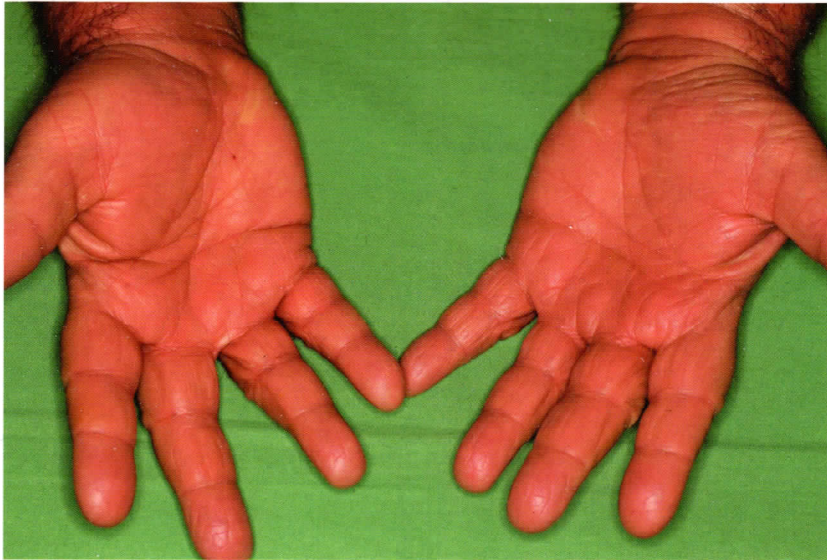


B11

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

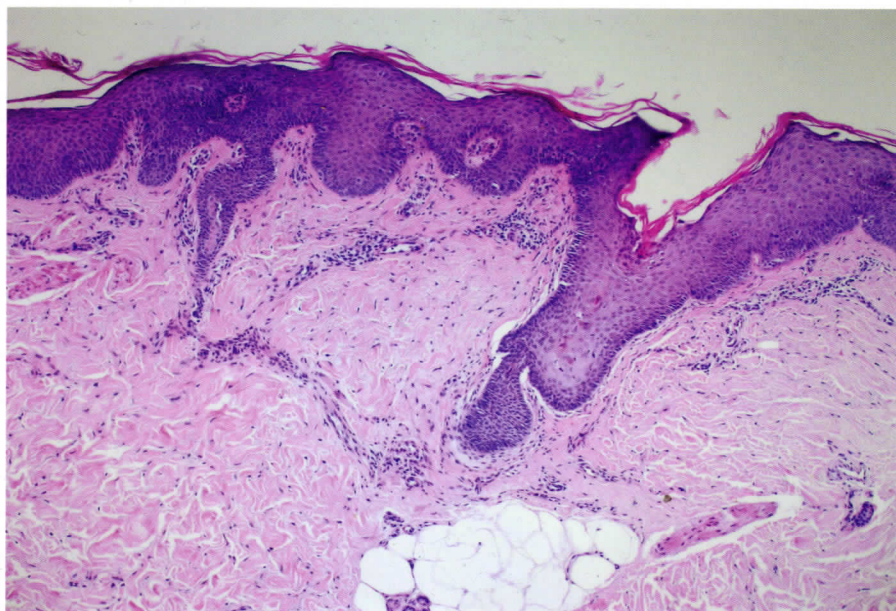
92. ÉVFOLYAM • 2016. • 1. SZÁM



4. ábra
Mérsékelt hyperkeratosis a tenyereken



6. ábra
Keratoderma a talpakon



7. ábra
Focalis parakeratosis,
megtartott str. granulosum,
a dermisben kistökű
értágulat és enyhe
kerek sejtes beszűrődés

Pityriasis rubra pilaris

DR. GÓDOR FERENC, DR. HÁRSING JUDIT, DR. WIKONKÁL NORBERT,
DR. KÁRPÁTI SAROLTA

1-36 • 2016. február – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

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.
Kobza Black Anikó dr.	Oláh Judit dr.
Daróczy Judit dr.	Podányi Beáta dr.
Dobozy Attila dr.	Remenyik Éva dr.
Farkas Beatrix dr.	Schneider Imre dr.
Gyulai Rolland dr.	Simon Miklós dr.
Holló Péter dr.	Somlai Beáta dr.
Horkay Irén dr.	Szegedi Andrea dr.
Horváth Attila dr.	Török László dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Lívია dr.
Husz Sándor dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

92. évf. 2016. 1. szám

Csordás Anikó Violetta dr., Törőcsik Dániel dr., Sonkoly Enikő dr., Sawhney Irina dr., Janka Eszter Anna, Szegedi Andrea dr., Remenyik Éva dr.:
Genetikai tényezők psoriasisban.....3

Halmi Klára dr., Juhász Ágnes dr., Bálint Ágnes dr.:
Ritka gombafajok előfordulása a bőrgyógyászati gyakorlatban.....12

Gubán Barbara, Kui Róbert dr., Képiró László dr., Bebes Attila dr., Groma Gergely dr., Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:
Abnormális STAT1 aktivitás pikkelysömörben.....18

KAZUISZTIKA

Gódor Ferenc dr., Hársing Judit dr., Wikonkál Norbert dr., Kárpáti Sarolta dr.:
Pityriasis rubra pilaris22

Szántó Hajnalka dr., Vízhányó Rita dr., Dobrea Noémi dr., Veréb Klára dr., Oroján Iván dr.:
A facialis ödémáról egy vena cava superior szindróma eset kapcsán.....26

Hufnagel Csilla dr., Várszegi Dalma dr., Bali Ottília dr., Gyulai Rolland dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:
Talpi lokalizációjú Kaposi-sarcoma sikeres kezelése imikvimod krémmel32

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamenyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

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:

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

CONTENTS

Vol. 92. N° 1. 2016.

Anikó Violetta Csordás, Dániel Törőcsik, Enikő Sonkoly, Irina Sawhney, Eszter Anna Janka, Andrea Szegedi, Éva Remenyik:

Genetic factors in psoriasis3

Klára Halmy, Ágnes Juhász, Ágnes Bálint:

Rare fungal species in the dermatological practice12

Barbara Gubán, Róbert Kui, László Képiró, Attila Bebes, Gergely Groma, Lajos Kemény, Zsuzsanna Bata-Csörgő:

Abnormal STAT1 activation in psoriasis18

CASE REPORT

Ferenc Gódor, Judit Hársing, Norbert Wikonkál, Sarolta Kárpáti:

Pityriasis rubra pilaris22

Hajnalka Szántó, Rita Vízhányó, Noémi Dobrea, Klára Veréb, Iván Oroján:

Facial edema: a case of Superior Vena Cava Syndrome26

Csilla Hufnagel, Dalma Várszegi, Ottília Bali, Rolland Gyulai, Zsuzsanna Lengyel:

Successful treatment of plantar localized Kaposi's sarcoma with imiquimod cream.....32

Genetikai tényezők psoriasisban

Genetic factors in psoriasis

CSORDÁS ANIKÓ VIOLETTA DR.^{1*}, TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.^{1*}, SONKOLY ENIKŐ DR.²,
SAWHNEY IRINA DR.¹, JANKA ESZTER ANNA¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,3},
REMENYIK ÉVA DR.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen¹,
Karolinska Intézet, Bőrgyógyászati Tanszék, Stockholm, Svédország²,
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati
Allergológiai Nem Önálló Tanszék, Debrecen³

ÖSSZEFOGLALÁS

Közleményünkkel a psoriasis kialakulásában szerepet játszó genetikai faktorokat kívánjuk bemutatni, melyek a sejtszintű vizsgálatokat kölcsönösen kiegészítve eredményezték, hogy mára, még ha számos kérdés továbbra is megválaszolatlan a psoriasis pathomechanizmusának komplexitásában, de már célirányosan tudunk terápiás megoldásokat biztosítani és (tovább) fejleszteni az érintett betegek számára, felkészülve a személyre szabott orvoslásra.

Kulcsszavak:
psoriasis - gének - öröklődés -
patomechanizmus

SUMMARY

The publication presenting our current knowledge on the genetic factors related to the pathogenesis of psoriasis aims to give a review on the complex regulatory networks not just at the level of cellular interactions but also at the levels of genetic programs and the genes behind. Even though many questions still remain unanswered, the successful translation of these findings has already led to the development of targeted therapeutic options and set the basis for further innovation in the era of personalized medicine.

Key words:
psoriasis - genes - inheritance -
patomechanism

A psoriasis a jelenlegi ismereteink szerint nem csak pusztán a bőrre lokalizálódó kórállapot, hanem szisztémás, akár több szervet is érintő krónikus gyulladós betegség. Kialakulását tekintve a multifaktoriális megbetegedések klasszikus példája, melyben a számos külső környezeti tényező (pl. stressz, trauma, sérülés, alkohol, dohányzás, fény, fertőzések stb.) mellett, a géneknek is meghatározó szerepe van, együttesen felelősek a betegség kialakulásáért, súlyosságát és lefolyását módosítják.

I. Epidemiológia, klinikai megjelenés

A psoriasis prevalenciája 0,6-6,5%, melyet etnikai és geográfiai tényezők egyaránt befolyásolnak. Gyakorisága a kaukázusi populációban 2-3%, azonban ez az érték csaknem kétszeres Skandináviában (1, 2). Férfiakat és nőket egyformán érinthet (3, 4). Megjelenését tekintve bármely

* egyenlően vettek részt a cikk megírásában

életkorban jelentkezhet, ugyanakkor a tünetek kezdete szerint két típus különíthető el: I. (korai) és II. (késői) típus (5). I-es típusba soroljuk azokat az eseteket, akinél a pikkelysömör 40 éves kor előtt kezdődött, jellemzően a húszas évek (20-30 év) körül, míg II. típusba azok a betegek tartoznak, akiknél a betegség tünetei a 40. életév után jelentkeznek, legjellemzőbben 50-60 év között. A klinikai adatok arra utaltak, hogy az öröklődésnek és így a genetikai háttérnek az I. típusban lehet nagyobb szerepe (5, 6).

Klinikailag a betegségnek öt típusát különíthetjük el: 1. plakkos, 2. guttált, 3. inverz, 4. pustulosus, 5. erythrodermiás. Leggyakoribb a plakkos forma, melyre a szimmetrikusan, főként a végtagok feszítő felszínére lokalizálódó, éles szélű, hiperaemiás, felszínén ezüstösen hámló, több centiméter nagyságú, infiltrált plakkok jellemzőek. A különböző megjelenés ugyanakkor nem csak differenciáldiagnosztikai szempontból érdekes, de felveti, hogy a genetikai tényezők a kialakulás mellett a tünetek megjelenését is befolyásolhatják.

II. A psoriasis jelenleg ismert sejtszintű patomechanizmusa

A psoriasis immunmediált gyulladásoz kórkép, melyben mind a veleszületett, mind pedig a szerzett immunválasz érintve van (7). A pontos patomechanizmus ma sem teljesen feltárt a fokozatosan bővülő ismereteink ellenére. Áttörést jelentett a pikkelysömörös bőrben nagyobb számban megtalálható antimikrobiális peptid, a cathelicidin (LL-37) feltételezett szerepének bemutatása a psoriasisban (8, 9). Különböző külső behatásokra, például infekció, illetve sérülés következtében a keratinociták antimikrobiális peptid termelése fokozódik, mely nem csak a kórokozókkal szemben jelent védelmet, de komplexet képez az elhalt epidermális sejtekből felszabaduló saját DNS-sel és RNS-sel is. Az így keletkezett komplex aktiválja a betegek bőrében szintén magasabb számban előforduló plazmacitoid dendritikus sejteket (pDC), melyek interferon-alfa (INF- α) termelés révén képesek aktiválni a myeloid dendritikus sejteket (mDC). Az mDC-k aztán a nyirokcsomókba vándorolnak, és döntően a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) és interleukin-6 (IL-6) termelésük révén az ott, addig nyugvó állapotban levő éretlen T-sejtek effektor T-sejtekké váló átalakulását eredményezik. Az így aktivált limfociták visszavándorolnak a bőrbe, s citokinek termelése révén gyulladásoz kaszkádot indítanak el. Az interleukin-23 (IL-23) mediálta útvonal citotoxikus T-sejt 17 (Tc17), T-helper sejt 17 (Th17) és T-helper sejt 22 (Th22) aktiválódásához vezet. Ezen sejtek gyulladásoz citokinek termelése által [interleukin-17 (IL-17), interleukin-22 (IL-22), TNF- α , interferon-gamma (INF- γ)] képesek fokozni a keratinociták és erek proliferációját, neutrofilek beáramlását és aktiválódását a bőrbe. Ugyanakkor a T-helper 1 (Th1) és T-helper 2 (Th2) sejtek között is finom egyensúly figyelhető meg, melyben szerepet kap a Th2 sejtek csökkent válaszkészsége, ami a Th17/Th1 sejtek további fokozott aktivációjához vezet.

III. A genetikai tényezők azonosítása a psoriasisban

3.1. Család és ikervizsgálatok

A genetikai tényezők lehetséges szerepére egy adott betegség hátterében a család és ikervizsgálatok nyújtják a legbiztosabb kiindulási pontot. A pikkelysömörös betegek esetében is régóta megfigyelték, hogy a családi anamnézis gyakran pozitív. Tanulmányok azt találták, hogy amennyiben az egyik szülőnél ismert a psoriasis, úgy a gyermekeknek 14-16% az esélyük arra nézve, hogy majd pikkelysömör alakuljon ki. Ugyanakkor mindkét szülő érintettsége ezt a valószínűséget 41-50%-ra növeli (10, 11). Az epidemiológiai adatokból valószínűsített genetikai meghatározottságot ikervizsgálatok is megerősítették. Monozigóta ikrek esetében együttes megjelenés esélye 35-73%, míg dizigóta testvéreknél a konkordancia esélye 12-30%-ra tehető (11, 12, 13).

3.2. Genetikai kapcsoltóság – Linkage analysis vizsgálatok psoriasisban

Az első genetikai vizsgálatok az 1970-es években kezdődtek. Ekkor már szerológiai módszerek segítségével felfigyelték a humán leukocita antigénekre (HLA) vagy másnéven fő hisztokompatibilitási génekre (14), melyek az immunrendszer működésében töltenek be központi szerepet (15).

A molekuláris genetikai módszerek fejlődése és elérhetősége tette lehetővé az úgynevezett kapcsoltásági vizsgálatokat (linkage analysis), mellyel végzett családtanulmányok a 6. kromoszóma rövid karján (6p21.3) található psoriasis susceptibility 1 (PSORS1) néven is ismeretes régió jelentőségét tárták fel (16). A PSORS1 egy 300 kb hosszúságú génszakasz, számos gént tartalmazva, melyek közül több is kapcsoltást mutat pikkelysömörrel. Ezek közül legjelentősebb a HLA-C gén, melynek normál allél variánsa a HLA-Cw6, az egyik legerősebb asszociációt mutatja a psoriasis I. (korai) típusával, továbbá gyakrabban kimutatható a guttált variánsban is (17). Bár meglehetősen súlyosabb klinikai lefolyást és rosszabb prognózist írtak le, ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy a HLA-Cw6 allélt hordozó egyének mindössze 10%-ánál jelentkezik pikkelysömör, mely arra engedett következtetni, hogy egyéb géneknek is szerepük lehet a betegség kialakulásában. Az 1990-es évek további kutatásai során újabb kilenc, az MHC régióon kívül eső, psoriasis susceptibility régiót (PSORS2-10) azonosítottak (18), melyek összefüggésben állnak a psoriasisal. E genetikai vizsgálatok, bár a maguk korában úttörőnek számítottak, ugyanakkor számos genetikai eltérés azonosítására nem voltak alkalmasak (1. táblázat).

Lokalizáció	HGNC által jóváhagyott gén nevezék	Gének
1q21	PSORS4	Loricrin, Filaggrin, Pglyrp3,4; S100 genes and late cornified envelope
1p	PSORS7	PTPN22 (1p13), IL-23R (1p32.1-31.2)
3q21	PSORS5	SLC12A8, cystatin A, zinc finger protein 148
4q	PSORS3	IRF-2
4q31-q34	PSORS9	IL-15
6p21.33	PSORS1	HLA-Cw6 CDSN, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1
16q	PSORS8	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
17q25	PSORS2	RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD
18p11.23	PSORS10	
19p13	PSORS6	JunB

1. táblázat

A HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) által jóváhagyott psoriasisra hajlamosító régiók neve, azok lokalizációja, valamint az ott található gének.

(Duffin, Woodcock et al. 2010).

3.3. Génszintű SNP vizsgálatok

A hazai szaknyelvben is használt SNP (single nucleotide polymorphisms) terminus azokat az egy-egy bázist érintő genetikai eltéréseket jelenti, melyek 1%-nál gyakrabban fordulnak elő az emberi genomban. Ezek az eltérések az adott génen belül, a klasszikus „mutációkkal” ellentétben, bár nem vezetnek az általuk kódolt fehérje hiányához, ugyanakkor befolyással lehetnek annak struktúrájára, funkciójára és ezen keresztül az öröklött tulajdonságra. Az SNP-k gyakoriságának feltérképezése és egy adott betegséggel való kapcsolatának meghatározása magyarázatul szolgálhat a betegség iránti fogékonyságra és a tünetek súlyosságára, ahogyan azt számos egyéb betegségben is megfigyelték, mint például rheumatoid arthritisben (RA) (19-22) és gyulladásos bélbetegségekben (IBD) (23-24). A molekuláris genetika eszköztárához igazodva a kutatók kezdetben a psoriasis patomechanizmusának kutatásaiból ismert és feltételezett szereppel bíró fehérjéket kódoló gének SNP-it választották ki, és vizsgálták azokat a klinikai adatok alapján genetikailag erősen determinált betegeken, összehasonlítva a kapott eredményeket az egészséges populációban azonosított előfordulással (25). Bár a módszer manapság is használatos, de az eredmények számos alkalommal nem igazolták a feltételezést, meglehetősen variábilisak voltak. A korlátok legtöbbször abból adódtak, hogy gyakran már a vizsgálandó SNP-k is olyan kutatási adatokra épültek, melyek nem voltak egyértelműek (26), de sokszor a betegmintaszám, illetve a statisztikai kiértékelés is hiányos volt. Ennek ellenére ezek a vizsgálatok fontos szerepet játszottak ismereteink bővítésében, megerősítve számos, a szerzett immunválasz működésében kulcsszereplő gén és annak polimorfizmusa kapcsolatát a psoriasis iránti fogékonysággal. Ezen eredményeknek köszönhetően vált elfogadottá, hogy a psoriasis valóban elsősorban immun-mediálta kórkép.

3.4. Teljes genom szintű – GWAS vizsgálatok

A teljes genomot lefedő, GWAS (Genom-wide association) vizsgálatok elérhetősége jelentős előrelépés volt, lehetővé téve, hogy már nem csak egy-egy kiválasztott SNP-t vizsgálhassunk, hanem egyszerre akár több százezeret is. Értelemszerűen az SNP-k döntő részéről korábban semmiféle információval nem rendelkezünk, mely így nem csak a betegség genetikai hátterének megerősítésére és az abban szereplő gének azonosításához nyújtott adatokat, de alapját adta további sejt- és fehérjeszintű kutatásoknak is (27, 28). Ahogy az SNP vizsgálatoknak az alap kutatás adta az „ötleteket”, most a genetikai vizsgálatok szolgáltatták az „ötlettárat” a kutatóknak, hogy a psoriasis szempontjából szereppel bíró fehérjéket, sejtfunciókat és jelátviteli útvonalakat azonosítsanak (IL12B, IL23R, LCE). Természetesen, mint minden vizsgálatnak, ennek is megvannak a gyenge pontjai. A komoly anyagi vonzaton túl, a statisztikailag releváns adatokhoz több ezres, nem ritkán tízezres betegszám szükséges, akiknek a klinikai paramétereit is éppúgy figyelembe kell venni, komoly kihívás elé állítva a kiértékelést végzőket. Bár a kezdeti lel-

kesedés alapján várt hatásosságot nem tudta biztosítani a módszer, mégis a GWAS vizsgálatok tovább erősítették a bőr integritásának megőrzésében szerepet játszó (LCE3B, LCE3C, GJB2, LL-37, DEFB4), illetve mind a veleszületett, mind a szerzett immunitásban (TNFAIP3, TNFAIP8, TNIP, CARD14, REL, HLA-C), szereplő gének jelentőségét (29, 30, 31, 32), ahogy azokra a következő pontban kitérünk.

IV. Sejtszintű kapcsolatok és a mögöttük álló gének a psoriasis patomechanizmusában

A fentebb bemutatott kutatási irányvonalak kétséget kizáróan legérdekesebb része az eredmények összekapcsolása a klinikai tünetekkel. A következő részben az utóbbi évek kutatásait kívánjuk ebből a megközelítésből bemutatni és a teljesség igénye nélkül ismertetni a pikkelysömör öröklődésében szerepet játszó géneket, az általuk kódolt legjelentősebb fehérjéket és az ezáltal szabályozott jelátviteli útvonalakat, sejtfunciókat. A csoportosításban igyekeztünk patogenetikai szempontokat figyelembe venni, de az egyes folyamatok szoros kapcsolata és a számos funkcióbeli átfedések miatt ennek leegyszerűsített bemutatása nem minden esetben lehetséges.

