(5), 1017-1022.
- Shields J. A., Demirci H., Marr B. P. és mtsai: Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol* (2005) 50(2), 103-122.
- Khanna L., El-Khoury G. Y.: SAPHO syndrome—a pictorial essay. *Iowa Orthop J* (2012) 32, 189-195.
- Cottle D. L., Kretschmar K., Schweiger P. J. és mtsai: c-MYC-induced sebaceous gland differentiation is controlled by an androgen receptor/p53 axis. *Cell Rep* (2013) 3(2), 427-441.
- Rittie L., Tejasvi T., Harms P. W. és mtsai: Sebaceous Gland Atrophy in Psoriasis: An Explanation for Psoriatic Alopecia? *J. Invest. Dermatol.* (2016) 136(9), 1792-1800.
- Liakou A. I., Nyengaard J. R., Bonovas S. és mtsai: Marked Reduction of the Number and Individual Volume of Sebaceous Glands in Psoriatic Lesions. *Dermatology* (2016) 232(4), 415-424.
- Türke B., Preisz K.: Acne szindrómák. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2015) 91(5), 167-172.
- Wang S. M., Hsieh Y. J., Chang K. M. és mtsai: Schimmelpenning syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Neonatol* (2014) 55(6), 487-490.
- Fritsch M., Orfanos C. E., Zouboulis C. C.: Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J. Invest. Dermatol.* (2001) 116(5), 793-800.
- Heemers H. V., Tindall D. J.: Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* (2007) 28(7), 778-808.
- Nast A., Dreno B., Bettoli V. és mtsai: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26 Suppl 1, 1-29.
- Remenyik É., Töröcsik D., Paragh Gy. és mtsai: Magreceptorok. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2007) 83(3), 105-108.
- Tsukada M., Schroder M., Roos T. C. és mtsai: 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J. Invest. Dermatol.* (2000) 115(2), 321-327.
- Zouboulis C. C., Korge B., Akamatsu H. és mtsai: Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* (1991) 96(5), 792-797.
- Becherel P. A., Mossalayi M. D., LeGoff L. és mtsai: Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* (1994) 344(8936), 1570-1571.
- Plewig G., Wagner A.: Anti-inflammatory effects of 13-Cis-retinoic acid. An in vivo study. *Arch Dermatol Res* (1981) 270(1), 89-94.
- Alesta T., Ganceviciene R., Fimmel S. és mtsai: Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J. Mol. Med. (Berl)* (2006) 84(1), 75-87.
- Dozsa A., Dezso B., Toth B. I. és mtsai: PPARgamma-mediated and arachidonic acid-dependent signaling is involved in differentiation and lipid production of human sebocytes. *J Invest Dermatol* (2014) 134(4), 910-920.
- Wrobel A., Seltmann H., Fimmel S. és mtsai: Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes. *J Invest Dermatol* (2003) 120(2), 175-181.
- Trivedi N. R., Cong Z., Nelson A. M. és mtsai: Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* (2006) 126(9), 2002-2009.
- Zouboulis C. C., Nestoris S., Adler Y. D. és mtsai: A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol* (2003) 139(5), 668-670.
- Zouboulis C. C., Seltmann H., Alesta T.: Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp Dermatol* (2010) 19(2), 148-150.
- Zouboulis C. C., Picardo M., Ju Q. és mtsai.: Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord* (2016) 17(3), 319-334.
- Zouboulis C. C.: The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)* (2004) 3(1), 9-26.
- Zouboulis C. C.: Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol* (2009) 1(2), 77-80.
- Hong I., Lee M. H., Na T. Y. és mtsai: LXRalpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol* (2008) 128(5), 1266-1272.
- Russell L. E., Harrison W. J., Bahta A. W. és mtsai: Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Exp Dermatol* (2007) 16(10), 844-852.
- Vora S., Ovhall A., Jerajani H. és mtsai: Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol* (2008) 159(4), 990-991.
- Melnik B. C., Schmitz G.: Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* (2009) 18(10), 833-841.
- Cappel M., Mauger D., Thiboutot D.: Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol* (2005) 141(3), 333-338.
- Makrantonaki E., Adjaye J., Herwig R. és mtsai: Age-specific hormonal decline is accompanied by transcriptional changes in human sebocytes in vitro. *Aging Cell* (2006) 5(4), 331-344.
- Hodak E., Gottlieb A. B., Anzilotti M. és mtsai: The insulin-like