4.1. Epidermális barrier kialakításában fontos gének

Jelen ismereteink szerint a psoriasis kialakulásának kezdeti fázisában kiemelkedő szerepe van az epidermális barrier intaktságának. Amennyiben ezen barrier károsodik, lehetővé válik, hogy különböző patogének a bőrbe jussanak s gyulladásos folyamatokat indukáljanak, ahogy ezt már a bevezetőben ismertettük. A sérülések utáni epidermális barrier kijavításában szerepet játszó két gén, az LCE3B és az LCE3C (33-39) bizonyos alléljai összefüggést mutatnak a psoriasis megjelenésével. Ezekon túl különböző antimikrobiális fehérjék [psoriasin (S100), defensin, cathelicidin (LL37)] expressziója is magasabb pikkelysömörös betegek bőrében (29, 40-43), mely a betegség kezdeti szakaszában bírhat inicáló szereppel, és ahogy az irodalmi adatok is alátámasztják, szerepük nem csupán a patogénekkal szembeni válaszra korlátozódik. A connexin 26 (Cx26), gap junction proteinek a sejtek közötti anyagok áramlását irányítják, mennyiségük jelentősen megemelkedik a proliferatív hámban, így a psoriasisos betegek bőrében is (44). A Cx26, gap junction beta-2 (GJB2) gén a kínai populációban került leírásra mint fogékonysági gén (45-47), és hívja fel a figyelmet ezen alapmechanizmusokban szerepet játszó gének további alaposabb megismerésére a pikkelysömör kontextusában.

4.2. Az immunitásban szerepet betöltő gének polimorfizmusai

4.2.1 Elsősorban a veleszületett immunitást érintő gének

A természetes/veleszületett immunitás sejtjes (makrofágok, dendritikus sejtek, granulociták, természetes ölő sejtek) és molekuláris elemeinek (complement

rendszer, citokinek) elsődleges szerepe van a bőrön átjutott kórokozók gyors felismerésében és elpusztításában, továbbá antigén specifikus folyamatok elindításában, felismerve a vírusok, baktériumok felszínén jelen lévő cukor, illetve zsírsav oldalláncokat. A bőrön átjutott kórokozókkal elsőként az extravazáció révén odajutott granulociták, valamint az ott jelen levő makrofágok, dendritikus sejtek találkoznak. Ezen sejtek az idegen „elemek” bekebelezése/elpusztítása révén aktivált állapotba kerülnek, és számos úgynevezett proinflammatorikus citokint szabadítanak fel, mint a kulcsfontosságú TNF- α -t, illetve különböző interleukinokat (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12).

A citokinekről a 4.2.3 bekezdésben részletesebben írunk, itt csupán a terápiás szempontból is az egyik legfontosabbat, a TNF- α -t emeljük ki, melynek számos polimorfizmusát vizsgálták, és figyelték meg azok gyakoribb előfordulását psoriasisban (48-50). Ugyanakkor, a TNF- α útvonalhoz kapcsolódó fehérjéket kódoló gének szintjén is találtak összefüggéseket, melyek jelentős része az NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) útvonalban tölt be szerepet. Az NF- κ B egy transzkripció faktor, mely a belső és külső környezetből érkező „danger”, azaz „veszély” szignálokat közvetíti a génextpresszió szintjére, működését a már bemutatott TNF- α -n kívül számos egyéb útvonal (pl. Toll Like Receptorok) is képes befolyásolni, és így csaknem valamennyi gyulladásos megbetegedésben kulcsfontosságú szereppel bír. Normál állapotban aktivációja számos ponton áll kontroll alatt, azonban, ha ezen pontok egyikén mutáció lép fel, akkor az jelentősen befolyásolhatja azt. Az NF- κ B útvonal megváltozott aktivációja a gyulladásos gének fokozott transzkripciójához vezet, ezáltal számos immunmediált megbetegedésben játszik döntő szerepet. Pikkelysömörben szintén megkérdőjelezhetetlen fontosságú, az NF- κ B útvonalban szereplő számos gén polimorfizmusát hozták összefüggésbe a psoriasis-sal: ABIN-1/TNIP1, TNFAIP8L3, NFKBIA, ZNF313, TRAF3IP2, TNFSF15, REL, CARD14, CARM1 (51-64). Az NF- κ B útvonalon található negatív szabályozó molekulák éppúgy fontosak lehetnek, mint például a TNF alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) és TNFAIP3 interacting protein 1 (TNIP1), melyek csökkent működése az NF- κ B útvonal aktiválódásának klasszikus szereplői. További gének, melyekkel kapcsolatban összefüggést találtak: TNIP, DDX58, ZC3H12C, CARM1, NFKBIA, REL, FBXL19, TYK2, NOS2, KLRC2/NKG2C, MICA (30, 32, 47-51, 65-77).

4.2.2 Főként a szerzett immunitásban szerepet betöltő gének

A természetes immunrendszer legtöbbször megbírózik a bőrön átjutó stimulusokkal, melyek leggyakrabban kórokozók, de bizonyos esetekben, melyet a kiváltó stimulus minősége és mennyisége nagyban

meghatároz, már nem elég csupán a „veszélyjeleket” feldolgozni/elpusztítani, de szükséges egy „intelligensebb” sejtort is bevonni, az ún. szerzett immunitást is a kialakított válaszbba. A természetes és adaptív immunitás legfontosabb kapcsolata az antigénprezentáció, melyet döntően a dendritikus sejtek végeznek a már ismert MHC molekuláik segítségével. A szerzett immunitás sejtjei a T- és B-sejtek, pedig ezen MHC molekulákhoz kötött, döntően peptid természetű antigéneket képesek specifikusan felismerni felszíni receptoraik révén. Az így kiváltott gyulladásos válaszon túl képesek továbbá, hogy az adott antigénnel szemben immunológiai memóriát is kialakítsanak. A T- és B-limfociták nyugvó állapotban a nyirokszervekben (nyirokcsomó, lép, mandula) várják az antigén bemutató dendritikus sejteket, azok hatására aktiválódnak, osztódnak és effektor sejtekké alakulnak. Napjainkig a legmeghatározóbb gén psoriasisban, a HLA-Cw6 is ennek az antigénprezentációs kaszkádnak az egyik kulcsszereplője, de mellette egyéb HLA allélek gyakoribb előfordulását is megfigyelték: HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLACw7, HLA-B27 és HLA-B7 (47, 52, 73, 78-86).

4.2.3 Citokineket és receptoraikat kódoló gének

Számos citokin megemelkedett szintje ismert a psoriasisban, melyek nem csak a lokális válasz, de a szisztémás tünetek kialakításában is fontos szereppel bírnak. Ezek közül kiemelendő az IL-23, melyről más autoimmun betegség (pl. Crohn) kapcsán is bizonyítást nyert jelentős szerepe a gyulladásos folyamatok elindításában. Receptorához kötődve, különböző jelátviteli útvonalakon át Th17, Th22 és Tc17 típusú sejtek aktiválódását idézi elő. Aktiválódásuk további citokin felszabadulását, keratinociták aktiválódását eredményezi. Ezen útvonalon ható fontosabb génpolimorfizmusok az IL23A, az IL12B, IL23R, IL12RB1, IL12RB2 (30, 65, 67, 78-79, 87-101). Nemrégiben felfedezett gén, az IL-15 polimorfizmusával kapcsolatban is összefüggést találtak. Terméke, az IL-15 számos, a psoriasis patogenezisében is szerepet játszó, pro-inflammatorikus citokin termelődését aktiválja (102-104).

A gyulladás szempontjából „ellenoldali” szereplők közül az IL-4 és IL-13 citokinek, melyeket jól ismerünk például az atópiás dermatitis kialakulásából is, a Th17 mediált gyulladásos útvonal gátlásában is involváltak. Ezen citokineket kódoló gének néhány polimorfizmusát is összefüggésbe hozták psoriasis-sal (32, 58, 65, 99).

Jelezve a citokin-kaszád komplexitását, az utóbbi hónapokban megjelent közlemények kapcsolatot találtak az IL-17 útvonalban szerepet betöltő interleukin 17 E (IL17E) citokinnel, és az interleukin 17 receptor A-val (IL17RA) is (105) előrevetítve, hogy újabb szereplők is megjelenhetnek még, helyüket kérve a ma ismert rendszerben (2. táblázat).

Epidermalis barrier kialakításában fontos gének				
Gén	Teljes név	Lokalizáció	Terméke	Irodalom
LCE3B	late cornified envelope 3B	1q21.3	late cornified envelope protein 3B	33-39
LCE3C	late cornified envelope 3C	1q21.3	late cornified envelope protein 3C	33-39
LL-37/CAMP	cathelicidin antimicrobial peptide	3p21.3	cathelicidin antimicrobial peptid	40
DEFB4	defensin, beta 4	8p23.1	beta-defensin 4/skin antimicrobial peptid	41-43
GJB2/Cx26	gap junction protein, beta 2/connexin 26	13q11-q12	gap junction beta-2 protein	45-47
Természetes (innate) immunitás elemei				
TNF α -	tumor necrosis factor alpha	6p21.3	tumor necrosis factor	48-50
TNFAIP3/A20/	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3	6q23	tumor necrosis factor alpha-induced protein 3/ zinc finger protein A20	30, 32, 51-54
TNFAIP8	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8	5q23.1	tumor necrosis factor alpha-induced protein 8	51
TNIP/ABIN-1/	TNFAIP3 interacting protein 1	5q32-q33.1	TNFAIP3-interacting protein 1/A20-binding inhibitor of NF-kappa-B activation 1	32, 47, 51
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	9p12	probable ATP-dependent RNA helicase DDX58	55
ZC3H12C	zinc finger CCCH-type containing 12C	11q22.3	zinc finger CCCH domain-containing protein1 ZC3H12C 2C/probable ribonuclease	55
CARD14-	caspase recruitment domain family, member 14	17q25	caspase recruitment domain-containing protein 14	55-59
CARM1	coactivator associated arginine methyltransferase 1	19p13.2	histone-arginine methyltransferase CARM1	55
NFKBIA	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1	4q24	nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	30, 60-61
REL	v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog	2p13-p12	proto-oncogene c-Rel	30
FBXL19	F-box and leucine-rich repeat protein 19	16p11.2	F-box/LRR-repeat protein 19	30, 61
TYK2	tyrosine kinase 2	19p13.2	non-receptor tyrosine-protein kinase TYK2	30
NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible	17q11.2	nitric oxide synthase, inducible	30, 61
KLRC2/NKG2C	killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 2	12p13	NKG2-C type II integral membrane protein	62-64
MICA	MHC class I polypeptide-related sequence A	6p21.33	MHC class I polypeptide-related sequence A	55, 64
Szerzett (adaptív) immunitás elemei				
ERAP1	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1	5q15	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1	47, 59, 65-68
HLA-C	major histocompatibility complex, class I, C	6p21.3	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-1 alpha chain	69-74
A természetes és szerzett immunválaszban is részt vevő elemek				
TNFAIP8L3	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8-like 3	15q21.2	tumor necrosis factor alpha-induced protein 8-like protein 3	75-76
ZNF313/RNF114	zinc finger 313/ring finger protein 114	20q13.13	E3 ubiquitin-protein ligase RNF114	61, 77-80
TRAF3IP2	TRAF3 interacting protein 2	6q21	adapter protein CIKS	67, 81-85
TNFSF15	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15	9q32	tumor necrosis factor ligand superfamily member 15	86
Citokinek				
TNF α -	tumor necrosis factor alpha	6p21.3	tumor necrosis factor	48-50
IL4	interleukin 4	5q31.1	interleukin-4	32, 51
IL12B	interleukin 12B	5q31.1-q33.1	interleukin-12 subunit beta	51, 53, 66, 87-101
IL12RB1	interleukin 12 receptor, beta 1	19p13.1	interleukin-12 receptor subunit beta-1	87
IL12RB2	interleukin 12 receptor, beta 2	1p31.3-p31.2	interleukin-12 receptor subunit beta-2	87, 102
IL13	interleukin 13	5q31	interleukin-13	32, 51, 80, 99
IL15	interleukin 15	4q31	interleukin-15	107-108
IL15Ra	interleukin 15 receptor, alpha	10p15.1	interleukin-15 receptor subunit alpha	109
IL17E	interleukin-17E	14q11.2	interleukin-17E	110
IL17RA	interleukin 17 receptor A	22q11.1	interleukin-17 receptor A	110
IL22	interleukin 22	12q15	interleukin-22	103-106
IL23A	interleukin 23	12q13.3	interleukin-23 subunit alpha	30, 65, 96, 99
IL23R	interleukin 23 receptor	1p31.3	interleukin-23 receptor	51, 89, 93, 96-98, 100-101

2. táblázat

A mai ismereteink szerint a psoriasis patomechanizmusában szerepet játszó fontosabb gének listája irodalmi adatok alapján

V. Új irányvonalak a psoriasis genetikai megközelítésében

Ahogy a korábbi részben már bemutattuk, a jelenleg rendelkezésünkre álló tudás ellenére számos kérdés továbbra is megválaszolatlan a gének és a környezeti tényezők szerepére vonatkozóan mind külön-külön, mind pedig együttesen, felvetve, hogy egyéb, ezidáig nem vagy csak részben ismert faktoroknak is szerepük lehet. A genetikai ismeretek fejlődésével nem meglepően újabb és újabb potenciális jelöltek bukkann(t)ak fel, melyből két terület, a klasszikus értelemben vett epigenetika és az ahhoz szorosan kapcsolódó nem kódoló RNS-ek, mindenképp helyet követelnek a gondolatainkban és így ebben az áttekintő cikkben is.

5.1 Epigenetikai tényezők

A genetika egyik legérdekesebb kérdése, hogy, bár valamennyi sejtünk ugyanazokat a géneket tartalmazza, mégis miért van az, hogy legtöbbjük csak bizonyos szövetekben/sejtekben lesz „be- vagy éppen kikapcsolva”, azaz vezet ténylegesen működőképes fehérjéhez. Az epigenetika a genom olyan változásait vizsgálja, melyek anélkül vezetnek egy adott sejt megváltozott működéséhez, hogy a DNS szekvencia érintett lenne. Külön kiemelő, hogy a szabályozott gének szekvenciája sok esetben ugyanaz mind az egészséges, mind pedig a betegségben szenvedő emberekében, azaz a már bemutatott SNP-ben nem mutatnak kórosnak tartott eltérést. A gének „bekapcsolás”-át egyrészt úgynevezett transzkripciós faktorok végzik, melyek a környezetben létrejött változásokat követve képesek szabályozni egy adott gén átírását (lásd NF- κ B útvonal), illetve olyan módosulások a DNS-t, azaz egy adott gént körülvevő fehérjéken, melyek lehetővé teszik ezen transzkripciós faktorok működését. Az utóbbi fehérjék metiláltsága vagy acetiláltsága a gén ki-, illetve bekapcsolt állapotát jelzik, amit nagyban befolyásol a környezet.

Az utóbbi években a pikkelysömör is az epigenetikai vizsgálatok érdeklődésének középpontjába került, és felismerték, hogy mind a betegek vérében jelen levő fehérvérsejtekben, mind pedig a keratinocitákban megváltozott, a pikkelysömörre jellegzetes ún. epigenetikai mintázat van, ami meghatározott génszakaszokat érint. Ezen génszakaszok további karakterizálása csakúgy, mint a megváltozásokhoz vezető folyamatok megismerése jelentheti a következő áttörést a psoriasis alap- és klinikai kutatásában egyaránt (106-108).

5.2 Hosszú nem kódoló RNS-ek és mikroRNS-ek

Az utóbbi évek vizsgálatai fényt derítettek arra is, hogy a fehérjekódoló géneken kívül nem kódoló RNS-ek is szerepet játszhatnak a psoriasis kialakulásában. A nem kódoló RNS-ek nem íródnak át fehérjévé, hanem más gének kifejeződését szabályozzák. A Szegedi Tudományegyetem Bőrklínikáján folyó kutatások eredményeképpen 2005-ben az elsők között azonosították a PRINS nevű hosszú nem kódoló RNS-t, amelynek kife-

jeződése emelkedett a pikkelysömörös betegek egészséges, illetve léziós bőrében, és a kertinociták stresszválasztát szabályozza – mindezt anélkül, hogy erről az RNS molekuláról fehérje képződne (109). Egy nemrégiben megjelent tanulmány pedig hosszú nem kódoló RNS géneket azonosított ismert pikkelysömörre hajlamosító régiókban, pl. az epidermális differenciációs komplexben (PSORS4) 16 ismert és 12 új hosszú nem kódoló RNS-t azonosítottak (110).

A mikroRNS-ek (miRNS) a nem kódoló RNS-ek egy specifikus alcsoportját képezik, és nevüket rövid méretüknek köszönhetik (22 nukleotida). A miRNS-ek funkciójukat a fehérjekódoló gének kifejeződésének finomszabályozásával érik el a cél-mRNS-ekhez kötődve bázispárosodással és azokat inaktíválva. Egy miRNS, egyszerre több tucat vagy akár több száz különböző mRNS-t – és ezáltal fehérjét – tud gátolni, így néhány miRNS hatékonyan koordinálhatja a sejtben folyamatosan termelődő több ezer fehérje szintjét. Munkacsoportunk és más csoportok is kimutatták, hogy a pikkelysömörös bőrben a miRNS-ek egy csoportjának kifejeződése megváltozott az egészséges bőrhöz képest (111), és számos megváltozott kifejeződésű miRNS a pikkelysömör kialakulásában fontos keratinocita- (pl. miR-203, miR-125b), vagy immunsejt-funkciókat (miR-21) szabályoz, illetve a két sejt-típus egymással való „kommunikációját” szabályozza (Mir-31) (112-114).

Mivel a genetikai vizsgálatok túlnyomó többsége mind ezidáig a fehérjekódoló génekre fókuszált, viszonylag keveset tudni a nem kódoló RNS-ek hozzájárulásáról a psoriasis genetikai hajlamához. Valószínű, hogy a miRNS-ek köthelyeiben (a cél-mRNS-ek 3' nem transzlálódó régiójában), illetve miRNS génekben is lehetnek pikkelysömörrel asszociáló polimorfizmusok, noha ilyeneket mindeztidáig nem írtak le (115).

VI. Megbeszélés-következtetés

Az eddig feltárt psoriasisra hajlamosító gének közül a leggyakrabban előforduló s legtöbbet vizsgált a HLA-Cw6, ami az antigén prezentációban szerepet játszó fehérjét kódol, igazolva ezzel a folyamat kulcsfontosságú szerepét a betegség kezdeti szakaszán. Az utóbbi évek GWAS vizsgálatai azonban felhívták a figyelmet a veleszületett és a szerzett immunitás működését befolyásoló (TNFAIP3, TNFAIP8, TNIP, CARD14, REL, HLA-C, ERAP1), továbbá a bőr integritásának megőrzésében szerepet játszó génekre (LCE3B, LCE3C, GJB2, LL-37) is. Így nem csupán a psoriasis öröklődését, hanem a patomechanizmust illetően is jelentősen bővültek ismereteink.

Az irodalmi összeállítással szemléltetni kívántuk, hogy az alap kutatások és a genetikai vizsgálatok eredményei hogyan járultak a pikkelysömör patomechanizmusának és öröklődésének megértéséhez, illetve hogyan voltak képesek elengedhetetlen segítséget nyújtani a terápiák kifejlesztéséhez (116-117), reményeink szerint rövid időn belül elhozva a célzott, személyre szabott orvoslás lehetőségét.

gét a pikkelysömör kezelésében is. Bízunk benne, hogy haladva a kor tudományos és módszertani lehetőségeivel, a személyre szabott orvoslás megértése és elterjedése nem csak a gyorsabb és tartósabb javulást eredményező terápiás protokoll kiválasztását és ezáltal a kezelés gazdaságosabbá tételét, de a lehetséges mellékhatások csökkentésének lehetőségét is magában rejt.

IRODALOM

1. Yip S. Y.: The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol.* (1984) *10*(6), 965-968.
2. Raychaudhuri S. P., Farber E. M.: The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2001) *15*(1), 16-17.
3. Rahman P., Gladman D. D., Schentag C. T. és mtsai.: Excessive paternal transmission in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* (1999) *42*(6), 1228-1231.
4. Karason A., Gudjonsson J. E., Upmanyu R. és mtsai.: A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am. J. Hum. Genet.* (2003) *72*(1), 125-131.
5. Henseler T., Christophers E.: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* (1985) *13*(3), 450-456.
6. Stuart P., Malick F., Nair R. P. és mtsai.: Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res.* (2002) *294*(5), 207-213.
7. Szegeci A., Kiss F., Gaál J.: Psoriasis napjainkban. *LAM* (2008) *18*(2), 103-110.
8. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V.: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* (2007) *449*(7162), 564-569.
9. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J.: Psoriasis. *N Engl J Med.* (2009) *361*(5), 496-509.
10. Andressen C., Henseler T.: Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* (1982) *4*(4), 214-217.
11. Gupta R., Debbaneh M. G., Liao W.: Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* (2014) *3*(1), 61-78.
12. Farber E. M., Nall M. L., Watson W.: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* (1974) *109*(2), 207-211.
13. Duffly D. L., Spelman L. S., Martin N. G.: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol.* (1993) *29*(3), 428-434.
14. Russell T. J., Schultes L. M., Kuban D. J.: Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Engl J Med.* (1972) *287*(15), 738-740.
15. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature.* (1999) *401*(6756), 921-923.
16. Elder J. T., Nair R. P., Voorhees J. J.: Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* (1994) *102*(6), 24S-27S.
17. Mallon E., Bunce M., Savoie H. és mtsai.: HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* (2000) *143*(6), 1177-1182.
18. Duffin K. C., Woodcock J., Krueger G. G.: Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* (2010) *23*(2), 101-113.
19. Stahl E. A., Raychaudhuri S., Remmers E. F.: Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* (2010) *42*(6), 508-514.
20. Shen L., Zhang H., Yan T. és mtsai.: Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Gene.* (2015) *566*(1), 18-22.
21. Song G. G., Bae S. C., Kim J. H. és mtsai.: Association between TNF- α promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* (2014) *34*(4), 465-471.
22. Peng H., Wang W., Zhou M. és mtsai.: Associations of interleukin-4 receptor gene polymorphisms (Q551R, I50V) with rheumatoid arthritis: evidence from a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* (2013) *17*(10), 768-774.
23. Alonso A., Domènech E., Julià A. és mtsai.: Identification of risk loci for Crohn's disease phenotypes using a genome-wide association study. *Gastroenterology.* (2015) *148*(4), 794-805.
24. Yamazaki K., Umeno J., Takahashi A., Hirano A., Johnson T. A. és mtsai.: A genome-wide association study identifies 2 susceptibility Loci for Crohn's disease in a Japanese population. *Gastroenterology.* (2013) *144*(4), 781-788.
25. Li Y., Begovich A. B.: Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Semin Immunol.* (2009) *6*(6), 318-327.
26. Lew W., Lee E., Krueger J. G.: Psoriasis genomics: analysis of proinflammatory (type 1) gene expression in large plaque (Western) and small plaque (Asian) psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* (2004) *150*(4), 668-676.
27. Duffin K. C., Chandran V., Gladman D. D. mtsai.: Genetics of psoriatic arthritis: update and future direction. *J Rheumatol.* (2008) *35*(7), 1449-1453.
28. Zhang X. J., Huang W., Yang S. mtsai.: Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* (2009) *41*(2), 205-210.
29. Bergboer J. G., Zeeuwen P. L., Schalkwijk J.: Genetics of Psoriasis: Evidence for Epistatic Interaction between Skin Barrier Abnormalities and Immune Deviation. *J Invest Dermatol.* (2012) *132*(10), 2320-2331.
30. Chandran V.: The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2013) *44*(2), 149-156.
31. Rahman P., Elder J. T.: Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* (2012) *39*(2), 431-433.
32. Elder J. T.: Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun.* (2009) *10*(3), 201-209.
33. Bergboer J. G., Tjabringa G. S., Kamsteeg M. és mtsai.: Psoriasis risk genes of the late cornified envelope-3 group are distinctly expressed compared with genes of other LCE groups. *Am J Pathol.* (2011) *178*(4), 1470-1477.
34. Riveira-Munoz E., He S. M., Escaramis G. és mtsai.: Meta-analysis confirms the LCE3C_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol.* (2011) *131*(5), 1105-1109.
35. Xu L., Li Y., Zhang X., Sun H. és mtsai.: Deletion of LCE3C and LCE3B genes is associated with psoriasis in a northern Chinese population. *Br J Dermatol.* (2011) *165*(4), 882-887.
36. Li M., Wu Y., Chen G. és mtsai.: Deletion of the late cornified envelope genes LCE3C and LCE3B is associated with psoriasis in a Chinese population. *J Invest Dermatol.* (2011) *131*(8), 1639-1643.
37. Ammar M., Bouazizi F., Bouhaha R. és mtsai.: Association analysis of LCE3C-LCE3B deletion in Tunisian psoriatic population. *Arch Dermatol Res.* (2012) *304*(9), 733-738.
38. Song G. G., Kim J. H., Lee Y. H.: Association between the LCE3C_LCE3B deletion polymorphism and susceptibility to psoriasis: a meta-analysis of published studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* (2013) *17*(7), 572-577.
39. Zhang X. J., Huang W., Yang S. és mtsai.: Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* (2009) *41*(2), 205-210.
40. Chiliveru S., Rahbek S. H., Jensen S. K. és mtsai.: Inflammatory cytokines break down intrinsic immunological tolerance of human primary keratinocytes to cytosolic DNA. *J Immunol.* (2014) *192*(5), 2395-2404.
41. Hollox E. J.: Copy number variation of beta-defensins and relevance to disease. *Cytogenet Genome Res.* (2008) *123*(1-4), 148-155.
42. Hollox E. J., Huffmeier U., Zeeuwen P. L. és mtsai.: Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* (2008) *40*(1), 23-25.
43. Stuart P. E., Huffmeier U., Nair R. P. és mtsai.: Association of β -defensin copy number and psoriasis in three cohorts of European origin. *J Invest Dermatol.* (2012) *132*(10), 2407-2413.
44. Labarthe M. P., Bosco D., Saurat J. H. és mtsai.: Upregulation of connexin 26 between keratinocytes of psoriatic lesions. *J Invest Dermatol.* (1998) *111*(1), 72-76.
45. Sun L. D., Cheng H., Wang Z. X. és mtsai.: Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet.* (2010) *42*(11), 1005-1009.

46. Liu Q. P., Wu L. S., Li F. F. *és mtsai.*: The association between GJB2 gene polymorphism and psoriasis: a verification study. *Arch Dermatol Res.* (2012) 304(9), 769-772.
47. Yang Q., Liu H., Qu L. *és mtsai.*: Investigation of 20 non-HLA (human leucocyte antigen) psoriasis susceptibility loci in Chinese patients with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* (2013) 168(5), 1060-1065.
48. Zhu J., Qu H., Chen X. *és mtsai.*: Single nucleotide polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region alter the risk of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *PLoS One.* (2013) 8(5), e64376.
49. Reich K., Hüffmeier U., König I. R. *és mtsai.*: TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* (2007) 56(6), 2056-2064.
50. Giardina E., Hüffmeier U., Ravindran J. *és mtsai.*: Tumor necrosis factor promoter polymorphism TNF*-857 is a risk allele for psoriatic arthritis independent of the PSORS1 locus. *Arthritis Rheum.* (2011) 63(12), 3801-3806.
51. Stuart P. E., Nair R. P., Ellinghaus E. *és mtsai.*: Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 1000-1004.
52. Strange A., Capon F., Spencer C. C. *és mtsai.*: A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 985-990.
53. Filkor K., Hegedűs Z., Szász A. *mstai.*: Genome wide transcriptome analysis of dendritic cells identifies genes with altered expression in psoriasis. *PLoS One.* (2013) 8(9), e73435.
54. Schrod S. J.: Genome-wide association scan in psoriasis: new insights into chronic inflammatory disease. *Expert Rev Clin Immunol.* (2008) 4(5), 565-571.
55. Capon F., Bijlmakers M. J., Wolf N. *és mtsai.*: Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet.* (2008) 17(13), 1938-1945.
56. Bijlmakers M. J., Kanneganti S. K., Barker J. N. *és mtsai.*: Functional analysis of the RNF114 psoriasis susceptibility gene implicates innate immune responses to double-stranded RNA in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet.* (2011) 20(16), 3129-3137.
57. Onoufriadis A., Simpson M. A., Burden A. D. *és mtsai.*: Identification of rare, disease-associated variants in the promoter region of the RNF114 psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(4), 1297-1299.
58. Feng Y. Y., Sun L. D., Zhang C. *és mtsai.*: Genetic variants of the genes encoding zinc finger protein 313 and interleukin-13 confer a risk for psoriasis in a Chinese Uygur population. *Clin Exp Dermatol.* (2013) 38(7), 768-774.
59. Hayashi M., Hirota T., Saeki H. *és mtsai.*: Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* (2014) 73(3), 264-265.
60. Dębniak T., Soczawa E., Boer M. *és mtsai.*: Common variants of ZNF750, RPTOR and TRAF3IP2 genes and psoriasis risk. *Arch Dermatol Res.* (2014) 306(3), 231-238.
61. Böhm B., Burkhardt H., Uebe S. *és mtsai.*: Identification of low-frequency TRAF3IP2 coding variants in psoriatic arthritis patients and functional characterization. *Arthritis Res Ther.* (2012) 14(2), R84.
62. Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A. B. *és mtsai.*: Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 996-999.
63. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P. E. *és mtsai.*: Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 991-995.
64. Képiró L., Széll M., Kovács L. *és mtsai.*: Genetic risk and protective factors of TNFSF15 gene variants detected using single nucleotide polymorphisms in Hungarians with psoriasis and psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* (2014) 75(2), 159-162.
65. Nair R. P., Duffin K. C., Helms C. *és mtsai.*: Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* (2009) 41(2), 199-204.
66. Nititham J., Taylor K. E., Gupta R. *és mtsai.*: Meta-analysis of the TNFAIP3 region in psoriasis reveals a risk haplotype that is distinct from other autoimmune diseases. *Genes Immun.* (2015) 16(2), 120-126.
67. Haase O., Mosaad H., Eldarouti M. A. *és mtsai.*: TNFAIP3 and IL12B gene polymorphisms associated with psoriasis vulgaris in an Egyptian cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 2967, 1297-1307.
68. Zhang C., Zhu K. J., Liu H. *és mtsai.*: The TNFAIP3 polymorphism rs610604 both associates with the risk of psoriasis vulgaris and affects the clinical severity. *Clin Exp Dermatol.* (2015) 40(4), 426-430.
69. Tsoi L. C., Spain S. L., Knight J. *és mtsai.*: Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet.* (2012) 44(12), 1341-1348.
70. Jordan C. T., Cao L., Roberson E. D. *és mtsai.*: Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet.* (2012) 90(5), 796-808.
71. Sugiura K.: The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci.* (2014) 74(3), 187-192.
72. González-Lara L., Coto-Segura P., Penedo A. *és mtsai.*: SNP rs11652075 in the CARD14 gene as a risk factor for psoriasis (PSORS2) in a Spanish cohort. *DNA Cell Biol.* (2013) 32(10), 601-604.
73. Tang H., Jin X., Li Y. *és mtsai.*: A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet.* (2014) 46(1), 45-50.
74. Li H., Gao L., Shen Z. *és mtsai.*: Association study of NFKB1 and SUMO4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* (2008) 300(8), 425-433.
75. Patel F., Marusina A. I., Duong C. *és mtsai.*: NKG2C, HLA-E and their association with psoriasis. *Exp Dermatol.* (2013) 22(12), 797-799.
76. Zeng X., Chen H., Gupta R. *és mtsai.*: Deletion of the activating NKG2C receptor and a functional polymorphism in its ligand HLA-E in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol.* (2013) 22(10), 679-681.
77. Song G. G., Kim J. H., Lee Y. H. *és mtsai.*: Associations between the major histocompatibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* (2014) 34(1), 117-123.
78. Puig L., Julià A., Marsal S.: The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* (2014) 105(6), 535-545.
79. Sheng Y., Jin X., Xu J. *és mtsai.*: Sequencing-based approach identified three new susceptibility loci for psoriasis. *Nat Commun.* (2014) 5, 4331.
80. Fierabracci A., Milillo A., Locatelli F. *és mtsai.*: The putative role of endoplasmic reticulum aminopeptidases in autoimmunity: insights from genomic-wide association studies. *Autoimmun Rev.* (2012) 12(2), 281-288.
81. Nair R. P., Stuart P. E., Nistor I. *és mtsai.*: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* (2006) 78(5), 827-851.
82. Hundhausen C., Bertoni A., Mak R. K. *és mtsai.*: Allele-specific cytokine responses at the HLA-C locus: implications for psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(3 Pt 1), 635-641.
83. Chandran V., Bull S. B., Pellett F. J. *és mtsai.*: Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* (2013) 74(10), 1333-1338.
84. Gladman D. D., Anhorn K., A., Schachter R. K. *és mtsai.*: HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* (1986) 13(3), 586-92.
85. Mabuchi T., Ota T., Manabe Y. *és mtsai.*: HLA-C*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese. *J Dermatol.* (2014) 41(8), 697-704.
86. Okada Y., Han B., Tsoi L. C. *és mtsai.*: Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am J Hum Genet.* (2014) 95(2), 162-172.
87. Cargill M., Schrod S. J., Chang M. *és mtsai.*: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* (2007) 80(2), 273-290.

88. Tsunemi Y., Saeki H., Nakamura K. és mtsai.: Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* (2002) 30(2), 161-166.
89. Capon F., Di Meglio P., Szaub J. és mtsai.: Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* (2007) 122(2), 201-206.
90. Chang M., Li Y., Yan C., Callis-Duffin K. P. és mtsai.: Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes Immun.* (2008) 9(2), 176-181.
91. Zhu K. J., Zhu C. Y., Shi G. és mtsai.: Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int.* (2013) 33(7), 1785-1790.
92. Oka A., Mabuchi T., Ikeda S. és mtsai.: IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics.* (2013) 65(11), 823-828.
93. Duffin K. C., Krueger G. G.: Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* (2009) 129(4), 827-833.
94. Li X. L., Wu C. F., Wu G. S.: Genetic variations of cytokines and cytokine receptors in psoriasis patients from china. *Int J Genomics.* 2014 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058191/pdf/IJG2014-870597.pdf>.
95. Eiris N., Santos-Juanes J., Coto-Segura P. és mtsai.: Resequencing of the IL12B gene in psoriasis patients with the rs6887695/ rs3212227 risk genotypes. *Cytokine.* (2012) 60(1), 27-29.
96. Eiris N., González-Lara L., Santos-Juanes J. és mtsai.: Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* (2014) 75(3), 167-172.
97. Smith R. L., Warren R. B., Eyre S. és mtsai.: Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol.* (2008) 128(5), 1325-1327.
98. Nair R. P., Ruether A., Stuart P. E. és mtsai.: Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2008) 128(7), 1653-1661.
99. Das S., Stuart P. E., Ding J. és mtsai.: Fine mapping of eight psoriasis susceptibility loci. *Eur J Hum Genet.* (2015) 23(6), 844-853.
100. Wu Y., Lu Z., Chen Y. és mtsai.: Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population. *Hum Immunol.* (2010) 71(12), 1255-1258.
101. Lee Y. H., Song G. G.: Associations between interleukin-23R and interleukin-12B polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. *Immunol Invest.* (2013) 42(8), 726-736.
102. Elder J. T.: IL-15 and psoriasis: another genetic link to Th17. *J Invest Dermatol.* (2007) 127(11), 2495-2497.
103. Villadsen L. S., Schuurman J., Beurskens F. R.: Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft mouse model. *J Clin Invest.* (2003) 112(10), 1571-1580.
104. Rückert R., Asadullah K., Seifert M.: Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis. *J Immunol.* (2000) 165(4), 2240-2250.
105. Ana B., Eliecer C. és mtsai.: Association between single nucleotide polymorphisms IL17RA rs4819554 and IL17E rs79877597 and Psoriasis in a Spanish cohort. *J Dermatol Sci* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.06.011>.
106. Chen M., Chen Z. Q., Cui P. G. és mtsai.: The methylation pattern of p16INK4a gene promoter in psoriatic epidermis and its clinical significance. *Br J Dermatol.* (2008) 158(5), 987-993.
107. Gervin K., Vigeland M. D., Mattingsdal M. és mtsai.: DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS Genet.* (2012) 8(1). Available from: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002454>.
108. Zhang P., Su Y., Lu Q.: Epigenetics and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26(4), 399-403.
109. Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarcsi A. és mtsai.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem.* (2005) 280(25), 24159-24167.
110. Tsoi L. C., Iyer M. K., Stuart P. E. és mtsai.: Analysis of long non-coding RNAs highlights tissue-specific expression patterns and epigenetic profiles in normal and psoriatic skin. *Genome Biol.* (2015) 16, 24.
111. Sonkoly E., Wei T., Janson P. C. és mtsai.: MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One.* (2007) 2(7), e610. Available from: <http://www.plosone.org/article/doi?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0000610&representation=PDF>
112. Meisgen F., Xu N., Wei T. és mtsai.: MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis. *Exp Dermatol.* (2012) 21(4), 312-314.
113. Xu N., Brodin P., Wei T. és mtsai.: MiR-125b, a microRNA downregulated in psoriasis, modulates keratinocyte proliferation by targeting FGFR2. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(7), 1521-1529.
114. Xu N., Meisgen F., Butler L. M. és mtsai.: MicroRNA-31 is over-expressed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serine/threonine kinase 40. *J Immunol.* (2013) 190(2), 678-688.
115. Pivarcsi A., Stahle M., Sonkoly E.: Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis – a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp Dermatol.* (2014) 23(9), 620-624.
116. Tejasvi T., Stuart P. E., Chandran V. és mtsai.: TNFAIP3 Gene Polymorphisms Are Associated with Response to TNF Blockade in Psoriasis *J Invest Dermatol.* (2012) 132, 593-600.
117. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M. és mtsai.: Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Brit J Dermatol.* (2013) 169, 458-463.

Érkezett: 2015. 09. 29.

Közlésre elfogadva: 2015. 10. 14.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés • Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu • Open access

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Phone: 267-4685

Ritka gombafajok előfordulása a bőrgyógyászati gyakorlatban

Rare fungal species in the dermatological practice

HALMY KLÁRA DR.¹, JUHÁSZ ÁGNES DR.¹, BÁLINT ÁGNES DR.²

Synlab Debreceni Mikológiai Laboratórium Hajdú-Mikológiai részleg
Debrecen, Magyarország¹,
Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Bőrgyógyászat, Debrecen, Magyarország²

ÖSSZEFOGLALÁS

A humán patogén gombák előfordulása az évszázad és az évtizedek váltakozásaival együttesen variálódik. A korábbi években (1900-as évek) gyakori gombafajok eltűnően vannak, vagy csak sporadikusan fordulnak elő. Jelenleg hazánkban az európai fajokhoz hasonlóan a *Trichophyton rubrum* és a *Trichophyton mentagrophytes* a legelterjedtebbek.

2000-2013 között a pozitív gombatenyésztéseinkben 397 ritka faj fordult elő.

A ritka fajok közül a *Trichophyton tonsurans*, a *Microsporum canis* és a *Geotrichum candidum* voltak a leggyakoribbak. Míg a *mycosis superficialis* kórképben a *trichophyton* és *microsporum*, addig a körmökben a nem *dermatophyton* gombák ritka fajai voltak a dominánsok. A vizsgált periódusban a mélygombás fertőzések az előző évek adataival összehasonlítva több, mint a felére lecsökkentek.

Kulcsszavak:
ritka gombafajok - gyakoriság -
kórképek

SUMMARY

The occurrence of different pathogenic fungi has changed during the last decades. Fungal species commonly identified in the 20th centuries disappeared, and can be found sporadically. *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* are the most widespread species in Hungary similarly to Europe. We detected a total of 397 rare species by fungal cultures in the period between 2000-2013, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis* and *Geotrichum candidum* occur most frequently. *Trichophyton* and *Microsporum* were largely dominant in superficial infections while nail infections were associated with rare non-dermatophyton species. Compared to the data from previous years, deep fungal infections were reduced by more than 50% during the observation period.

Key words:
rare species of fungi - prevalence -
fungal infections

A mikológiai irodalom tanulmányozása során tapasztalható, hogy bizonyos gombafajok, amelyek korábbi években gyakoribbak voltak, az idők változásával eltűntek, vagy csak sporadikusan fordulnak elő. Emellett észlelhető, hogy egyes földrészek és államok gombafajai között is tekintélyes eltérések mutatkoznak. Ugyanakkor a népesség migrációja, a bevándorlások, utazások előidéznek a gombafajok államok, földrészek közötti keveredését (1). A legtöbb európai államban a menekültek, átutazók révén kerülnek be ritka gombafajok, és okoznak megbetegedéseket. Ilyenek a *Trichophyton violaceum* (TV), *Trichophyton schönleini* (TS), *Trichophyton soudanense* (TSO) és a *Trichophyton tonsurans* (TT), valamint az általuk okozott fertőzések (1). Ezek a megfigyelések szolgálták alapul ahhoz, hogy 2000-2013 kö-

zött a mikológiai vizsgálatok eredményeiből kiválasszuk és bemutassuk a ritkábban előforduló fajokat és az általuk előidézett kórképeket.

Módszerek

A gombafajok korábbi években való előfordulását (1900-as évek) az 1. táblázatban foglaltuk össze. A földrészek gombafajainak különbségeit a 2. táblázat mutatja be.

A betegektől levett bőr, köröm és hajszál preparátumokat 20%-os KOH-oldattal kezeltük és mikroszkóposan vizsgáltuk. A tenyésztéseket Sabouraud és Mycosel (chloramphenicol+ actidion) táptalajon végeztük. A négy hetes tenyésztési idő után a kinőtt gombákat makromorfológiailag, valamint lactofenol-gyapopték festéssel mikromorfológiailag vizsgáltuk és határoztuk meg. A 2000-2013 közötti időszak ritkán előforduló gombafajainak éves incidenciáit az 1. ábrán ábrázoltuk.

A *microsporum* speciest a 3. táblázat és 2. ábra tartalmazza. A *Microsporum canis* (MC) fertőzések incidenciája a 3. ábrán látható.

Gombák	év	n
<i>Microsporium audouinii</i>	1918-1964	1345
<i>Trichophyton tonsurans</i>	1950-1960	240
<i>Trichophyton violaceum</i>	1910	40
	1961	49
<i>Microsporium canis</i>		
Budapest	1978-1980	188
Hajdú-Bihar megye	1983-1995	237
<i>Trichophyton schönleini</i>	1920-1940	160

1. táblázat

Az 1900-as években gyakran előforduló gombafajok

Európa	Ázsia
<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton violaceum</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Trichophyton tonsurans</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>Microsporium canis</i>	<i>Trichophyton schönleini</i>
	<i>Microsporium audouinii</i>
	<i>Microsporium canis</i>
Afrika	Amerika
<i>Microsporium audouinii</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Trichophyton violaceum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>Trichophyton soudanense</i>	<i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>Trichophyton schönleini</i>	

2. táblázat

Humán patogén gombák előfordulása a 2000-es években

A ritka trichophytonok előfordulását a 4. táblázat és a 4. ábra mutatja be. A ritkán előforduló nem dermatophyton penészeket az 5. táblázatban és a 7. ábrán foglaltuk össze.



1. ábra.