- growth factor 1 receptor is expressed by epithelial cells with proliferative potential in human epidermis and skin appendages: correlation of increased expression with epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* (1996) *106*(3), 564-570.
39. *Mirdamadi Y., Thielitz A., Wiede A. és mtsai:* Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol* (2015) *415*, 32-44.
  40. *Fan W., Yanase T., Morinaga H. és mtsai:* Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *J Biol Chem* (2007) *282*(10), 7329-7338.
  41. *Bjorbaek C., Kahn B. B.:* Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* (2004) *59*, 305-331.
  42. *Torocsik D., Kovacs D., Camera E. és mtsai:* Leptin promotes a pro-inflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* (2014).
  43. *Abulnaja K. O.:* Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. *Braz J Med Biol Res* (2009) *42*(6), 501-505.
  44. *Kaymak Y., Adisen E., Ilter N. és mtsai:* Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* (2007) *57*(5), 819-823.
  45. *Zouboulis C. C.:* Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol* (2009) *1*(3): 188-192.
  46. *Stander S., Schmelz M., Metz D. és mtsai.:* Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* (2005) *38*(3), 177-188.
  47. *Olah A., Toth B. I., Borbiri I. és mtsai.:* Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest* (2014) *124*(9), 3713-3724.
  48. *Pelle E., McCarthy J., Seltmann H. és mtsai:* Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an anti-histamine in sebocytes. *J Invest Dermatol* (2008) *128*(5), 1280-1285.
  49. *Dahlhoff M., Camera E., Picardo M. és mtsai:* LIN2, the major perilipin regulated during sebocyte differentiation, controls sebaceous lipid accumulation in vitro and sebaceous gland size in vivo. *Biochim Biophys Acta* (2013) *1830*(10), 4642-4649.
  50. *Camera E., Dahlhoff M., Ludovici M. és mtsai:* Perilipin 3 modulates specific lipogenic pathways in SZ95 sebocytes. *Exp Dermatol* (2014) *23*(10), 759-761.
  51. *Schneider M. R., Samborski A., Bauersachs S. és mtsai:* Differentially regulated microRNAs during human sebaceous lipogenesis. *J. Dermatol. Sci.* (2013) *70*(2), 88-93.
  52. *Tetzlaff M. T., Curry J. L., Yin V. és mtsai.:* Distinct pathways in the pathogenesis of sebaceous carcinomas implicated by differentially expressed microRNAs. *JAMA Ophthalmol* (2015) *133*(10), 1109-1116.
  53. *MacDougald O. A., Lane M. D.:* Adipocyte differentiation. When precursors are also regulators. *Curr Biol* (1995) *5*(6), 618-621.
  54. *MacDougald O. A., Lane M. D.:* Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* (1995) *64*, 345-373.
  55. *Bull J. J., Muller-Rover S., Chronnell C. M. és mtsai:* Contrasting expression patterns of CCAAT/enhancer-binding protein transcription factors in the hair follicle and at different stages of the hair growth cycle. *J Invest Dermatol* (2002) *118*(1), 17-24.
  56. *Rosenfield R. L., Deplewski D., Greene M. E.:* Peroxisome proliferator-activated receptors and skin development. *Horm Res* (2000) *54*(5-6), 269-274.
  57. *Harrison W. J., Bull J. J., Seltmann H. és mtsai:* Expression of lipogenic factors galectin-12, resistin, SREBP-1, and SCD in human sebaceous glands and cultured sebocytes. *J Invest Dermatol* (2007) *127*(6), 1309-1317.
  58. *Berg A. H., Scherer P. E.:* Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* (2005) *96*(9), 939-949.