Ritkán előforduló kórokozó gombák: dermatophytonok (mikrosporonok, trichophytonok) és nem dermatophyton penészek incidenciája 2000-2013 között (n=397), átlag: 13,2%

Eredmények és megbeszélés

Az 1918-1964-ig terjedő időszakban hazánkban a *Microsporium audouinii* (MA) gyermekközösségekben igen jelentős fertőzéseket okozott (2). Az antropophyl gomba elsősorban a hajas fejbőr mikotikus fertőzéseit hozta létre. 1960-tól a fertőzések lecsökkentek és ezután megszűntek. A gomba jelenleg Ázsiában és Afrikában honos, és továbbra is járványszerű megbetegedéseket okoz (3) (2. táblázat). Európában egyes esetek a bevándorlások következtében előfordulnak. A TT és a TV szintén az 1900-as évek elején voltak gyakoriak (2), amelyek hazánkban jelenleg csak sporadikusan okoznak megbetegedéseket. A TT Észak-Amerikában és Angliában jelenleg is elterjedt, elsősorban az afroamerikai gyermeklakosság körében, akiknél főleg a hajas fejbőrön okoz fertőzéseket. A gyakran járványszerű terjedés legfőbb oka, hogy sok az egészséges hordozó (60%, 4, 5). A TV jelenleg is elterjedt Afrikában és Ázsiában (3), míg Európában néhány sporadikus esetet regisztráltak.

A TS az 1900-as évek közepén még hazánkban is jelen volt (2), jelenleg Afrikában és Ázsiában az elszegényedett lakosság gyermekpopulációiban okoz járványokat (3).

A MC okozta fertőzések Budapesten 1978 és 1980 között, valamint megyénkben 1983-95 között nagymértékben, szinte járványszerűen fordultak elő (6, 7).

Jelen időszakban ezen infekciók gyakorisága számottevően csökkent, ezért soroltuk a kórokozót a ritkán előforduló gombák közé. Jelenleg Európában és hazánkban is a felszínes mikózisok leggyakoribb kórokozói a *Trichophyton rubrum* (TR) és a *Trichophyton mentagrophytes* (TM) komplexum fajai.

A 2000-2013 közötti felmérési időszakunkban a ritka fajok (397 eset) az összes kórokozó gomba körében 13,2%-ot tettek ki. A legtöbb eset (18, 19) 2005-ben és 2007-ben volt (1. ábra). A dermatophytonok okozta fertőzések körében a mikrosporiás infekciók voltak gyakoribbak (3. táblázat, 2. ábra).

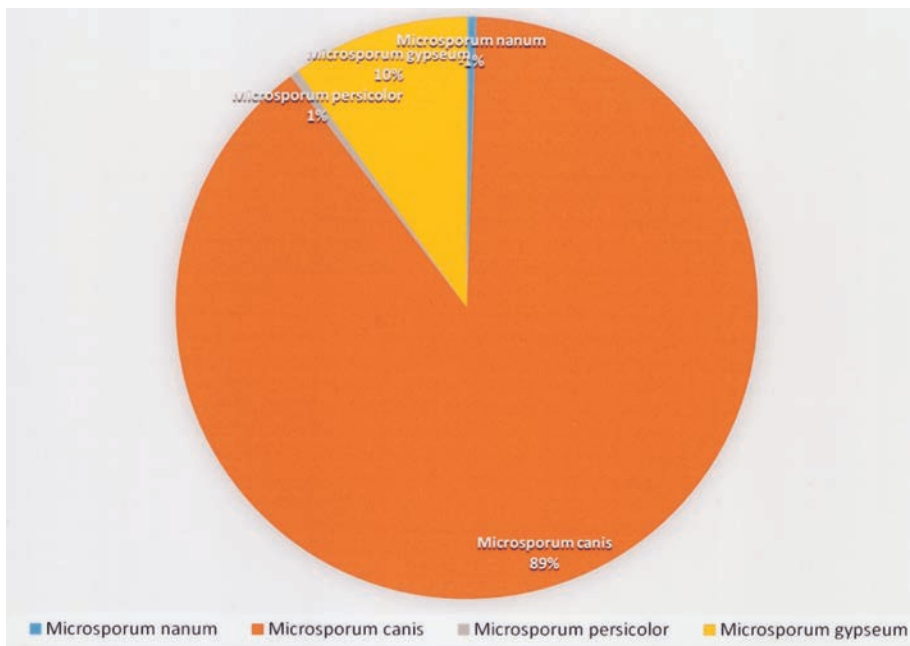
A MC 163 esetben főleg nő betegeknél 18 év átlag életkorban mutatkozott. A bőrfertőzések megelőzték a hajas fejbőr fertőzéseket.

Két idősebb nőbetegnél a kézkörmökből is kitenyészett a MC, a fertőzések macskáktól eredtek. A MC okozta körömfertőzés ritka, előfordulása 1% alatt van, állati eredetű (8). A jelenlegi mikrosporiás fertőzések incidenciája alacsony, 2009-től nagyobb mértékben csökkent (3. ábra). Az egyéb mikrosporonok közül a *Microsporium gypseum* (MG) a vizs-

Gombák	n	nemek		átlagos életkor év	lokalizáció		
		férfi	nő		fejbőr	bőr	köröm
<i>M. canis</i>	163	49	114	18	32	129	2
<i>M. gypseum</i>	18	6	12	31	–	16	2
<i>M. nanum</i>	1	1		45	–	–	1
<i>M. persicolor</i>	1	–	1	44	–	1	–
Összesen	183	56	127	34	32	146	5

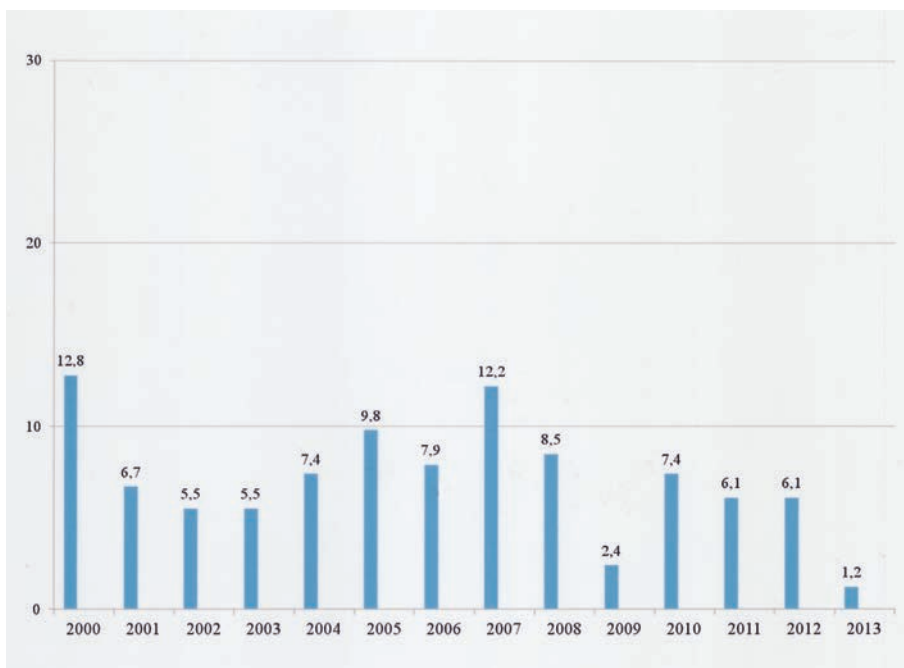
3. táblázat

Mikrospóriás fertőzések (n=183, 46,1%) 2000-2013



2. ábra

Ritkán előforduló microsporum speciestek százalékos megoszlása 2000-2013. között (n = 183)



3. ábra

Microsporum canis okozta fertőzések incidenciája 2000-2013. között (n = 163)

gált periódusban csak 18 esetben fordult elő. A gomba geophyl, a földmunkával, kertészkedéssel foglalkozók körében gyakori. A vizsgált betegek hasonló módon fertőződtek, bőrtüneteik csak a lanugóval fedett területeken fordultak elő. A *Microsporum nanum* (MN) csak egy esetben, egy vidéki beteg kézkörméből tenyésztett ki. A gomba sertéseknél gyakori, telepe grízes küllemű, rózsaszínű, makrokonídiumai zömökek, bunkószerűek. A *Microsporum persicolor* (MP) szintén egy esetben izoláltuk egy idősebb nőbeteg kézhatáról, aki a fertőzést kutyától kapta. A gomba zoophyl, hasonló a TM-hez, telepe púderszerű, rózsaszínű, allapja vörös (9) (5. ábra).

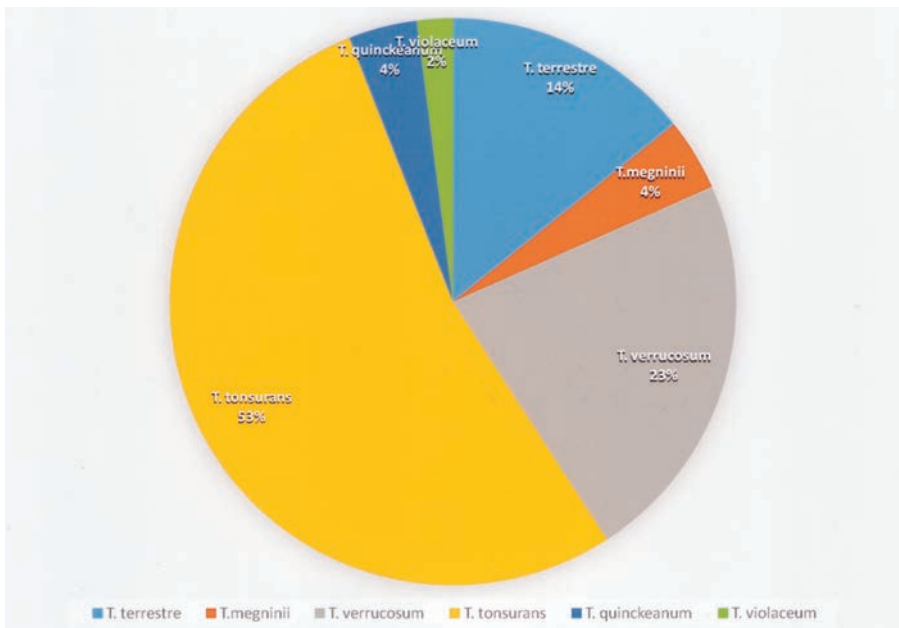
Mikrokultúrában a makrokonídiumok orsóalakúak, faluk érdes, 4-5 rekeszesek (16. ábra). A bőrön herpeses eruptióhoz hasonló tünetek láthatók. Betegünkönél erős hyperaemia és vesiculák mutatkoztak. A betegséget kutya, ló és kistrágsálók terjesztik, amelyek tünetmentes hordozók is lehetnek (9, 10).

A ritka trichophyton fertőzés jóval kevesebb volt (134 esettel), mint a mikrospóriás (4. táblázat, 4. ábra). A kórokozók közül a TT volt a legtöbb, a gomba antropophyl, SGA-on erősen barázdált, fehér légmicéliumokkal, allapja barnás-vörös. Mikrokultúrában makrokonídiumok elvéve láthatók, rudimenterek, 3-4 rekeszűek. A mikrokonídiumok különböző alakúak, a micéliumokhoz levélszerűen kapcsolódnak (9).

Gombák	n	nemek		átlagos életkor év	lokalizáció		
		férfi	nő		fejbőr	bőr	köröm
<i>T. tonsurans</i>	26	17	9	36	2	16	8
<i>T. verrucosum</i>	11	6	5	42	1	7	3
<i>T. terrestre</i>	7	4	3	45	–	1	6
<i>T. megninii</i>	2	1	1	83	–	1	1
<i>T. quinckeanum</i>	2	–	2	41	–	2	–
<i>T. violaceum</i>	1	1	–	17	–	1	–
Összesen:	49	29	20	44	3	28	18

4. táblázat

Ritkán előforduló trichophyton gombák (n=49, 12,3%) 2000-2013



4. ábra

Ritkán előforduló trichophyton speciestek százalékos megoszlása 2000-2013 között (n=49)

A *TT* fertőzések az USA északi részén és Angliában gyakoriak a színes bőrű lakosság körében. Elsősorban a hajas fejbőrön fordulnak elő, nagyrészt egészséges átvivők (60%) közvetítésével (4). Betegeink fertőzései az arcon, körömben és a fejbőrön mutatkoztak.

A *Trichophyton verrucosum* (*TVE*) többnyire állatokról terjedő zoophyl fertőzéseket okoz. A korábbi éve-

ben elsősorban a mélygombás fertőzésekért volt felelős. A jelen vizsgálataink szerint sporadikusan főként a bőrfelületen fordult elő, felszínes fertőzések kórokozójaként. A gomba lassan növvő, apró, szemölcszerű, fehér telepeket képez. Mikrokultúrában sok chlamydospórát alkot (9). A *Trichophyton terrestre* (*TTE*) lapos, sárgás, szemcsés telepet képez, allapja enyhén vöröses. A gomba szaprofita, talajlakó, de láb- és körömsérülésekkor fertőző lehet (9). Vizsgálatainkban főleg a körömben fordult elő. A *Trichophyton megninii* (*TMG*) elsősorban Európában honos, de ritka dermatophyton (9). Rózsaszínű légmicéliumai vannak, vörös pigmentet képez, a pigment nem diffundál a táptalajba. Két betegnél észleltük, egy-

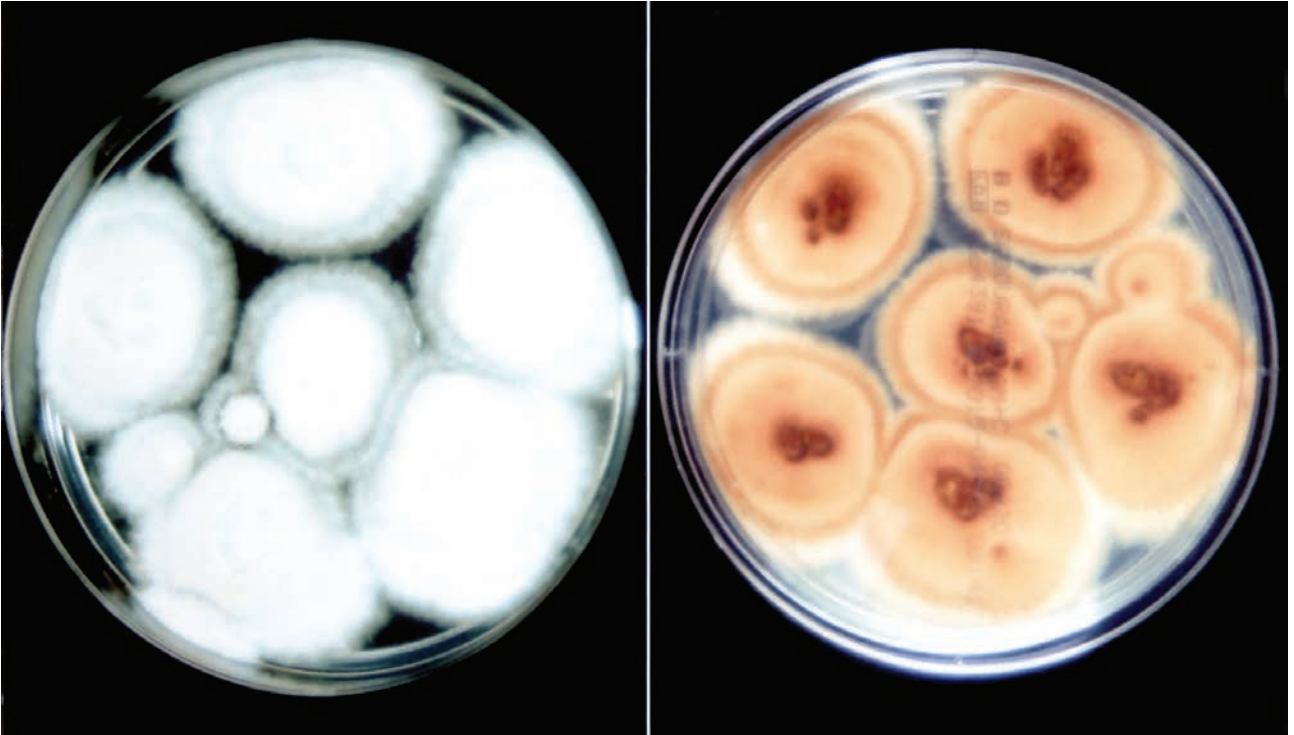
nél a körömben, a másik betegnél mycosis superficialis kórképben.

A *Trichophyton quinckeanum* (*TQ*) két nőbetegünk arcán sárgás pörkkel fedett, hyperaemiás beszűrődést okozott. A fertőzést kistrágcásalók terjesztik. A gomba genetikusan a *TM* komplexumhoz tartozik. SGA-on a telep fehér, bolyhos, mélyen barázdált, allapja barnás-vörös (9).

Gombák	n	nemek		átlagos életkor év	lokalizáció		
		férfi	nő		fejbőr	bőr	köröm
<i>Fusarium species</i>	24	16	8	49	–	4	20
<i>Trichoteceum roseum</i>	5	4	1	56	–	–	5
<i>Alternaria species</i>	8	1	7	44	–	1	7
<i>Cladosporium species</i>	2	2	–	57	–	1	1
<i>Acremonium species</i>	19	5	14	52	–	2	17
<i>Mucor species</i>	12	3	9	62	–	–	12
<i>Rhodotorula</i>	17	6	11	54	–	2	15
<i>Geotrichum candidum</i>	76	31	45	56	–	–	76
<i>Aspergillus terreus</i>	2	–	2	59	–	1	1
Összesen:	165	68	97	54	–	11	154

5. táblázat

Ritkán előforduló nem dermatophyton penészgombák (n=165, 41,6%) 2000-2013



5. ábra
Microsporium persicolor telepmorfológiája (fellap, hátlap)



6. ábra
Microsporium persicolor mikromorfológiája makrokonídiumok, lactofenol-gyapotkék festés (nagyítás 200x)

A makrokonídium hosszúkás, vége lekerekített, micélium nyúlik ki belőle.

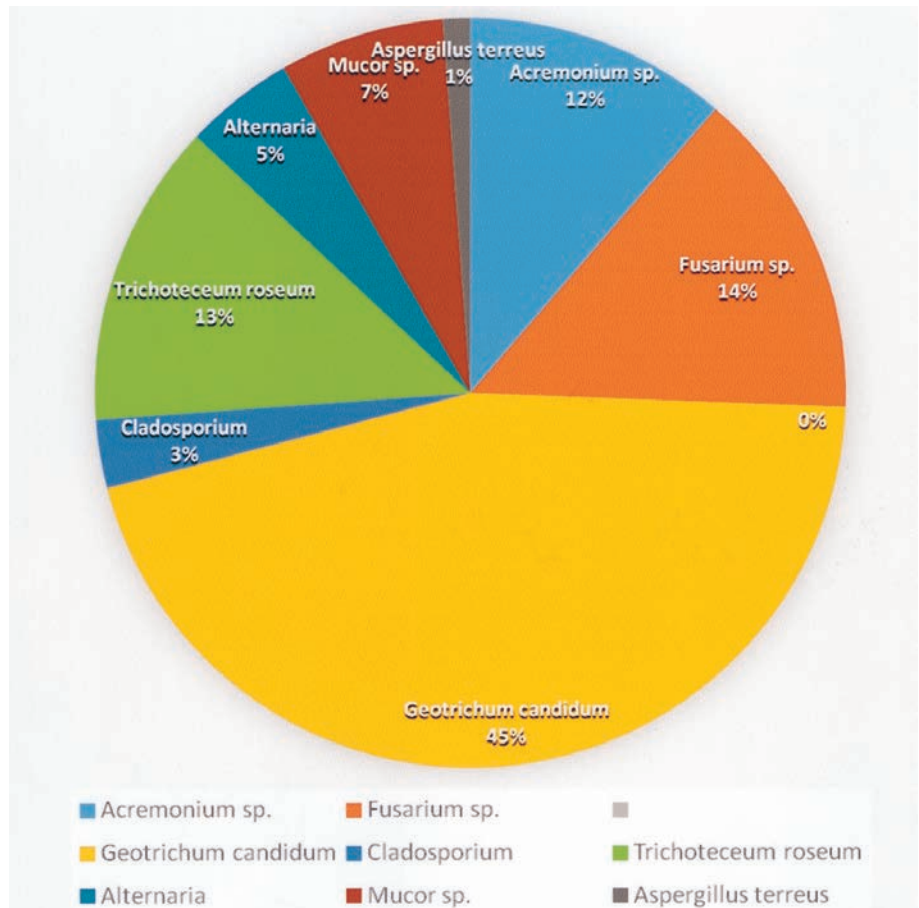
Az egyetlen esetben kitenyészett TV egy arab nőbeteg arcán okozott mycosis superficialis kórképet, a beteg átutazóban volt. A gomba Európában jelenleg ritka, ibolya színű, néha fehér, csupasz telepeket képez. Antropophyl, a hajas fejbőrön a hajsálakban endothrix. Mikrokultúrában sok chlamydospóra és legömbölyödött végű 3-4 rekeszes makrokonídiumok láthatók (9). Az utóbbi években elsősorban a láb- és kézkörmökből a nem dermatophyton penészgombák gyakrabban izolálhatók. Kórokozó szerepüket csak ismételt tenyésztéssel lehet alátámasztani.

Ritka penészgombát a szóban forgó vizsgálati periódusban 165 esetben fedtünk fel (5. táblázat, 7. ábra). Korábban az *Aspergillus niger* és a *Scopulariopsis brevicaulis* gyakori előfordulása volt jellemző, ezért ezeket a gombákat nem számítottuk a ritka fajok közé. A jelen vizsgálatokban a *Geotrichum candidum* (GC) és a fusarium fajok voltak gyakoribbak, a többi nem dermatophyton penész csak mérsékelt gyakoriságú volt. Ezek a gombák főleg középkorú nőbetegek lábkörmeiből tenyésztettek ki.

Vizsgálataink során megállapítást nyert, hogy a mélygombás fertőzések az 1990-es évek előfordulásához képest több, mint a felére (75-32 eset) csökkentek.

IRODALOM

1. Tietz H. J., Ulbricht H. M., Sterry W.: Tinea capitis in Deutschland- Ergebnisse einer epidemiologischen Analyse. Zeitschr. für Hautkr. H+G 11(74) (1999) 683-688.
2. Flórián E.: Gombás betegségek felismerése és kezelése. Medicina Könyvkiadó. Budapest (1969) 93-98.
3. Hawlickova B., Czaika V. A., Friedrich M.: Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses (2008) 51 (Suppl.4) 2-15.



7. ábra

Ritkán előforduló nem dermatophyton penészgombák százalékos megoszlása 2000-2013. között (n=165)

4. Ghannoum M., Isham N., Hajjeh R. et al.: Tinea capitis in Cleveland: Survey of elementary school students. J. Am. Akad. Dermatol. (2003) 48, 189-193.
5. Summerbell R. C.: Epidemiology and ecology of onychomycosis. Dermatology (1997) 194, (Suppl.1) 32-36.
6. Török I., Kapu E., Podányi B. et al.: Microsporium canis fertőzések Magyarországon. Orv. Hetil. (1978) 119 (48), 2931-2933.
7. Halmy, K.: Microspóriás fertőzések Hajdú-Bihar megyében. Orv. Hetil. (1997) 138 (21), 1329-1332.
8. André J., De Doncker P., Laporte M. et al.: Onychomycosis caused by Microsporium canis: treatment with itraconazole. J. Amer. Acad. Dermatol. (1995) 32, 1052-53.
9. Seeliger H. P. R., Heymer T.: Diagnostik pathogener Pilze des Menschen und seiner Umwelt. Georg Thieme Verlag Stuttgart Lehrbuch und Atlas. (1981) 110-158.
10. Chen W. C., Seidl H. P., Ring J. et al.: Two pediatric cases of Microsporium persicolor infection. Int.J. Dermatol. (2012) 51, 204-206.

Érkezett: 2015. 10. 14.

Közlésre elfogadva: 2016. 01. 16.

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.

Abnormális STAT1 aktivitás pikkelysömörben

Abnormal STAT1 activation in psoriasis

GUBÁN BARBARA¹, KUI RÓBERT DR.¹, KÉPÍRÓ LÁSZLÓ DR.¹, BEBES ATTILA DR.¹,
GROMA GERGELY DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged, Magyarország¹,
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged, Magyarország²

ÖSSZEFOGLALÁS

A STAT (signal transducer and activator of transcription) jelátviteli útvonalak kulcsfontosságú szerepet töltenek be a pikkelysömör patomechanizmusában. Kutatócsoportunk megállapította, hogy a STAT1 aktivált állapotban van egészséges és tünetes bőrben, ellentétben a tünetmentes bőrrel, ahol jórészt inaktív. Tünetmentes bőrben a csökkent mértékű STAT1 aktiváció független a lézióktól való távolságtól. Az aktivált STAT1 korrelációt mutat a PASI (psoriasis area and severity index) értékével, minél magasabb a beteg PASI-ja, annál erősebb az aktivált STAT1 kifejeződése a bőrben. Korábbi vizsgálataink azt mutatták, hogy a STAT1 abnormálisan regulálódik a pikkelysömörös fibroblasztokban. Ezek az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a STAT1 új terápiás célpont lehet a betegségben.

Kulcsszavak:
pikkelysömör - STAT1 - tünetmentes bőr

SUMMARY

The STAT (signal transducer and activator of transcription) signalling pathway plays a key role in the pathogenesis of psoriasis. Our results indicate that STAT1 is active in both healthy and in psoriatic lesional skin and in contrast to the non-lesional skin where it is mainly inactive. The distance from the lesion does not affect STAT1 activity in the non-lesional skin. The STAT1 activation correlates with the PASI (psoriasis area and severity index) of psoriatic patients. In our previous work we have shown that STAT1 is abnormally regulated in psoriatic fibroblasts. These data indicate that STAT1 could be a potential new target for the therapy of the disease.

Key words:
psoriasis - STAT1- non-lesional skin

A pikkelysömör egy multifaktoriális, krónikus bőrbetegség, amelynek kialakulásában és fenntartásában mind a veleszületett, mind az adaptív immunitás szerepet játszik (1). A pikkelysömörös bőrben az epidermális keratinociták túlzott proliferációja és abnormális differenciációja figyelhető meg, mely megvastagodott epidermiszt, csökkent vagy hiányzó granuláris réteget eredményez. Emellett fokozottan infiltrálódó T-limfociták, neutrofilek és leukociták, emelkedett növekedési faktor, citokin és kemokin kifejeződés figyelhető meg pikkelysömörös tünetes bőrben a celluláris immunrendszer aberráns aktivációjának köszönhetően (2-4). A makroszkópicusan normális fenotípust mutató, tünetmentes pikkelysömörös bőr – saját és más kutatócsoportok eredményei szerint – különböző eltéréseket hordoz magában az egészségeshez képest (5, 6).

A kutatások szerint a pikkelysömör patogenezisében kulcsfontosságú szerepet töltenek be a JAK (Janus kináz)

- STAT (signal transducer and activator of transcription) jelátviteli útvonalak, amelyek transzkripciós faktorai abnormális expressziót és aktivációt mutatnak, ezzel hozzájárulnak a pikkelysömör gyulladós folyamatainak kialakulásához (7, 8). A különböző JAK-ok (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) eltérő STAT fehérjékkel tudnak kapcsolatba lépni. A STAT család 7 egymással nagyfokú homológiát mutató tagból áll (STAT 1, 2, 3, 4, 5a, 5b és 6), specifikus aktivitást mutatnak, így a funkciójuk széles skálája figyelhető meg a JAK-STAT jelátviteli útvonalakon keresztül (9, 10). Számos gént képesek aktiválni, míg másokat gátni, ezáltal hatással vannak olyan alapvető celluláris folyamatokra, mint a sejtproliferáció és -differenciáció, a sejttúlélés, az apoptózis, a migráció és az angiogenezis (9). Aktivációjuk és deaktivációjuk precízen irányított, néhány óra alatt lezajló folyamat (11).

A STAT1 aktiválódása az interferon (IFN) két különböző típusa, az IFN α és az IFN γ által valósul meg, ame-

Levelező szerző: Gubán Barbara
e-mail: gubanbarbi@gmail.com

lyek a JAK1, JAK2 vagy Tyk2 dimerizációját és autofoszforylációját okozzák (10, 12). A JAK-ok kialakult specifikus kötőhelyeihez kapcsolódó STAT1 molekulák foszforilálódnak, ezáltal aktiválódnak, és homo- vagy heterodimer formában a sejtmagba transzlokálódnak, ahol növelik számos, az immunfolyamatok szabályozásában részt vevő gén transzkripcióját, így több, mint 65 gén expressziója fokozódik, amely körülbelül a pikkelysömörben eltérő szinten expresszálandó gének 5%-át teszi ki (2, 13, 14). A STAT1 aktivációjához mind a Tyr(701), mind a Ser(727) aminosav foszforilációja szükséges. A Tyr701 foszforiláció elengedhetetlen a STAT1 dimerizációjához, míg a Ser(727) a DNS-kötő affinitásért és a sejtmagba történő transzlokációjáért, ily módon az aktivitás kialakulásáért felelős (15, 16).

Korábban *Hald és munkatársai* leírták az aktivált STAT1 kifejeződését pikkelysömörös tünetes bőrben (17). Kutatócsoportunk megállapította, hogy a STAT1 aktív állapotban van jelen az egészséges és a pikkelysömörös tünetes bőrben egyaránt, ellentétben a tünetmentes bőrrel, ahol jórészt inaktív formában található (18). Jelen vizsgálatok a pikkelysömörös bőr STAT1 aktiválásának részletesebb vizsgálatát célozták meg.

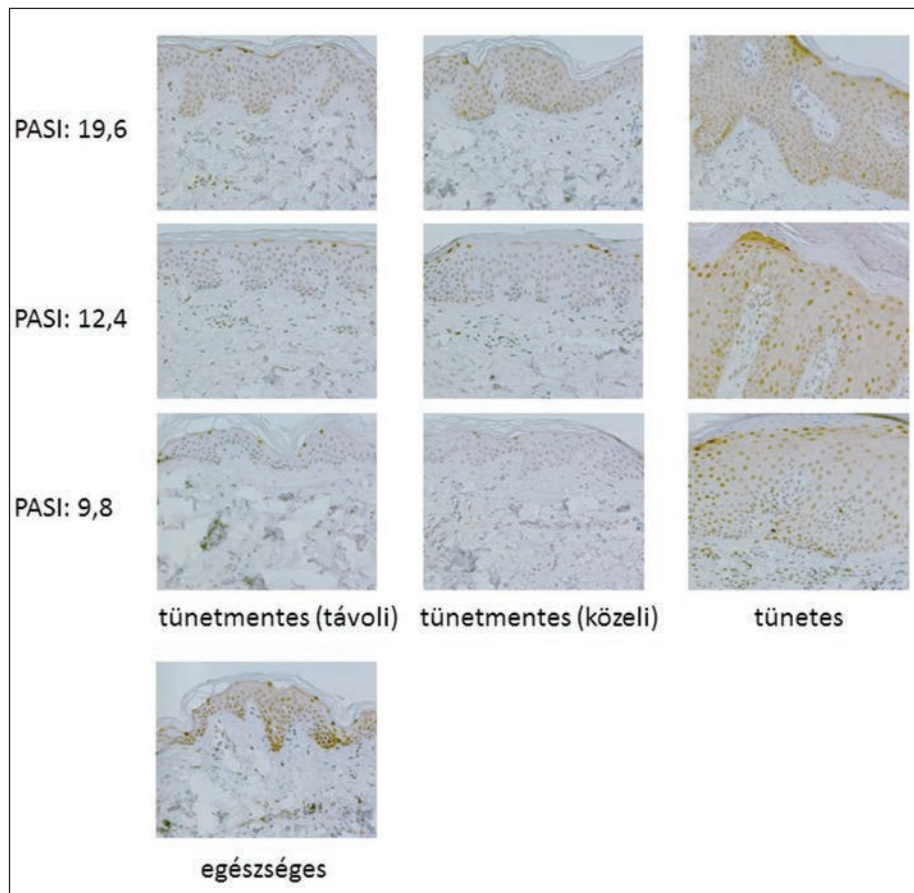
Anyagok és módszerek

Punch biopsziák

Három középsúlyos-súlyos plakk típusú pikkelysömörös beteget és három egészséges donort vontunk be a vizsgálatba a 18-60 éves korosztályból. A 6 mm-es punch biopsziák vétele kezelés nélküli időszakban történt, legalább 4 héttel a szisztémás vagy lokális kezelést követően. A PASI (psoriasis area and severity index) értékét minden betegnél bőrgyógyász határozta meg. A tünetmentes területekről közvetlenül a lézió mellől (tünetmentes közeli) és a plaktól 10 cm-re (tünetmentes távoli) vettünk mintákat. A szöveti minták gyűjtése eleget tett a Helsinki deklarációnak és a Népegészségügyi Szakigazgatási Szerv szabályainak (2799, 3517).

Immunhisztokémiai festés

A punch biopsziákat paraffinba ágyaztuk és szobahőmérsékleten tároltuk, majd 5 µm vastagságú metszeteket készítettünk. A metszeteket deparaffináltuk és leszálló alkoholsort alkalmazva rehidratáltuk a mintákat, ezt követően pH 6-os citrát pufferrel tártuk fel 95 °C-on 10 percig. A metszeteket 20 percig 0,1% H₂O₂-ot és 0,6% Na₃-ot (Sigma-Aldrich) tartalmazó PBS-sel, majd 30 percig kecske szérumot tartalmazó pufferrel (Invitrogen/ Thermo Fisher Scientific) blokkoltuk. Ezt követően pSTAT1 Ser(727) és pSTAT1 Tyr(701), (mindkettő 1:400 hígításban, Cell Signaling Technology)



1. ábra

Immunhisztokémiai festéssel vizsgálva a pSTAT1 Ser(727) formája nagyfokú aktivációt mutat tünetes bőrben, egészséges bőrben kisebb mértékben van jelen, míg tünetmentes bőrben szinte alig detektálható. A magas PASI-jú betegek tünetmentes bőre már tartalmaz aktivált STAT1-et, ellentétben az alacsony PASI-jú tünetmentes bőrrel (n=3)

elsődleges ellenanyagokkal egész éjszakán át 4°C-on inkubáltuk. A metszeteket PBS-ben mostuk, majd biotilált kecske anti-nyúl ellenanyaggal inkubáltuk szobahőmérsékleten 30 percig (1:300, DAKO An Agilent Technologies Company). Újabb PBS-es mosást követően streptavidin/biotin komplexszel (ABC kit, Enzo Life Sciences Inc.) inkubáltuk 20 percig. Negatív festési kontrollként elsődleges ellenanyag nélküli, csupán PBS-sel inkubált mintát használtunk. Az előhívást 3,3'-diaminobenzidin-nel (DAB) végeztük. A sejtmag és a citoplazma festése hematoxilin-eozinnal (Sigma-Aldrich) történt.

Eredmények

A paraffinos mintákon immunhisztokémiai festéssel vizsgált pSTAT1 Ser(727) forma kifejeződése mind az epidermiszben, mind a dermiszben megfigyelhető (1. ábra). A STAT1 aktivitása korrelál a PASI értékével; magas PASI esetén (pl. 19,6) a tünetes bőrben intenzívebb STAT1 kifejeződés tapasztalható, és ezeknél az eseteknél a tünetmentes bőr is kismértékű STAT1 aktivitást mutat, míg alacsony PASI-val bíró betegek (pl. 9,8) esetében ez nem volt megfigyelhető. Tünetmentes bőrben a pSTAT1 Ser(727) forma kifejeződése és a betegek PASI értéke párhuzamos csökkenést mutat. A pSTAT1 Tyr(701) formájának aktivációja nagyon gyorsan lezajlik, ezért csak magas PASI-jú betegek mintáin figyelhető meg, ahol

		pSTAT1 (Ser 727)						pSTAT1 (Tyr701)					
		TM (távoli)		TM (közele)		T		TM (távoli)		TM (közele)		T	
BETEG	PASI	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D
1	19,6	+	+	+	-	+	+	-	-	+/-	+/-	-	-
2	12,4	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	-	-	-	-	-	-
3	9,8	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-

I. táblázat

A táblázat a pSTAT1 Ser(727) és a pSTAT1 Tyr(701) formák aktivációját mutatja tünetmentes és tünetes bőr epidermiszében és dermiszében, hozzárendelve a 3 vizsgált pikkelysömörös beteg PASI értékeit. TM: tünetmentes, T: tünetes, E: epidermisz, D: dermisz; +: erős pozitivitás, +/-: gyenge pozitivitás, -: negatív

mindkét foszforilációs forma aktivációja jóval intenzívebb (I. táblázat). Összehasonlítva a tünetmentes lézióhoz közeli és attól távoli területekről vett punch biopsziák pSTAT1 formáinak kifejeződését, megfigyelhető, hogy a STAT1 aktivitása független a lézióktól való távolságtól (n=3) (I. ábra). Az ábrán az is látható, hogy a STAT1 aktiváció legerősebben a pikkelysömörös tünetes bőrben mutatható ki. Bár a tünetmentes bőrben a STAT1 jórészt inaktív, aktivációja magas PASI érték esetén már az egészséges bőrben tapasztalható hasonló mértéket mutat.

Megbeszélés

Jelenleg a legtöbb kutatás pikkelysömörben a JAK-STAT jelátviteli útvonal köré csoportosul. A STAT család tagjai többféle funkciót töltenek be a veleszületett immunitásban. A STAT1 az IFN, az IL-27, az IL-35 és a TLR közvetített jelátvitelen keresztül aktiválódik (19). Számos tanulmány beszámol az IFN γ jelátvitel fontosságáról a pikkelysömör patomechanizmusában (20). A STAT1 számos gén transzkripció aktivációját okozza, míg más gének expresszióját antagonistá módon befolyásolja, így kialakítva egy komplex szignál választ (21). Pikkelysömörös keratinocitákban a STAT1, az IRF1 (interferon regulated factor 1) és a SOCS1 (az IFN γ szignaling negatív regulátora) transzkripció faktorok aberráns regulációja kontrollálatlan növekedéshez és differenciációhoz vezethet (7, 22).

Kutatócsoportunk korábbi eredményei azt mutatták, hogy az egészséges egyének bőrből származó tenyésztett fibroblasztokban az aktivált STAT1 szükséges a fibronectin (FN1) és az onkofötális fibronectin (EDA⁺FN) termelés gátlásához, és a STAT1 gátlása fokozott FN1 és EDA⁺FN kifejeződést eredményez normál humán fibroblasztokban. Pikkelysömörös fibroblasztokban ezzel ellentétben nem figyelhető meg az aktivált STAT1 FN1 és EDA⁺FN kifejeződést gátló funkciója (18). Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a pikkelysömörös bőrben leírt fokozott FN és EDA⁺FN kifejeződés (6, 23) hátterében részben a STAT1 abnormális funkciója állhat. Az aktivált STAT1 kifejeződése a normál bőrben arra utal, hogy a szövet homeosztatisz állapotának fenntartásában a STAT1 aktiváció szerepet játszik. Az a tény, hogy a tünetmentes bőrben a STAT1 jórészt inaktivált állapotban van jelen, szintén a STAT1 aberráns működésére utal a betegségben.

A JAK-STAT jelátviteli útvonal proinflammatorikus folyamatainak gátlása kulcsfontosságú lehet az immunmediált bőrbetegségek patogenezisében. Három fázisú klinikai vizsgálatok folynak kis molekulájú JAK gátlók (tofacitinib, ruxolitinib) potenciális terápiaként való hatékony és biztonságos alkalmazhatóságának megítélésére a pikkelysömör kezelésében. Az I. és II. fázis tanulmányok eredményei dóziszfüggő javulást mutattak a pikkelysömörös léziók súlyosságának mértékében a placebo csoporthoz viszonyítva. Számos STAT inhibitorról beszámoltak az irodalomban (24), azonban STAT1 gátlót még csak állatmodellekben használtak. Wagner és munkatársai hapten-indukálta kontakt hiperszenzitivitást gátoltak STAT1 decoy oligodeoxynukleotidot (dODN) tartalmazó krémmel (25).

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a STAT1 molekula kulcsfontosságú lehet a pikkelysömörre való hajlam kialakításában. A pathomechanizmusban betöltött szerepének pontos felderítése további vizsgálatokat kíván.

A munka elvégzéséhez az OTKA K83277, K105985, K111885, NK105369, PD116992, TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1/2012-0001 és A2-SZGYA-FOK-13-0001 pályázatok nyújtottak segítséget.

IRODALOM

- Bos J. D., de Rie M. A., Teunissen M. B. et al.: Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br. J Dermatol. (2005) 152, 1098-1107.
- Krueger J. G., Bowcock A.: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheumat Dis (2005) 64 Suppl 2, ii30-36.
- Lowes M. A., Bowcock A. M., Krueger J. G.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature (2007) 445, 866-873.
- Nogralis K. E., Davidovici B., Krueger J. G.: New insights in the immunologic basis of psoriasis. Seminars in cutaneous medicine and surgery (2010) 29, 3-9.
- Pellegrini G., De Luca M., Orecchia G. et al.: Expression, topography, and function of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin. J Clin Invest (1992) 89,1783-1795.
- Bata-Csorgo Z., Cooper K. D., Ting K. M. et al.: Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. J Clin Invest (1998) 101, 1509-1518.
- McKenzie R. C., Sabin E.: Aberrant signalling and transcription factor activation as an explanation for the defective growth control and differentiation of keratinocytes in psoriasis: a hypothesis. Exp Dermatol (2003) 12, 337-345.