  59. *Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U.:* Adipokines and psoriasis. *Exp. Dermatol.* (2011) *20*(2), 81-87.
  60. *Balato N., Nino M., Patrino C. és mtsai:* "Eczemas" and leptin. *Dermatitis* (2011) *22*(6), 320-323.
  61. *Pochi P. E., Strauss J. S.:* Studies on the sebaceous glands in acne and endocrine disorders. *Bull NY Acad Med* (1977) *53*(4), 359-367.
  62. *Georgel P., Crozat K., Lauth X. és mtsai:* A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun* (2005) *73*(8), 4512-4521.
  63. *Oeff M. K., Seltmann H., Hiroi N. és mtsai:* Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology* (2006) *213*(3), 266.
  64. *Kang S., Cho S., Chung J. H. és mtsai:* Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* (2005) *166*(6), 1691-1699.
  65. *Nagy I., Pivarsci A., Kis K. és mtsai:* Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* (2006) *8*(8), 2195-2205.
  66. *Norris J. F., Cunliffe W. J.:* A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br. J. Dermatol.* (1988) *118*(5), 651-659.
  67. *Dahlhoff M., Frohlich T., Arnold G. J. és mtsai:* Characterization of the sebocyte lipid droplet proteome reveals novel potential regulators of sebaceous lipogenesis. *Exp. Cell. Res.* (2015) *332*(1), 146-155.
  68. *Glaser R., Harder J., Lange H. és mtsai:* Antimicrobial psoriasis (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol* (2005) *6*(1), 57-64.
  69. *Lee D. Y., Huang C. M., Nakatsuji T. és mtsai:* Histone H4 is a major component of the antimicrobial action of human sebocytes. *J Invest Dermatol* (2009) *129*(10), 2489-2496.
  70. *Lee D. Y., Yamasaki K., Rudisil J. és mtsai:* Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J. Invest. Dermatol* (2008) *128*(7), 1863-1866.
  71. *Ottaviani M., Camera E., Picardo M.:* Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* (2010) 2010.
  72. *Kendall A. C., Nicolaou A.:* Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Prog Lipid Res* (2013) *52*(1): 141-164.
  73. *Kutlubay Z., Tuzun Y., Wolf R. és mtsai:* Inflammatory Lipid Mediators in Common Skin Diseases. *Skinmed* (2016) *14*(1), 23-27.
  74. *Nakatsuji T., Kao M. C., Fang J. Y. és mtsai.:* Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol* (2009) *129*(10), 2480-2488.
  75. *Ganceviciene R., Bohm M., Fimmel S. és mtsai.:* The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol* (2009) *1*(3), 170-176.
  76. *Mastrofrancesco A., Kokot A., Eberle A. és mtsai:* KdPT, a tripeptide derivative of alpha-melanocyte-stimulating hormone, suppresses IL-1 beta-mediated cytokine expression and signaling in human sebocytes. *J Immunol* (2010) *185*(3), 1903-1911.
  77. *Bohm M., Schiller M., Stander S. és mtsai:* Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* (2002) *118*(3), 533-539.
  78. *Toyoda M., Nakamura M., Makino T. és mtsai:* Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp. Dermatol.* (2002) *11*(3), 241-247.
  79. *Andl T., Reddy S. T., Gaddapara T. és mtsai:* WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* (2002) *2*(5), 643-653.
  80. *Zsuzsanna B.:* Össejtek: A hámképzés össejtjei. *Magyar Tudomány* (2004) *3*, 364.
  81. *Goldstein J., Horsley V.:* Home sweet home: skin stem cell niches. *Cell Mol Life Sci* (2012) *69*(15), 2573-2582.
  82. *Bikoff E. K., Morgan M. A., Robertson E. J.:* An expanding job