8. van der Fits L., van der Wel L. I., Laman J. D. et al.: In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* (2004) *122*, 51-60.
9. Rawlings J. S., Rosler K. M., Harrison D. A.: The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* (2004) *117*, 1281-1283.
10. Darnell J. E. Jr.: STATs and gene regulation. *Science* (1997) *277*, 1630-1635.
11. Furqan M., Mukhi N., Lee B. et al.: Dysregulation of JAK-STAT pathway in hematological malignancies and JAK inhibitors for clinical application. *Biomark Res* (2013) *1*, 5.
12. Igarashi K., Garotta G., Ozmen L. et al.: Interferon-gamma induces tyrosine phosphorylation of interferon-gamma receptor and regulated association of protein tyrosine kinases, Jak1 and Jak2, with its receptor. *J Biol Chem* (1994) *269*, 14333-14336.
13. Ghoreschi K., Lawrence A., O'Shea J. J.: Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* (2009) *228*, 273-287.
14. Shuai K., Liu B.: Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* (2003) *3*, 900-911.
15. Decker T., Kovarik P.: Serine phosphorylation of STATs. *Oncogene* (2000) *19*, 2628-2637.
16. Uddin S., Sassano A., Deb D. K. et al.: Protein kinase C-delta (PKC-delta) is activated by type I interferons and mediates phosphorylation of Stat1 on serine 727. *J Biol Chem* (2002) *277*, 14408-14416.
17. Hald A., Andres R. M., Salskov-Iversen M. L.: STAT1 expression and activation is increased in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. (2013) *168*, 302-310.
18. Guban B., Vas K., Balog Z. et al.: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. *Br J Dermatol* 2015 Oct 15. doi: 10.1111/bjd.14219. [Epub ahead of print].
19. Luu K., Greenhill C. J., Majoros A. et al.: STAT1 plays a role in TLR signal transduction and inflammatory responses. *Immunol Cell Biol* (2014) *92*, 761-769.
20. Albanesi C., Scarponi C., Giustizieri M. L. et al.: Keratinocytes in inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2005) *4*, 329-334.
21. Ramana C. V., Chatterjee-Kishore M., Nguyen H. et al.: Complex roles of Stat1 in regulating gene expression. *Oncogene* (2000) *19*, 2619-2627.
22. Madonna S., Scarponi C., Sestito R. et al.: The IFN-gamma-dependent suppressor of cytokine signaling 1 promoter activity is positively regulated by IFN regulatory factor-1 and Sp1 but repressed by growth factor independence-1b and Krüppel-like factor-4, and it is dysregulated in psoriatic keratinocytes. *J Immunol* (2010) *185*, 2467-2481.
23. Ting K. M., Rothaupt D., McCormick T. S. et al.: Overexpression of the oncofetal Fn variant containing the EDA splice-in segment in the dermal-epidermal junction of psoriatic uninvolved skin. *J Invest Dermatol* (2000) *114*, 706-711.
24. Nelson E. A., Sharma S. V., Settleman J. et al.: A chemical biology approach to developing STAT inhibitors: molecular strategies for accelerating clinical translation. *Oncotarget* (2011) *2*, 518-524.
25. Wagner A. H., Wittjen I., Stojanovic T. et al.: Signal transducer and activator of transcription 1 decoy oligodeoxynucleotide suppression of contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* (2008) *121*, 158-165 e5.

Érkezett: 2016. 01. 11.

Közlésre elfogadva: 2016. 01. 18.

Hazai Hírek

Az MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport 2015. évi ülését a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlésén november 28-án tartotta meg.

Az MDT 88. Tudományos Ülésén önálló szekcióban elhangzott előadások: a fogászati kontakt allergének tesztelési lehetőségeiről (dr. Baló Mátyás), az állati szőrök okozta kontakt szenzibilizációk diagnosztikus nehézségéről, klinikumáról (dr. Nagy Gabriella), a hajfestékek okozta igen erős, hospitalizációs kezelésre szoruló kontakt szenzibilizációról (dr. Koller Ágnes Hanna), az MI és a Katon CG szenzibilizáció aktuális adatairól (dr. Pónyai Györgyi), a higany allergia jelenleg is tapasztalható gyakorlati jelentőségéről (dr. Fábos Beáta) szóltak.

A kontakt szenzibilizáció tesztelésének értékelési idejére vonatkozó (hazánkban 2007-től alkalmazott) metodikai előírásairól önálló előadás hangzott el, hivatkozva az ezzel megegyező 2015 novemberében megjelent európai guideline előírásaira, kiemelve a 7., alkalmanként a 10 napig javasolt tesztreakció követést. Az előadó részletezte az epicutan próbák okozta – elenyészőnek mondható – mellékhatások lehetőségeit, ezek megelőzésében hangsúlyozta a standard metodika és standard tesztanyagok előnyeit (dr. Temesvári Erzsébet).

A szekció ülést követően a Munkacsoport az elmúlt év multicentrikus vizsgálatát beszélte meg, melynek során a hazai epicutan sorba bevezetett methilizotiazolin (MI) tesztelés eredményeit értékelte.

A Munkacsoport felhívta a figyelmet a 2007-től alkalmazott hazai tesztelési metodikának megfelelő európai guideline (Contact Dermatitis 2015. 73,195) epicutan teszt értékelés kritériumára, mely szerint a bőrtesztek értékelése 20-60 perc, 48 óra, 72 vagy 96 óra és a 7. nap. Hangsúlyozta az egységes tesztelési metodika jelentőségét a kiadott teszteredmények – alkalmanként szükséges – szakvéleményezésében.

A Munkacsoport a Magyar Sor antigénjeit – melyek jelenleg európai guidelinenek megfelelnek – nem bővítette.

Budapest, 2015. november 30.

Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
egyetemi tanár, a Munkacsoport vezetője

Pityriasis rubra pilaris

Pityriasis rubra pilaris

GÓDOR FERENC DR., HÁRSING JUDIT DR., WIKONKÁL NORBERT DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A pityriasis rubra pilaris egy ritka, ismeretlen eredetű, krónikus papulosquamosus bőrbetegség. Jellemzően felnőttkorban jelentkezik, de gyermekkori formája is ismert. Jellemzősége a follicularis hyperkeratosis, a tünetmentes bőrszigeteket magába foglaló, hámló, narancsvörös, viszkető dermatitis, amely erythrodermáig súlyosbodhat. Etiológiája mindmáig nem pontosan tisztázott. Háttérben A-vitamin hiány, felső légúti betegség, HIV fertőzés szerepét feltételezik, ugyanakkor familiáris esetek is előfordulnak. Ritka előfordulása miatt gyakran fel nem ismert kórkép. A kezelés elsődleges vonalát a szisztémás retinoidok képezik, ezek közül is elsősorban az acitretin, de rendszeresen találkozunk erre nem reagáló esetekkel is.

A szerzők egy 59 éves beteg esetét ismertetik, akinél felső légúti betegséggel egy időben, típusos tünetekkel pityriasis rubra pilaris jelentkezett. A diagnózisnak megfelelően a beteg acitretin kezelést kapott szerény terápiás effektussal, majd methotrexate kezelésben részesült, mely mellett tünetei regressziót mutattak.

Kulcsszavak:
pityriasis rubra pilaris - erythroderma -
acitretin - methotrexate

SUMMARY

Pityriasis rubra pilaris is a rare, chronic, idiopathic papulosquamous skin disorder. It occurs commonly in adults however childhood forms are also known. It is characterized by follicular hyperkeratosis, typically orange-colored itching patches with islands of normal skin, progressing into erythroderma. The etiology of pityriasis rubra pilaris is not known. Several cases have been reported with A-hypovitaminosis, upper respiratory tract and HIV infection. Occasional familiar cases have been reported. Due its rare occurrence, it is frequently misdiagnosed. The primary treatment includes systemic retinoids, especially acitretin however treatment failure is common.

The authors report a case of a 59-year-old patient, who was diagnosed with pityriasis rubra pilaris and upper respiratory tract infection. He was treated with systemic acitretin with modest response an impressive clearing was shown with the use of methotrexate.

Key words:
pityriasis rubra pilaris - erythroderma -
acitretin - methotrexate

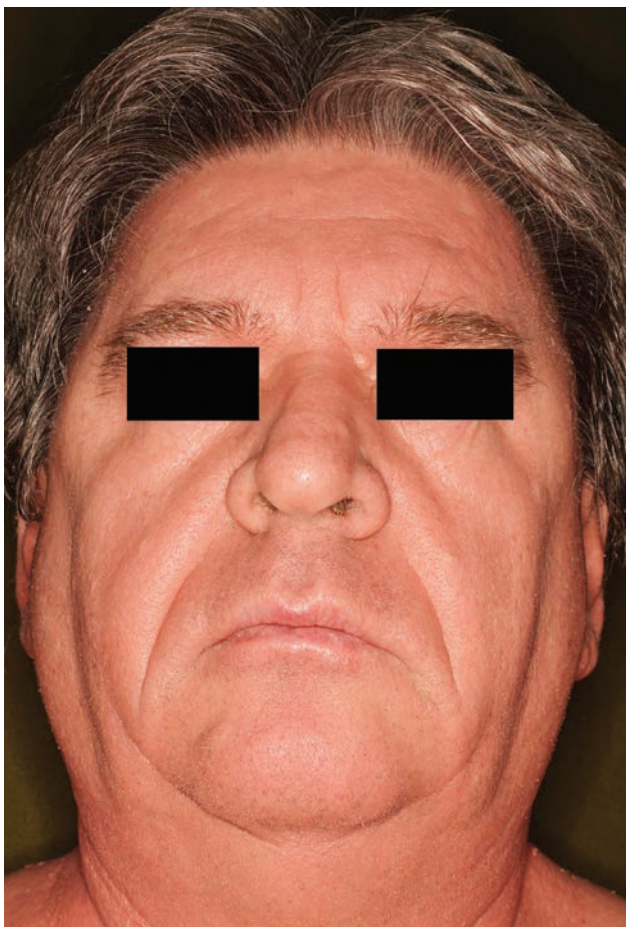
Esetismertetés

Az 59 éves férfibeteg anamnézisében tonsillectomia és gyógyszeresen kezelt hypertonia szerepel. Emellett a mellkasról cc. basocellulare excisioja történt egy alkalommal. Két hónapja fennálló viszkető bőrtünetekkel jelentkezett ambulanciánkon. Először a hajas fejbőrön, majd a törzsön, végül a karjain és combjain észlelte hámló kiütéseit. Elmondása szerint a hospitalizációja előtti héten felső légúti infekció miatt clarithromycin antibiotikum terápiaiban részesült.

Felvételekor kifejezetten a hajas fejbőrön, az arcon, a törzsön, a felső végtagokon és elszórtan a combokon 1-2 cm átmérőjű, mérsékelten infiltrált, hámló, erythrodermává konfluáló, narancssárga színű plakkokat láttunk (1., 2. ábra). Helyenként szigetszerűen

0,5-2 cm-es tünetmentes területek voltak megfigyelhetőek (3. ábra). A tenyereken mérsékelt hyperkeratosis észleltünk körömtünetek nélkül (4., 5. ábra), a talpakon diffúz, sárgás keratoderma volt látható (6. ábra). Tekintettel az erythrodermába hajló, kiterjedt bőrtünetekre bőrbiopsiát végeztünk. A szövettani vizsgálata szabályosan rétegzett, megtartott stratum granulosummal bíró hámmal fedett bőrrészletet, a felszínen focalis parakeratosis, a dermisben csekély értágulatot és enyhe kerek sejtes beszűrődést mutatott (7. ábra). A DIF vizsgálat C3 és IgA pozitív vaszkuláris érintettségét írt le. Az anamnézis, a klinikai kép és a szövettani lelet együttesen az eredetileg felvetett pityriasis rubra pilaris diagnózisát támasztotta alá.

Laboratóriumi vizsgálatok során kisfokban gyorsult süllyedés, emelkedett fehérvérsejt szám és CRP szint mellett jelentősen emel-



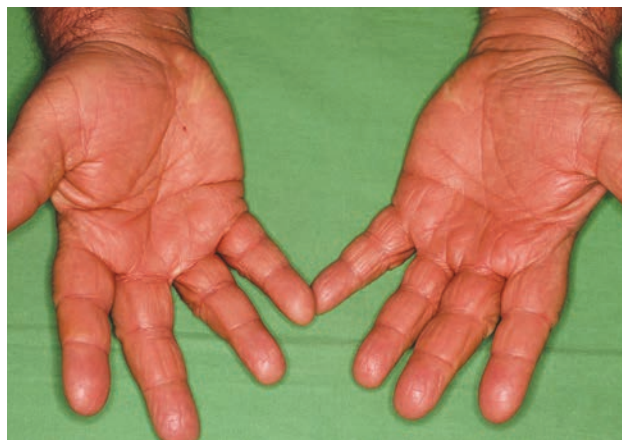
1. ábra
Mérsékelt infiltrált erythema
az arcon



2. ábra
Erythrodermává konfluáló, narancssárga színű,
hámló plakkok



3. ábra
Szigetszerűen elhelyezkedő tünetmentes területek



4. ábra
Mérsékelt hyperkeratosis a tenyereken

kedett triglicerid- és húgysavszint, továbbá a hasi, kismedencei UH vizsgálaton steatosis hepatis, pancreatopathia igazolódott, amelyeket a kifejezett obesitas magyarázott.

A klinikai ápolása alatt neoplasiára utaló eltérés nem volt igazolható, mellkasröntgen, tumormarker és széket Weber vizsgálat negatív eredményt adott. Mellékkeletként az immunszelológia ANCA és atípikus ANCA pozitivitást mutatott.

A beteg 2x25 mg dózisban orális acitretin és 1x25 mg dózisban chloropyramine kezelésben részesült lokális emolliens kezelés mellett. A bevezetett zsírszegény diéta mellett kontroll laborletében a

trigliceridszint csökkenő értéket mutatott. 10 napos hospitalizációt követően a beteget javuló bőrtünetekkel, jó általános állapotban otthonába bocsátottuk. Ambulanter az acitretin kezelést alternáló 25-50 mg dózissra csökkentettük, továbbá az emelkedett lipidszintek miatt fibrát kezelést állítottunk be. Négy hónap kezelést követően továbbra is észleltünk bőrtüneteket, ezért a kezelést módosítottuk, az acitretin kezelést felfüggesztettük. Heti 10 mg, majd heti 15 mg methotrexate kezelést állítottunk be lokális calcipotriol/betamethasone terápia mellett, és nyolc hónapos kezelést követően a bőrtünetek teljesen regrediáltak.



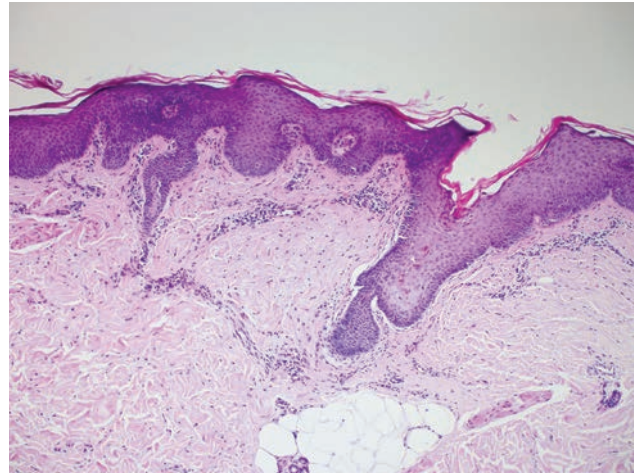
5. ábra
Körömtünetek hiánya



6. ábra
Keratoderma a talpakon

Megbeszélés

A pityriasis rubra pilaris, mint önálló klinikai entitást először *Claudius Tarral* írta le 1928-ban, majd *Alphonse Devergie* 1935-ben. Ritka betegség, incidenciája 1:5000 és 1:50 000 közé tehető, mindkét nem hasonló mértékben érintett (1, 2). A betegség időbeni megjelenése alapján gyermekkori és felnőttkori formák különíthetők el, melyek csúcsa az első és az ötödik évtizedben jelentkezik. Etiológiája és patogenezise nem tisztázott. Háttérben számos ok felvetődik, mint felső légúti *Streptococcus* fertőzés, amely a szuperantigének szerepére utalhat (3, 4), malignus tumor (5), A-hypovitaminosis, esetleg hypothyreosis. A pajzsmirigy hormon elégtelenség esetén a karo-



7. ábra

Focalis parakeratosis, megtartott str. granulosum, a dermisben kisfokú értágulat és enyhe, kerek sejtes beszűrődés

tin A-vitaminná alakulása gátolt, ami felelős lehet a bőrtünetek kialakulásáért (6).

Leírtak családi halmozódást is, különösen a gyermekkori formákban, egyes esetekben autoszómális domináns öröklésmenettel, de a legtöbb eset sporadikus (7). Habár a kórképet megfigyelték HIV fertőzött betegek körében, az nem mutat összefüggést az immunszuppresszió fokával, a betegség inkább az epidermisben észlelhető keratinizációs zavarral magyarázható (8).

A klinikai lefolyás és tünetek alapján öt csoportját különböztetjük el: a felnőttkori típus klasszikus és atípusos formáját, a juvenilis típus klasszikus, körülírt és atípusos formáját (9, 10). Hatodik típusának a HIV-asszociált variáns tartják (8).

A diagnózis a tünetek kezdetén sokszor nehéz. A diagnosztikában segít a jellegzetes perifollicularis elrendeződésű, erythemás, hyperkeratotikus papulák megléte, amelyek a törzsön caudal felé terjednek, további támpont a plakkokká összeolvadó tünetek narancsvörös színe és az érintett bőrtünetek között élesen elhatárolódó, tünetmentes bőrterületek. Hónapok alatt a progresszió erythrodermáig súlyosbodhat. A körömlemez megvastagodása, subunguális hyperkeratosis, a körömlemez elszíneződése szintén jellemző, azonban a psoriasisban észlelhető olajcsepp tünet és Beau-pontok nem észlelhetők.

A szövettani vizsgálat a diagnosztikában segíthet, de kiemelendő, hogy a diagnózis döntően nem a szövettanra épül. A szövettani képre a follicularis hyperkeratosis, a vertikális és horizontális irányultságú para- és ortokeratosis, az erek körüli mérsékelt fokú, kerek sejtes beszűrődés, a stratum granulosum megtartottsága és az enyhén tárgult, kanyargós kapillárisok a jellemzők (11).

Jellegzetes a pityriasis rubra pilaris viszonylagos terápia rezisztenciája. A kezelés elsődleges vonalát a szisztémás retinoidok képezik, ezek közül is elsősorban az acitretin, 0,5 mg/ttkg/nap dózisban (11, 12). Szóba jöhet isotretinoin 1 mg/ttkg/nap, de beszámoltak nagy dóziséval, 2 mg/ttkg/nap

alkalmazásáról (13) és alitretinoin 30 mg/nap hatékonyságáról is (14, 15). A remisszió 14-16 hét kezelés után várható, ezért eredménytelenség esetén a terápiát 3 hónap múlva javasolt módosítani (13).

Egyes esetekben methotrexate 7,5-15 mg/hét, PUVA kezelés hatásos lehet. Az immunszuppresszív szerek általában hatástalanok, de terápiarezisztens esetben megkísérelhető ciklosporin adása 300 mg/nap dózisban (16, 17). A szisztémás kortikoszteroid kezelés a mellékhatások miatt inkább nem javasolt. A nagy dóziszú A-vitamin (18) vagy stanazolol (19) terápia szintén kis hatékonyságú.

A kezelésre nem reagáló esetekben TNF-alfa gátló adalimumab, infliximab, etanercept adása megkísérelhető, mely 4 hetes kezelést követően tünetmentességet eredményezhet (20, 21, 22, 23, 24, 26). IL-12/23 gátló monoklonális ellenanyag ustekinumab 45 mg dózisban szintén hatásos lehet (25).

A lokális kezelésként az irritáló faktorok kiiktatása, a hámlasztó és emolliens kezelés javasolható, de egyes esetekben D3-vitamin-származék calcipotriol, esetleg kortikoszteroidok alkalmazása is szóba jön, amellyel a szisztémás gyógyszerek dózisa csökkenthető.

IRODALOM

1. *Gelmetti C., Schiuma A. A., Cerri D. és mtsai.*: Pityriasis rubra pilaris in childhood: a long-term study of 29 cases. *Pediatr Dermatol.* (1986) 3(6), 446-451.
2. *Artik S., Kuhn A., Neumann N. J. és mtsai.*: Pityriasis rubra pilaris. *Hautarzt.* (2004) 55(10), 980-3. [Article in German]
3. *Martin K. L., Holland K. E., Lyon V. és mtsai.*: An unusual cluster of circumscribed juvenile pityriasis rubra pilaris cases. *Pediatr Dermatol.* (2014) 31(2), 138-145.
4. *Möhrenschlager M., Abeck D.*: Further clinical evidence for involvement of bacterial superantigens in juvenile pityriasis rubra pilaris (PRP): report of two new cases. *Pediatr Dermatol.* (2002) 19(6), 569.
5. *Remedios I. M., Jensen J. D., Beckum K. és mtsai.*: Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris as the presenting manifestation of metastatic squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol.* (2014) 13(5), 610-612.
6. *Franzotti A. M., Avelar J. C., Cardoso T. A. és mtsai.*: Pityriasis Rubra Pilar and hypothyroidism. *An Bras Dermatol.* (2014) 89(3), 497-500.
7. *Fuchs-Telem D., Sarig O., van Steensel M. A. és mtsai.*: Familial Pityriasis Rubra Pilaris Is Caused by Mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* (2012) 91(1), 163-170.
8. *Miralles E. S., Núñez M., De Las Heras M. E. és mtsai.*: Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol.* (1995) 133(6), 990-993.
9. *Griffiths W. A.*: Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* (1980) 5(1), 105-112.
10. *Griffiths W. A.*: Pityriasis rubra pilaris: the problem of its classification. *J Am Acad Dermatol.* (1992) 26(1), 140-142.
11. *Marrouche N., Kurban M., Kibbi A. G. és mtsai.*: Pityriasis rubra pilaris: clinicopathological study of 32 cases from Lebanon. *Int J Dermatol.* (2014) 53(4), 434-439.
12. *Chung P. K., Vergunst C. E., van der Kuip M.*: A girl with desquamation of hands and feet. *Ned Tijdschr Geneesk.* (2014) 158, A7327. Dutch.
13. *Marrouche N., Kurban M., Kibbi A. G. és mtsai.*: Pityriasis rubra pilaris: clinicopathological study of 32 cases from Lebanon. *Int J Dermatol.* (2014) 53(4), 434-439.
14. *Amann P. M., Susic M., Glüder F. és mtsai.*: Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is Effective Against Pityriasis Rubra Pilaris: A Retrospective Clinical Study. *Acta Derm Venereol.* (2014) Jul 4. doi: 10.2340/00015555-1928.
15. *Schmitt L., Inhoff O., Dippel E.*: Oral Alitretinoin for the Treatment of Recalcitrant Pityriasis Rubra Pilaris Case Rep *Dermatol.* (2011) 3(1), 85-88.
16. *Iraji F., Siadat A. H.*: Pityriasis rubra pilaris following exposure to dolomite. *J Res Med Sci.* (2013) 18(7), 621-622.
17. *Wetzig T., Sticherling M.*: Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with ciclosporin. *Br J Dermatol.* (2003) 149(1), 202-203.
18. *Koga M., Koga K., Nakayama J.*: A Pediatric Case of Pityriasis Rubra Pilaris Successfully Treated with Low-Dose Vitamin A. *Case Rep Dermatol.* (2012) 4(2), 170-173.
19. *Chan H., Liu F. T., Naguwa S.*: A Review of Pityriasis Rubra Pilaris and Rheumatologic Associations. *Clin Dev Immunol.* (2004) 11(1), 57-60.
20. *Bravo E. A., Carrion L., Paucar S. M. és mtsai.*: Successful treatment of pityriasis rubra pilaris with adalimumab - case report. *Dermatol Online J.* (2014) 20(4), 22374.
21. *Ruzzetti M., Saraceno R., Carboni I. és mtsai.*: Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2008) 22(1), 117-118.
22. *Guedes R., Leite L.*: Therapeutic hotline. Treatment of pityriasis rubra pilaris with etanercept. *Dermatol Ther.* (2011) 24(2), 285-286.
23. *Sehgal V. N., Srivastava G., Verma P.*: Pityriasis rubra pilaris: evolution of challenges in promising treatment options. *Skinmed.* (2012) 10(1), 18-23.
24. *Lin J., Ziring D., Desai S. és mtsai.*: TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clin Immunol.* (2008) 126(1), 13-30.
25. *Di Stefani A., Galluzzo M., Talamonti M. és mtsai.*: Long-term ustekinumab treatment for refractory type I pityriasis rubra pilaris. *J Dermatol Case Rep.* (2013) 7(1), 5-9.
26. *Eastham A. B., Femia A. N., Qureshi A. és mtsai.*: Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents: a retrospective analysis from an academic medical center. *JAMA Dermatol.* (2014) 150(1), 92-94.