- description for Blimp-1/PRDM1. *Curr Opin Genet Dev* (2009) 19(4), 379-385.
83. *Kretzschmar K., Cottle D. L., Donati G. és mtsai*: BLIMP1 is required for postnatal epidermal homeostasis but does not define a sebaceous gland progenitor under steady-state conditions. *Stem Cell Reports* (2014) 3(4), 620-633.
84. *Thody A. J., Shuster S.*: Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* (1989) 69(2), 383-416.
85. *Fischer H., Fumicz J., Rossiter H. és mtsai*: Holocrine Secretion of Sebum Is a Unique DNase2-Dependent Mode of Programmed Cell Death. *J Invest Dermatol* (2017) 137(3), 587-594.
- Érkezett: 2017. 05. 22.  
Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

## A Nékám Alapítvány 2016. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése.

2016. évben a Bőrklubon a Genetikai Labor kialakítását, berendezését támogattuk. Országos hatáskörű allergológiai továbbképzést szerveztünk. Betegellátáshoz műszereket, reagenseket, ellenanyagokat, berendezéseket biztosítottunk. Betegedukációs programokat támogattunk.

**2016. évi eredmény (adatok e Ft-ban)**

**Összes közhasznú tevékenység bevétele: 43559**

**Összes közhasznú tevékenység ráfordításai: 30626**

Az Alapítványnak köztartozása nincs. Az Alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

*Az Alapítvány Kuratóriuma*

## A Nékám Alapítvány köszöni mindazok segítségét, akik személyi jövedelmadójuk 1 %-át felajánlották számára

Az Alapítvány a befolyt összeget (2016. évben 248.287 Ft, amely a 2015. évi SZJA 1%-a) az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordította:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenység feltételeinek javítására
- a Bőrklub ingó és ingatlan eszközállományának felújítására, modernizálására
- a betegellátás korszerűsítésére, minőségének javítására
- új kezelési módok bevezetésére, ill. az ehhez szükséges technikai feltételek megteremtésére

*Az Alapítvány kuratóriuma*

## A krónikus spontán urticaria kezelése\*

### Therapy in chronic spontaneous urticaria

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi években a krónikus spontán urticaria kezelésének lehetősége kibővült, az anti-IgE (omalizumab) terápia hatékonynak bizonyult ebben az életminőséget jelentősen rontó betegségben. Az új terápia hatásosságát számos klinikai vizsgálatban bizonyították. Egyelőre limitált beteganyagon saját tapasztalatokat is szereztünk a kezelés eredményességéről. A dolgozatban a szerző ismerteti a krónikus spontán urticaria nemzetközi ajánlott terápiáját, amit a kétévente, legutóbb 2016. december 1-jén megrendezett nemzetközi konszenzus konferencián szavaztak meg a szakértők.

**Kulcsszavak:**  
urticaria – omalizumab

#### SUMMARY

*In the treatment of chronic spontaneous urticaria anti-IgE have been introduced in the past few years. The beneficial effect of omalizumab has been proven in numerous clinical studies in this skin disease, that so greatly affects the quality of life. We also had good experience with omalizumab therapy. In this paper we describe the latest international guideline drafted at the international urticaria consensus conference on December 1<sup>st</sup>, 2016 for treating chronic spontaneous urticaria.*

**Key words:**  
urticaria – omalizumab

A bőrgyógyászati terápiákban az elmúlt években örömteli fejlődés volt tapasztalható, ami nagyobb részben az új biológiai terápiák megjelenésének köszönhető. Az urticaria krónikus formájában szenvedő betegek korábban a nehezen kezelhető csoportba tartozó betegek voltak, az alkalmazott antihisztamin mellett is sok beteg szenvedett kifejezett tünetektől. Az ilyenkor szokásos módon számos más kezelést próbáltunk alkalmazni, a betegeket diétáztattuk, kivizsgáltuk, néhányan meggyógyultak, sokan nem. Saját tapasztalatunk szerint, ha a betegnél autoimmun urticaria diagnózis született a saját savó próba pozitívítása alapján, akkor egy pár hónapos alacsony dózisú szteroid terápia hatékonyan gyógyította ezt az átmenetnek tekinthető autoimmunitást. A kezelés mellékhatása ebben az esetben elhanyagolható volt, de mint mindig, a szteroid terápia mellékhatásaival számolni kellett. Jóval általánosabb volt, hogy a betegek pár napos szteroid terápiában részesültek, ha nagyon kifejezett tünetek jelentkeztek. Ez a rövid, sokszor akár nagy dózisú szteroid kezelés a betegek egy részénél reguláris, heti, havi szteroid expozíciót jelentett, amivel a szteroid mellékhatásokat generáltuk, de tar-

tós terápiás hatást nem értünk el. Sajnos nem egy olyan beteg is volt, aki a csalánok kifejezettebbé válásakor deposteroid készítményt kapott rendszertelen időközökben és viszonylag gyakran.

Annak felismerése, hogy az asthmás betegeknél az asthma miatt alkalmazott anti-IgE terápia a társuló csalánbetegségre is jó hatású, nagyon szerencsés fordulatot hozott mind a krónikus urticariás betegek, mind az őket kezelő orvosok életébe (1). Klinikai vizsgálatok indultak az anti-IgE terápiával krónikus spontán (korábbi nevén idiopathiás) urticariában és ennek kapcsán maga a betegség is fókuszba került. Új nomenklatúra született, diagnosztikus és terápiás irányelvek készültek. 2014-ben a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében mellékletként megjelent magyarul az akkori nemzetközi irányelv (2). Azóta hivatalosan még nem publikált, de készülõben van és hamarosan meg fog jelenni egy újabb, átdolgozott változat. A leglényegesebb változás a terápiás ajánlásban várható. Krónikus spontán urticaria kezelésében az első választás továbbra is a szokványosan alkalmazott dózisú második generációs antihisztamin, majd ennek terápiás hatástalansága esetén akár négyeszeresére