Érkezett: 2015. 10. 05.

Közlésre elfogadva: 2015. 10. 19.

A facialis oedemákról egy vena cava superior syndroma eset kapcsán

Facial edema: a case of Superior Vena Cava Syndrome

SZÁNTÓ HAJNALKA DR.¹, VÍZHÁNYÓ RITA DR.², DOBREAN NOÉMI DR.¹,
VERÉB KLÁRA DR.¹, OROJÁN IVÁN DR.¹

Bács-Kiskun Megyei Kórház Bőrgyógyászati Osztály¹, Onkológiai Osztály², Kecskemét,
Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

Allergiás megbetegedés vagy tumor? A klinikai kép lehet nagyon hasonló facialis oedema vagy Quincke oedema esetében. Az 53 éves férfi beteg 1,5 héttel tüneteinek megjelenése után került felvételre fokozódó szemhéj- és facialis oedema miatt. Az elvégzett képalakító vizsgálatok során tüneteinek háttérben jobb oldali centrális tüdőtumor, vena cava superior syndroma és jobb oldali vena cava superior brachiocephalica occlusio igazolódott. A vena cava superior occlusio megszüntetése, ballontágítás során létrejött recanalizációt követően palliatív irradiációban részesült, melyre klinikailag jelentősen javult. Az eset bemutatása kapcsán a facialis oedema, és Quincke oedema kivizsgálására, a differenciáldiagnosztikai szempontból fontos kórképekre szeretnénk felhívni a figyelmet.

Kulcsszavak:
vena cava superior syndroma - facialis oedema - angiooedema

SUMMARY

Facial edema can be induced by different of pathologic conditions, including allergic reaction and malignancies. To indentify the underlying cause is of great significance.

The authors describe the case of a 53-year-old patient with facial edema who was admitted to their Dermatology Clinic due to bilateral edema in the eye lids and face. Subsequent radiology tests confirmed right side central lung tumor, Superior Vena Cava Syndrome, and brachiocephalic occlusion to be in the background of his symptoms.

Key words:
Superior Vena Cava Syndrome - facial edema - angioedema

Sok esetben a különböző szakterületeken dolgozó orvosoknak más jut először eszükbe a facialis oedemáról, Quincke oedemáról, annak etiológiájáról. A bőrgyógyászok, allergológusok a háttérben először allergiás folyamatra, az onkológusok először vena cava superior (VCS) syndromára, tumorra, míg a szájsebészek inkább sérülésre vagy luxatióra gondolnak. Ha azonban a beteg akut életveszélyben van, nagyon fontos az oedema etiológiai hátterének minél előbbi differenciáldiagnosztikája (1). Esetünk kapcsán szeretnénk átnézni, mely kórképekre is kell gondolnunk angiooedema esetén, illetve mi hívhatja fel a figyelmet facialis oedema jelentkezésekor arra, hogy más, nem allergiás eredetű, de szintén akut életveszélyt jelentő kórképpel állunk szemben.

Esetismertetés

2013 novemberében észleltük bőrgyógyászati ambulanciánkon az 52 éves férfi beteget, akinek korábbi anamnézisében 2000 óta ismert

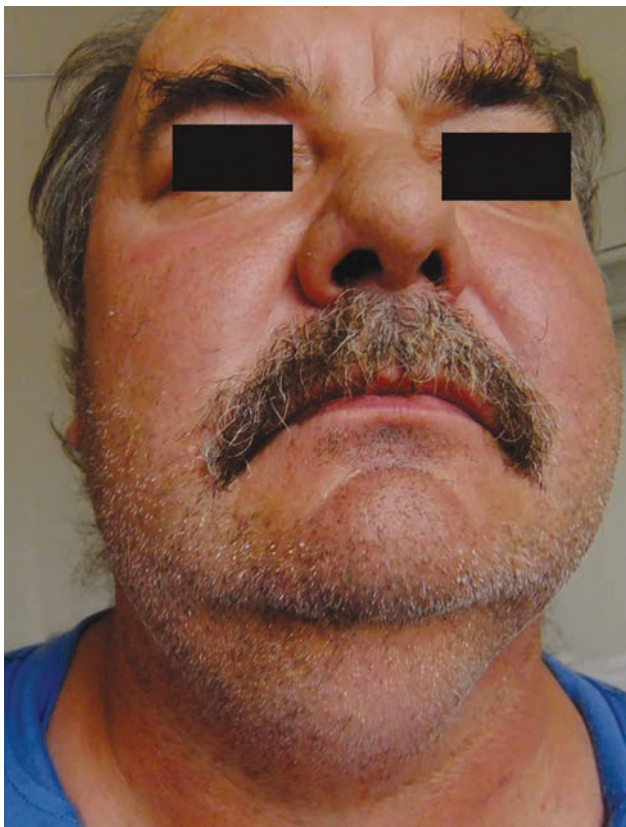
Levelező szerző: Dr. Szántó Hajnalka
e-mail: dr.hajnalka.szanto@gmail.com

hypercholesterinaemia, 2007-ben nyombélfekély, 2013. február óta II. típusú diabetes mellitus szerepelt.

Ismert gyógyszer-túlérzékenysége nem volt. Rendszeresen szedett gyógyszerei a Torvalipin (atorvasztatin), Meforal (metformin) és az Esomeprasole voltak.

Másfél hete kezdődő angiooedema miatt jelentkezett ambulanciánkon, mely reggelre fokozódott, estére csökkent. Emellett egy hónapja jelentkező száraz köhögéstről és reggeli szemkönnyezésről is beszámolt, de légszomja, szájnyálkahártya-, nyelv-, uvula oedemája nem volt (1. ábra). Vizsgálatakor általános rossz közérzetről számolt be, melyet bilaterális facialis, petyhüdt periorbitalis, valamint nyaki oedema kísért. Emellett a mellkas proximális részén teleangiectasiák voltak láthatóak (2. ábra).

Kivizsgálás miatt felvettük a bőrgyógyászati osztályra, ahol szigorú allergiás diéta mellett napi 2x Tavegyl (clemastin) infúziót kapott 3 napon keresztül. Laboratóriumi leletei közül kiemelendők: Na: 148 mmol/l, K: 3,3 mmol/l, GOT: 42 U/l, GPT: 68 U/l, egyéb eredményei negatívak voltak. A szájsebészetben elhanyagolt, góc pozitív fogazatot, ép nyálkahártyát írtak le, duzzanatot nem láttak, fülsorr-gégészeti vizsgálata negatív volt, a mellkasröntgenen jobb oldalon a hilus 10 cm hosszú és 3-4 cm széles éles szélű kiszélesedését írták le, mely felfelé a jugulumig ért, felette a mediastinum jobbra kissé kiszélesedett (3. ábra).



1. ábra
Bilateralis facialis oedema



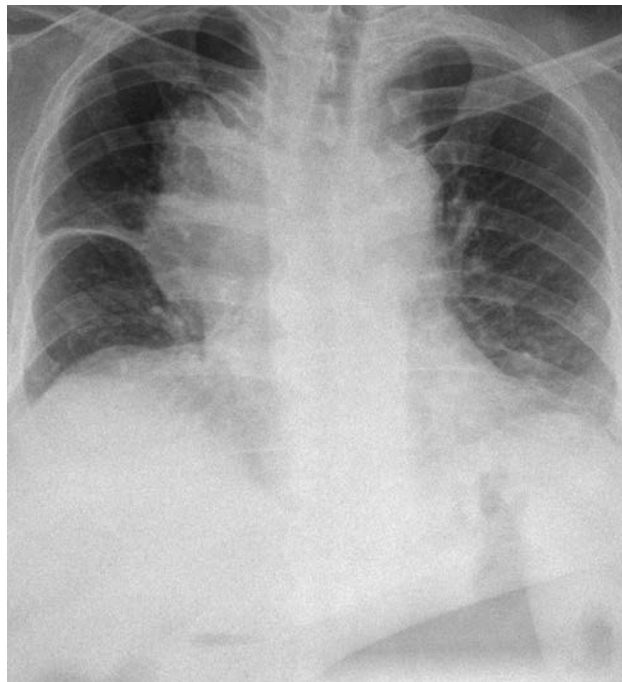
2. ábra
Teleangiectasia a mellkason

Az invazív kardiológián életmentő műtékként elvégezték a VCS és a vena brachiocephalica recanalizációt. A vena cava occlusiót dróttal passálták, majd ballon tágítást végeztek, melynek eredményeképpen 60%-os residuális szűkület maradt vissza. Így az ér átmérője 18 mm-es lett, de a pulmonalis embolia veszélye miatt további tágítást nem végeztek. A beteget LMWH terápiára állították.

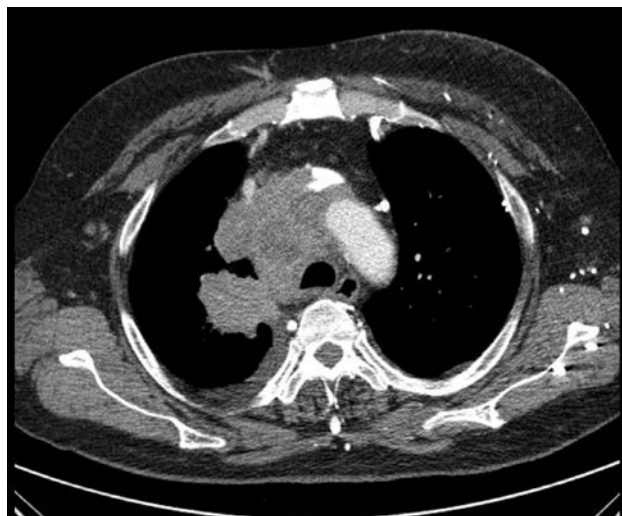
A mellkas CT során mindkét oldalon pleurális folyadékgyülemet, a jobb tüdőben centrálisan a felső mediastinumba is beterjedő tumort, a VCS-t csaknem teljesen elzáró, körülbelül 8 cm-es nyirokcsomó konglomerátumot, a jobb hilusban és a carina alatt néhány 1-2 cm-es nyirokcsomót és a jobb felső lebenyhörgő subtotalis stenosisát észlelték (4. ábra).

Ezek alapján a diagnózis jobb oldali centrális tüdőtumor és VCS syndroma volt.

További vizsgálatok történtek, melyek közül az angiographia a jobb VCS brachiocephalica átmenetben occlusiót írt le, valamint a VCS jobb pitvar határában intraluminalis masszát véleményezett – mely thrombus vagy tumor lehetett (5. ábra).



3. ábra
Mellkasröntgen



4. ábra
Mellkas CT

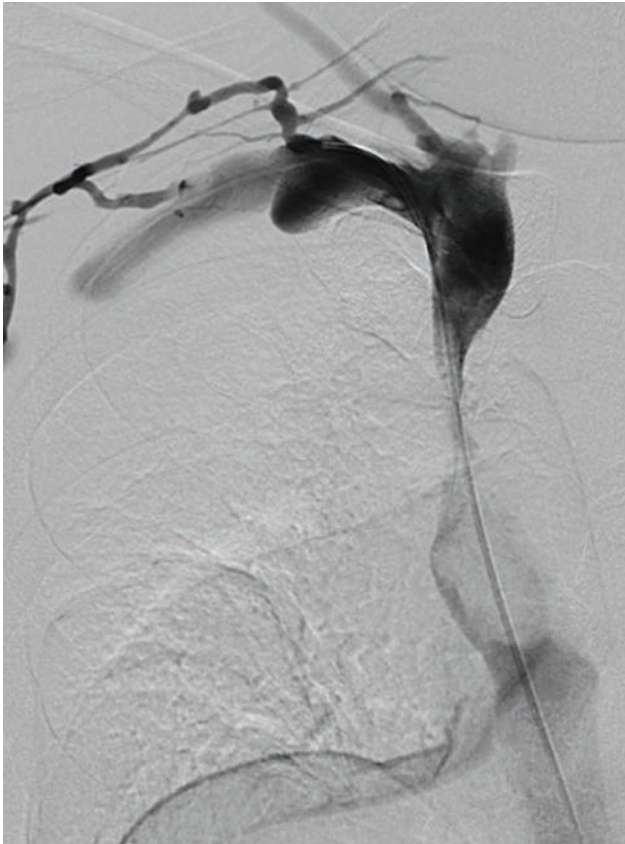
Ezt követően klinikailag stabilizálódott az állapota, majd az Onkoradiológiai Központba került kezelésre. Itt palliatív célú irradiációt kapott 30 Gy összdózisig.

A staging vizsgálatok során történt hasi ultrahang nephrolithiasist írt le, de metastasist nem igazolt.

Bronchoscopya során a tracheában, a bifurcatióban és a bal oldali tüdőfélben a vizsgálat eltérést nem igazolt, azonban a jobb felső lebenyt elválasztó carina kiszélesedését észlelték. Innen szövettani mintavétel történt negatív eredménnyel. Egyebekben a jobb oldalon is ép viszonyokat írtak le.

Mediastinoscopia során a trachea melletti nyirokcsomóból biopsia történt, melynek eredménye differenciálatlan kissejtes neuroendocrín carcinomát igazolt. Az onkoteam által javasolt terápia palliatív szisztémás kemoterápia volt. Hat ciklus CBP (carboplatin) + VEP (etoposid) és Sandostatin Lar (oktreotid) injectio – carcinoid syndroma miatt (kromogranin monitorizálás mellett) volt a javaslat.

A későbbi staging vizsgálatok során a mellkas CT jelentős regressziót mutatott, azonban a koponya CT, koponya MR soliter jobb agyféltekei metastasist igazolt.



5. ábra
Angiographia

Hasi és kismedence CT során a heparban írtak le multiplex göccs elváltozást, mely szintén metastasisnak bizonyult.

További kezelésként sugárterápiát kapott, koponya irradiációt 40 Gy osszdózisig, majd ismételt tüdő-onkoteam kemoterápiát folytatását javasolta.

A beteg a kezelésekre ellenére hepaticus metastasisok gyors progressziója miatt, mely a hepar parenchymas decompensációját okozta, 13 hónappal a bőrgyógyászati ambulancián történt jelentkezését követően exitált.

Összefoglalás

A vena cava superior syndroma (VCS) az ér elzáródása következtében alakul ki. Az obstructio oka lehet belső, intima sérülés, éren belüli elzáródás thrombogén folyamatok révén vagy a vénafalból kiinduló primer megbetegedések révén.

Az etiológia szerint 80%-ban malignus betegség, 20%-ban benignus betegség áll a háttérben. A vena cava occlusiója miatt létrejött, esetenként acut életveszélyt jelentő és azonnali beavatkozást igénylő kórkép. Az elzáródás történhet acut, subacut és chronicus formában.

Az obstructiót kívülről kompresszió vagy direkt ráterjedés útján térfoglaló folyamat okozhatja. Mediastinalis térfoglaló folyamatok, malignus tumorok (pulmonalis 75% vagy lymphomák, haematológiai tumorok), mediastinalis vagy substernalis struma, illetve ritkán egyéb benignus folyamat állhat a háttérben.

Jellemző tünetek:

- Oedema, cyanosis, tágult vénahálózat – a fej és felső végtag területén lévő pangás miatt nyak-, arc-, felső végtagi oedema alakul ki, mely fekvő helyzetben kifejezett, álló helyzetben csökken, emellett teleangiectasia, tágult vénák láthatóak a mellkason.
- Felső légúti tünetek – orrdugulás, orrvérzés, rekedtség, stridor, apnoe, dyspnoe, glottis oedema, larynx oedema léphet fel.
- Központi idegrendszeri tünetek lehetnek: fejfájás, szédülés, hányinger, nyelési nehézség, kettős látás, szikralátás, somnolentia, eszméletvesztés és akár coma is kialakulhat. Mivel lehajlaskor a beteg collabálhat, a diagnózis ismeretében figyelmeztetni kell, hogy guggoljon, ne hajoljon.

A tünetek súlyossága függ az alapbetegség előrehaladottságától, a folyamat progressziójától és a kialakuló col-

Osztály	Kategória	Becslés szerinti megoszlás (%)	Leírás
0	Tünetmentes	10	Tünetek nélkül, radiológiailag kimutatott vena cava superior obstructio
1	Enyhe	25	Fej- vagy nyaki oedema (vascular distention), bőr cyanotikus
2	Mérsékelt	50	Fej- vagy nyaki oedema, enyhe nyelészavar, köhögés, enyhe vagy mérsékelt fej-, állkapocs- vagy szemhéj mozgásképeség csökkenés, ocularis oedema okozta látászavar
3	Súlyos	10	Enyhe vagy mérsékelt cerebralis oedema (fejfájás, szédülés) vagy enyhe/mérsékelt gégeoedema vagy csökkentett cardiac reserve (lehajlás utáni eszméletvesztés)
4	Életveszélyes	5	Jelentős cerebralis oedema (zavartság, tudatvesztés), vagy jelentős gégeoedema (stidor), vagy jelentős keringészavar (kiváltó ok nélküli eszméletvesztés, alacsony vérnyomás, veseelégtelenség)
5	Végzetes	<1	Halál

1. táblázat

Javasolt osztályozási rendszer a VCS szindróma besorolásához (2)

lateralis keringés kompenzáló kapacitásától. Az 1. táblázatban a VCS súlyosságának megítélésére javasolt pontozási rendszert foglaltuk össze (2).

Megbeszélés

Igen fontos a VCS syndroma mielőbbi diagnosztizálása és etiológiájának felderítése, az életmentő terápia és a különböző elváltozások, tumorok specifikus kezelésének mielőbbi megkezdése. A VCS syndroma felismerésében mellkas CT, bronchosopia, mediastinoscopia, thoracosopia, Doppler ultrahang, angiographia, MRI, és PET-CT vizsgálatok jelentenek fontos diagnosztikus segítséget (3). A terápia elsődleges célja az akut életveszély elhárítása, oxigénadás, folyadékbevitel csökkentése, diuretikumok, szteroid, thromboliticus és antikoaguláns terápia alkalmazása. Szükség szerint – mint esetünkben is – invazív kardiológiai érsebészeti beavatkozás, az occlusio megszüntetése, stent beültetés, a recanalisatio elérése életmentő műtétként alkalmazható. Az etiológiai háttér ismeretében az alapbetegség kezelése, kemoterápia és sugárkezelés válhat szükségessé. Életet veszélyeztető tünetek esetén sürgős sugárkezelés is indikált lehet. A kezelés jó esetben kuratív, sok esetben palliatív (4, 5). A túlélést befolyásolja a kiváltó folyamat benignus vagy malignus volta, a betegség stádiuma az észleléskor, a beteg életkora, társbetegségei és a kezelés során fellépő szövődmények (6, 7, 8, 9).

A differenciáldiagnosztikai szempontból fontos angiooedema átmeneti oedema a laza kötőszövetes területeken. Oka vascularis permeabilitás fokozódás következtében létrejött subcutan, illetve submucosus interstitialis folyadék szaporulat. Ez lehet allergiás vagy nem allergiás eredetű. Az allergiás eredetű angiooedema IgE mediált, I. típusú, azonnali hyperszenzitivitási reakció következtében jön létre, gyakran jár urticariával és társulhat anaphylaxiával. Kiváltó okai lehetnek különböző ételek, rovarcsípés, latex, gyógyszerek (10). A nem allergiás eredetű angiooedemákhoz tartoznak a krónikus, recurráló angiooedema, a gyógyszerek okozta nem IgE mediált angiooedema, az eosinophiliával társult angiooedema és a C1 észteráz inhibitor deficiencia (HANO) (11). A gyógyszerek okozta nem IgE mediált angiooedemához tartoznak az ACE gátlók, az angiotensin receptor blokkolók, a röntgen kontrasztanyagok, Aspirin és a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) okozta angiooedemák (12). Az eosinophiliával társult angiooedemához sorolható a hypereosinophil syndroma, melynek tünetei legalább 6 hónapja fennállnak. Jellemző az 1500/μL-nél nagyobb eosinophil sejtszám és a cardialis, pulmonalis, neurológiai diszfunkció.