\* Szponzorált közlemény

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

lehet emelni a dózist. Ha az emelt dózisu antihisztamin kezelés is hatástalan, akkor az eddigiektől eltérően nem számos egyéb terápia közül választhatunk, hanem egyértelműen az anti-IgE (omalizumab) kezelést ajánlja a nemzetközi irányelv. Ellentétben ugyanis az eddig választható és ajánlott harmadik vonalbeli kezelésekkel, az anti-IgE (omalizumab) kezelés hatékonyságáról nagyszámú klinikai vizsgálatban született megbízható evidencia áll rendelkezésre (3).

Az omalizumab terápia magyarországi alkalmazása 2014-ben kezdődött el először csak 4 egyetemi centrumban 20 beteggel. A tapasztalatokról 2016-ban számoltunk be a Szemlében (4). A 20 súlyos krónikus spontán urticariában szenvedő betegből, akiknek a heti urticaria aktivitási pontszáma (UAS7, urticaria activity score, 0–42) 30 felett volt átlagosan, 7 betegnél már az első injekciót követően drámai javulást láttunk. A többi betegnél is jelentős volt a javulás, a betegek 76%-a a 24. héten szinte tünetmentes volt (UAS7 ≤6). Az azóta indított kezelésekről összefoglaló nem született, desaját betegek mindegyike tünetmentessé vált a kezelés alatt (11 beteg). Mivel a betegség hullámzó lefolyású, s vannak irodalmi adatok arra vonatkozóan, hogy hosszabb időre gyógyszermentesség mellett is fennmarad a tünetmentesség, így időről időre a kezelést megszakítva is monitoroztuk a betegek állapotát, s csak akkor indítottuk újra a kezelést, ha a tünetekben rosszabbodást tapasztaltunk. Arra a kérdésre, hogy mikor hagyható el a kezelés úgy, hogy a beteg azt követően végérvényesen tünetmentes marad, egyelőre nem lehet megbízható választ adni. 6–9 hónap után teljes tünetmentesség esetén érdemes a kezelést felfüggeszteni és folytatni, ha ismét jelentkezne súlyos, antihisztaminnal nem kezelhető tünetek.

Örvendetes, hogy hazánkban 2017. januártól 100%-os támogatással írható krónikus spontán urticariában (BNO kód: L5010) az omalizumab (Xolair®) azon súlyos, 12 év feletti betegek esetén, akik legalább 6 hónapja szenvednek az egyéb terápiákra rezisztens betegségben. Az injekció beállítása előtti 6 hónapban ki kell zárni a pseudoallergia, gyógyszer-, és egyéb allergiák, valamint a fertőző gócok szerepét a betegségben. A terápia hatástalansága akkor ítéltető meg, ha a betegek legalább kétféle második generációs antihisztamint kaptak legalább 1 hónapig, közülük az egyik a maximálisan tolerálható dózisban (maximum 4x emelt dózis), illetve kaptak harmadik vonalbeli terápiát is, ami hatástalan volt vagy nem tolerálták a betegek a mellékhatások miatt. Betegeinknél általában a szteroid szokott lenni a harmadik vonalbeli kezelés, súlyosabb fellángolások, angiooedema kialakulása kapcsán szinte minden beteg kap hosszabb-rövidebb ideig szteroid kezelést. Ha a beteg a fent felsorolt kezelések ellenére súlyos (UAS7 ≥ 28 és DLQI > 10) tünetekkel bír, megkaphatja az injekciót. A terápia a 12. hét után is folytatható, ha a tünetek az UAS7

szintén legalább 10 ponttal javulnak. A kezelést támogatással csak a 10 kijelölt intézményben dolgozó bőrgyógyász írhatja fel, amelyeket azaz 1. táblázatban tüntettük fel.

A krónikus spontán urticariában szenvedő betegek és mi, az őket kezelő bőrgyógyászok az utóbbi pár év egyik sikertörténetének tekinthetjük, hogy lehetővé vált ennek az életet megkeserítő betegségnek a hatékony gyógykezelése hazánkban is.

#### A Xolair® kezelés alkalmazására kijelölt intézmények

Budapest	Heim Pál Gyermekkórház Simmelweis Egyetem
Debrecen	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Kaposvár	Kaposi Mór Oktató Kórház
Kecskemét	Bács-Kiskun Megyei Kórház
Miskolc	Miskolci Simmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szombathely	Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Veszprém	Csolnoky Ferenc Kórház

#### 1. táblázat

A szakmai cikk megjelenését a Novartis Hungária Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma a szerző eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Lezárás dátuma: 2017. 06. 08.  
HU1706653979

#### IRODALOM

1. Maurer M., Rosén K., Hsieh H. J. és mtsai.: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticarial. *N Engl J Med.* (2013) 7, 924–935.
2. A nemzetközi urticaria irányelv magyar fordítása. BVSZ (2014) 90, Különlényomat.
3. Tonacci A., Billeci L., Pioggia G. és mtsai.: Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy* (2017) 37, 464–480.
4. Bata-Csörgő Zs., Hidvégi B., Irinyi B. és mtsai.: A krónikus urticaria Xolair (omalizumab) kezelésével szerzett országos tapasztalataink retrospektív eredményei BVSZ (2015) 91, 251–254.

Érkezett: 2017. 06. 09.

Közlésre elfogadva: 2017. 06. 16.

## 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 orvosetikai nevelése.

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

A publikálás feltétele, hogy cikket korábban nem jelentettek meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinki deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetetlenségi 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 eljárásón 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<sup>1</sup>  
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Ne-mikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>;
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással látta-mozza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).
- Levelező szerző: név
- e-mail: [levelezoszerzo.neve@email.hu](mailto: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 írójának és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemserűen, 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, oldal-számozva, 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. Az apróbetűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes 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 *köszönetyilvánítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül *petit* jelzéssel.

Az *irodalomjegyzék* 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. 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. 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. 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. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerüendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerüendő 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 Helyesírási 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.

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

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat visszaküldése és a nyomdai kívánalmakat kielégítő átirás, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

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

## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2017

### **EADO 7<sup>th</sup> European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting**

Rendezvény időpontja: 2017.06.29-30.  
Helyszín: München  
Információ: <http://www.melanomaglobal2017.org>

### **ISA München 2017 - 5<sup>th</sup> Munich International Summer Academy of Practical Dermatology**

Rendezvény időpontja: 2017.07.25-29.  
Helyszín: München  
Információ: <http://isa2017.com/>

### **5CC – 7th 5 Continent Congress**

Rendezvény időpontja: 2017.08.31- 09.03.  
Helyszín: Barcelona  
Információ: <http://www.5-cc.com/barcelona-2016/home/>

### **26<sup>th</sup> EADV Congress**

Rendezvény időpontja: 2017.09.13-17.  
Helyszín: Genf  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

### **ESDR 2017 - 47<sup>th</sup> Annual ESDR Meeting**

Rendezvény időpontja: 2017.09.27-30.  
Helyszín: Salzburg  
Információ: <http://www.esdr.org>

### **MDT 90. Nagygyűlése - Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XVI. Dermato-Pharma Kiállítás**

Rendezvény időpontja: 2017.11.23-25.  
Helyszín: Aquaworld, Budapest  
Információ: <http://www.derma.hu>

### **AAD 76<sup>th</sup> Annual Meeting**

Rendezvény időpontja: 2018.02.16-19.  
Helyszín: San Diego  
Információ: <https://www.aad.org/>

### **15<sup>th</sup> EADV Spring Symposium**

Rendezvény időpontja: 2018.05.03-06.  
Helyszín: Montenegro, Budva  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

### **27<sup>th</sup> EADV Congress**

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

### **28<sup>th</sup> EADV Congress**

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

### **EADV Training courses for residents 2017**

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-programme-2017/>

#### **Mycology**

Rendezvény időpontja: 2017.05.04-06.  
Helyszín: Szarajevó

#### **Psoriasis**

Rendezvény időpontja: 2017.08.17-19.  
Helyszín: Aarhus

### **EADV Training courses for specialists 2017**

Információ: <http://www.eadv.org>

#### **Botox**

Rendezvény időpontja: 2017.06.30-07.01.  
Helyszín: Athén

#### **Tropical Dermatology**

Rendezvény időpontja: 2017.08.02-04.  
Helyszín: Amszterdam