Az angiooedemát utánzó kórképek közé tartozik a vena cava superior syndroma, az arca lokalizálódó contact dermatitis, trauma, napégés okozta facialis oedema, infekciók okozta facialis oedemák, Grave's kór, macroglossia, orofacialis oedema, cheilitis glandularis, dermatomyositis, mandibula luxatio, Morbus Morbihan.

A fertőzések okozta facialis oedemák létrejöhetnek parasita infectiót követően, mint például a Dél-Amerikai

trypanosomiasis, Trichinosis, tropical filariasis által létrejött periorbitalis oedema. A bacterialis fertőzés során facialis cellulitis okozhatja a duzzanatot. Vírusinfekció során (például Parvovírus B19, Varicella-Zoster esetében) szintén észlelhetünk arcoedemát. Az autoimmun pajzsmirigy betegség, Grave's kór esetén, a periorbitalis duzzanat myxoedema mucin felhalmozódás miatt alakul ki. A macroglossia pedig legtöbbször szisztémás amyloidosishoz társul.

Az orofacialis oedemához sorolható a Melkersson-Rosenthal syndroma, melyre az ajak persistáló oedemája, granulomatosus infiltratio, fissurált nyelv, nervus facialis bénulás jellemző az orofacialis oedema mellett. Szintén ide sorolható a cheilitis granulomatosa, mely a háttérben álló Crohn betegségre, sarcoidosissra utalhat. Ebben az esetben nem észlelhető a fissurált nyelv, és facialis paralysis sem fordul elő.

A cheilitis glandularis az alsó ajak hypertrophiájával, a mucosalis nyálkahártyán vörös maculákkal, szűrő fájdalommal járó kórkép, melynek oka a secretoros kivezető nyílások gyulladása.

A Morbus Morbihan ritka kórkép, melyre jellemző a recurráló, majd persistáló szemhéj-, illetve centro-facialis oedema; a rosacea különálló entitásának vagy ritka, terápiareszisztens formájának tartják, specifikus labor és szövettani eltérés nélkül. Összefoglalva, számos kórképre jellemző az arcoedema, duzzanat, ami összetéveszthető az angiooedemával. Ha az oedema tartós, néhány napnál tovább tart, és nem reagál antihistaminra, szteroidra, egyéb – nem allergiás – etiológiára kell gondolni. A legtöbb esetben a körültekintő anamnesis, fizikális és laboratóriumi vizsgálatok, illetve az ezek alapján szükségessé váló egyéb képalkotó eljárások segíthetnek a differenciáldiagnosztikában. Sok esetben az időben észlelt kiváltó ok eliminációja életmentő lehet!

Köszönetnyilvánítás

Szerzők köszönetüket fejezik ki Prof. Dr. Bata-Csörgő Zsuzsannának és Gyimesi Andreának a közlemény elkészítéséhez nyújtott szakmai, illetve technikai segítségért.

IRODALOM

1. Weldon D.: Differential Diagnosis of Angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* (2006) 26, 603-613.
2. Yu J. B., Wilson L. D., Detterbeck F. C.: Superior vena cava syndrome – A Proposed Classification System and Algorith for Management. *J Thorac Oncol.* (2008) 3, 811-814.
3. Parish J. M., Marschke R. F. Jr., Dines D. E. és mtsai.: Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc.* (1981) 56, 407-413.
4. Cirino L. M. I., Coelho R. F., Rocha I. D. és mtsai.: Treatment of superior vena cava syndrome. *J Bras Pneumol* (2005) 31, 540-550.
5. Escalante C. P., Manzullo E., Weiss M.: Oncologic Emergencies and Paraneoplastic Syndromes. *Cancer Management* [Internet]. May 1, 2014. Available from: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/oncologic-emergencies-and-paraneoplastic-syndromes>
6. Nogueira C., Mincer F., Botstein C.: Long survival in patients with bronchogenic carcinoma, complicated by superior vena caval obstruction. *Chest.* (1979) 75, 325-329.

7. *Perez-Soler R., McLaughlin P., Velasquez W. S és mtsai.:* Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol.* (1984) 2, 260-266.
8. *Goodman R.:* Superior vena cava syndrome. Clinical management. *JAMA.* (1975) 231, 58-61.
9. *Ostler P. J., Clarke D. P., Watkinson A. F. és mtsai.:* Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol* (1997) 9, 83-89.
10. *Champion R. H., Roberts S. O. B., Carpenter R. G. és mtsai.:* Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* (1969) 81, 588-592.
11. *Agostoni A., Aygoren-Pursun E., Binkley K. E. és mtsai.:* Hereditary and acquired angioedema: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* (2004) 114, S51-131.
12. *Slater E. E., Merrill D. D., Guess H. A. és mtsai.:* Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* (1988) 260, 967-970.

Érkezett: 2015. 12. 01.

Közlésre elfogadva: 2015. 12. 30.

Dr. Klaus Wolff professzor úr 80. születésnapja az Osztrák Bőrgyógyászati Társaság 125. jubileumi kongresszusán

(Bécs, 2015. december 4-6.)

2015. december 4-6. között került megrendezésre az Osztrák Bőrgyógyászati Társaság (ÖGDV) 125. éves jubileumi kongresszusa Bécsben. A Társaság elnök asszonya, *Prof. Dr. Angelika Stary*, aki 2011 óta az MDT tiszteletbeli tagja, e két fontos alkalom kapcsán ünnepi konferenciát szervezett, melyre az MDT képviselőjében elmentem. Az első nap délutánján *Wolff professzor úr* születésnapjára köszöntése és a társaság születésnapjának ünneplése kapcsán az osztrák bőrgyógyászat jelenlegi kiválóságai tartottak előadásokat a műhelyeikben, klinikáikon folyó munkákról. A társaságot 125 évvel ezelőtt Kaposi Mór alapította, hangzott el *Stary professzor asszony* bevezetőjében. Minden előadásból kiderült a hagyomány ereje és *Wolff professzor* iskolateremtő munkájának elismerése. Az Egyesült Államokból érkezett *Steven Katz professzor úr* előadásában *Wolff professzor úr* amerikai kapcsolatairól, a közös munkákról beszélt. A délutáni előadásokat születésnap vacsora követte, itt volt mód arra, hogy *Wolff professzor úrnak* az MDT apró születésnap ajándékát átadjam. Professzor úr szoros baráti és szakmai kapcsolatban van magyar dermatológusokkal, az MDT tiszteletbeli tagja, a magyar dermatológiai képzésben nagyhatású tanácsadó, a „Fitzpatrick’s Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology” miatt mindannyian tanítómestereinknek tekinthetjük. A konferencia és a vacsora különleges meglepetése volt neves osztrák bőrgyógyász kollégák magas színvonalú komoly zenei programja.



Prof. Bata-Csörgő Zsuzsanna
az MDT elnöke

Talpi lokalizációjú Kaposi-sarcoma sikeres kezelése imikvimod krémmel

Successful treatment of plantar localized Kaposi's sarcoma with imiquimod cream

HUFNAGEL CSILLA DR.¹, VÁRSZEGI DALMA DR.¹, BALI OTTÍLIA DR.²,
GYULAI ROLLAND DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹,
Kanizsai Dorottya Kórház, Patológia, Nagykanizsa²

ÖSSZEFOGLALÁS

A Kaposi-sarcoma négy fő variánsa közül hazánkban a klasszikus forma fordul elő leggyakrabban. Lokalizált betegség esetén a helyi kezelés általában elégséges. A szerzők egy 74 éves férfi esetét ismertetik, akinél 2013-ban a bal lábfej plantaris felszínéről lencsényi, fájdalomtalan, livid csomó sebészi eltávolítása történt. A szövettani vizsgálat Kaposi-sarcomát igazolt. Néhány hét múlva a műtéti terület mellett recidíva jelentkezett, azonban a beteg a felajánlott további sebészi beavatkozástól elzárkózott. Tíz hónapos helyi imikvimod kezelést követően az elváltozás csaknem teljes regressziója következett be. Lokálisan alkalmazott imikvimod krém a sebészi kezelés alternatívája lehet kis kiterjedésű Kaposi-sarcoma esetén.

Kulcsszavak:

HHV-8 - Kaposi-sarcoma - helyi kezelés - imikvimod

SUMMARY

The most common form of Kaposi's sarcoma in Hungary is the classic form. In case of limited disease local treatment can be sufficient.

The authors present the case of a 74-year-old man, who developed a violaceous, small nodule on the plantar surface of the left foot. Surgical excision of the lesion was performed, and the histology confirmed the presence of Kaposi's sarcoma. A few weeks later recurrence occurred next to the surgical site. The patient refused any further surgical intervention. Ten months of treatment with topical imiquimod resulted in almost complete regression of the lesion. Neither local nor systemic side effects were observed. Topical imiquimod cream is a safe and effective therapeutic alternative for the treatment of localized classic Kaposi's sarcoma.

Key words:

HHV-8 - Kaposi's sarcoma - topical treatment - imiquimod

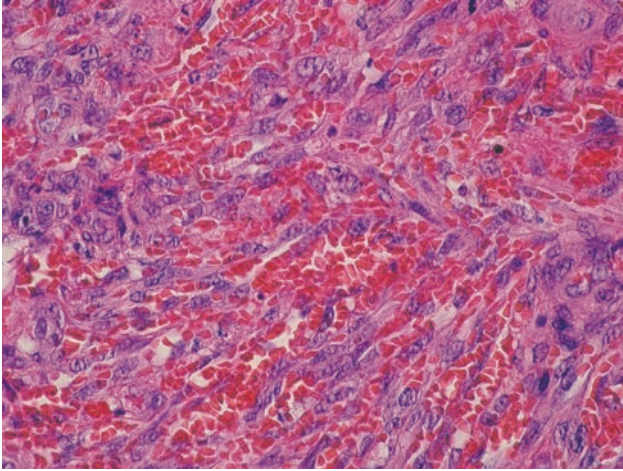
A Kaposi-sarcoma oportunista tumor, melynek kialakulásában az oncogén sajátságokkal rendelkező humán herpeszvírus-8 játszik etiológiai szerepet (1). A HHV-8 szerepe szükséges, ám nem elégséges a Kaposi-sarcoma kialakulásához. A betegség létrejöttéhez a fertőzésen túl genetikai hajlam, az immunvédekezés meggyengülése, angiogenetikus faktorok és bizonyos citokinek termelődése is szükséges. Egyelőre nem tisztázott, hogy a Kaposi-sarcoma esetében valós malignus daganatról vagy reaktív sejtproliferációról van-e szó (2). A betegségnek 4 formáját különíthetjük el. A klasszikus forma főként a 60 év feletti férfi populációt érinti. Hazánkban is ez a leggyakoribb forma. Az endémiás variáns Afrika bizonyos területeire jellemző, a klasszikus formánál kedvezőtlenebb prognózisú. Megfi-

gyelhető a kórkép immunszuprimált állapotban, elsősorban szervátültetést követően. Az AIDS-hez társult Kaposi-sarcoma lefolyása általában igen agresszív, és a HIV fertőzöttek egyik leggyakoribb rosszindulatú tumora (3, 4).

A kórkép elemi jelensége a lividvörös macula, mely idővel plakká, nodussá alakul, kifehélyesedhet és vérzékennyé válhat. Az elváltozás elsősorban a bőrön jelenik meg, és a klasszikus forma esetében kezelés nélkül is lassan progrediál (4).

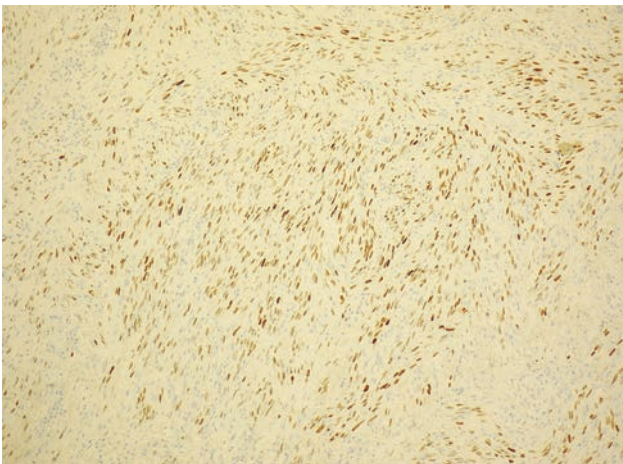
Esetismertetés

A 74 éves, igazoltan HIV-negatív férfi részletes kivizsgálást és szövettani vizsgálatot követően érkezett klinikánkra további ellátás céljából.



1. ábra

Kaposi-sarcoma mikroszkópos képe, haematoxylin-eosin festés (HE 40x): érproliferatio, endothelbélés nélküli lacunák, típusos orsó alakú sejtek, magatípiá



2. ábra

HHV-8 pozitívitás (10x)



3. ábra

Kiindulási állapot 2013. október

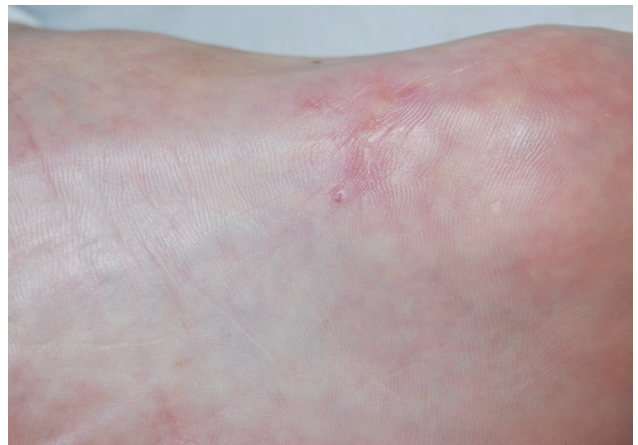
A beteg 2013 júliusa óta észlelte a bal lábfej plantaris felszínén lencsényi, fájdalmat nem okozó, livid csomó jelenlétét, ami gyors növekedést mutatott, idővel vérzékennyé vált.

Az elváltozást más intézetben sebészileg eltávolították, és szövettani vizsgálat történt, mely Kaposi-sarcoma korai fázisát igazolta (5). Az elvégzett immunhisztológiai vizsgálat CD31, CD34 és HHV-8 magpozitivitást igazolt (1., 2. ábra).



4. ábra

7 hónapos kezelés utáni partialis regresszió



5. ábra

Tünetmentes állapot – 2014. augusztus

A kimetszést követően néhány héten belül a korábbi műtéti terület mellett recidíva jelentkezett. Képpalkotó vizsgálatok történtek (mellkasröntgen, hasi ultrahang vizsgálat), melyek negatív eredménnyel zárultak. A tumor kis kiterjedésére, lokalizált voltára, valamint a páciens életkorára tekintettel a beteg lakhelye szerint illetékes onkoteam az elváltozás reexcízióját javasolta, melyet a beteg elutasított. Azonban mivel a beteget az elváltozás jelenléte nyugtalanította, valamint járás közben panaszokat okozott számára, klinikánkhoz fordult további ellátás céljából.

A beteg jelentkezésekor a műtéti terület mellett izolált, lividvörös, Kaposi-sarcomának megfelelő elváltozást észleltünk (3. ábra).

A klasszikus Kaposi-sarcoma indolens formájában tradicionálisan alkalmazott sebészi eltávolítás a beteg elutasítása miatt nem jött szóba, sugárterápia kivitelezése az ellátó hely és a beteg lakhelye közötti jelentős távolság miatt körülményes lett volna, az intralesionálisan alkalmazható interferon-alfa feltételei nem voltak adottak. Így a betegnél helyi imikvimod kezelést kezdtünk. Egy hétig naponta, majd ezt követően hetente három alkalommal használta éjszakánként occlusioban az 5%-os imikvimod (Aldara®) krémet. Egy hónap elteltével észlelhető, hét hónap múlva már igen jelentős szín- és méretbeli regresszió következett be (4. ábra). Lényeges mellékhatást nem észleltünk. Tíz hónapos kezelést követően komplett remissziót észleltünk, és a kezelést befejezettnek tekintettük (5. ábra). Recidíva jelentkezését a kézirat elkészültéig, azaz 13 hónapig nem észleltük.

Megbeszélés

Kaposi-sarcoma esetében nem létezik egységes terápiás irányelv. A kezelési lehetőségek közötti döntést a betegség szubtípusa, stádiuma, valamint a beteg általános állapota és meglévő társbetegségek határozzák meg.

A súlyos, belszervi manifesztációval járó, gyors lefolyású formáknál a szisztémás terápia elkerülhetetlen. A szisztémás kezelésben antiproliferatív szerek alkalmazásának van fontos szerepe, mint például a liposzomális doxorubicin, bizonyos taxánok, sirolimus és interferon-alfa (6). Jelentős mellékhatásaik miatt ezen vegyületek adása mindenképpen nagy körültekintést és szoros megfigyelést igényel.

Ezzel szemben a bőrre lokalizált, lassan progrediáló esetekben, mint amilyen a betegünké is, a helyi kezelés elégséges lehet.

Klasszikus Kaposi-sarcoma helyi kezelésére több alternatíva kínálkozik. A kis kiterjedésű, lokalizált formáknál, amennyiben a beteg állapota megengedi, napjainkban a sebészi eltávolítás, illetve a kryoterápia a leggyakrabban alkalmazott módszerek. Egy vagy néhány régióra lokalizálódó, nagy kiterjedésű vagy nagyszámú lézió esetén jön szóba a sugárterápia, melynek leggyakrabban alkalmazott dózisa a nemzetközi irodalom szerint 30 Gray (Gy). A sugárkezelésre adott terápiás válasz (komplett-, illetve partialis remisszió) mértéke az irodalmi adatok alapján 46% és 86% között mozog (7). A módszer hátránya a lokális mellékhatások kifejezett volta. Soliter bőrelváltozások esetében sikeres kezelést írtak le vascularis lézer, intrafocalis vinblastine vagy intralesionalis interferon alkalmazása esetén is, azonban ezek a lehetőségek a napi rutinban egyelőre nem mindig érhetőek el (6).

Amennyiben a fent említett terápiás lehetőségek kontraindikáltak vagy nem állnak rendelkezésre, megkísérelhető az 5%-os imikvimod krém helyi használata. Az imikvimod az imidazoquinolon molekulacsalád tagja, mely a toll-like receptor 7-en keresztül az immunválasz modulálásához vezet, számos antiangiogenetikus hatású citokin elválasztásának fokozásával és a proangiogenetikus citokinek termelésének gátlásával vált ki tumorelles hatást. Ezek közül a molekulák közül legfontosabbak az interferon-alfa és -gamma, a TNF-alfa, valamint bizonyos interleukinok (IL-10, IL-12) (8). Ismert, hogy maga az interferon-alfa szisztémásan vagy intralesionalisan adva hatékonyan gátolja a tumor növekedését. A nemzetközi irodalomban a Kaposi-sarcoma kezelésében használt imikvimod terápiáról igen kevés adat érhető el. Az eddig megjelent egyik publikációban 17 klasszikus Kaposi-sarcomában szenvedő betegnél alkalmaztak lokálisan imikvimod krémet heti három alkalommal, occlusioban 24 héten keresztül. A vizsgálat befejezésekor nyolc betegnél észleltek valamely mértékű válaszreakciót (2 esetben komplett, 6 esetben partialis regresszió) (9). Ezen felül a legtöbb esetleírás is pozitív hatásról számol be kedvező mellékhatásprofil mellett (9, 10, 11). Leggyakrabban mellékhatások közé az enyhe helyi reakciók, mint irritáció, fájdalom, erythaema, viszketés sorolható. A ritkán kialakuló szisztémás mellékhatások közül a fejfájás,

influenzaszerű tünetek, myalgia, valamint hányinger emelhető ki (12). Az imikvimod terápia további nagy előnye, hogy a beteg által önállóan, otthonában alkalmazható, így nem igényel speciális infrastruktúrát és intézeti elhelyezést. A kezelés hátrányaként a viszonylag magas költség említhető.

Jelenleg Magyarországon az imikvimod a következő indikációkban került törzskönyvezésre: basocellularis carcinoma, condyloma acuminatum, valamint aktinikus keratosis (12).

Kaposi-sarcoma esetében off-label, azaz indikáción túli alkalmazásról van szó, használata elsősorban a kedvező klinikai tapasztalatokon alapul. Eredménnyel alkalmazható továbbá az imikvimod malignus és benignus elváltozásokban, mint molluscum contagiosumban, Bowen-kórban, melanoma malignum cutan metasztázisában, cutan lymphomákban, extramammaris Paget-kórban és verruca vulgarisban (9).

Összefoglalva az imikvimod krém biztonságos és effektív terápiás alternatívát kínálhat lokalizált Kaposi-sarcoma esetében.

IRODALOM

1. Gyulai R., Kemény L., Adám E. és mtsai.: HHV8 DNA in angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Lancet*. (1996) 347(9018), 1837.
2. Jakob L., Metzler G., Chen K. M. és mtsai.: Non-AIDS Associated Kaposi's Sarcoma: Clinical Features and Treatment Outcome. *PLoS One*. (2011) 6(4), e18397. doi:10.1371/journal.pone.0018397
3. Nagy S., Gyulai R., Kemény L. és mtsai.: Iatrogenic Kaposi's sarcoma: HHV8 positivity persists but the tumors regress almost completely without immunosuppressive therapy. *Transplantation*. (2000) 69(10), 2230-2231.
4. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. (2012)
5. Iványi A.: Bőrpáthológia. Medicina Könyvkiadó Rt. (2006) 144-145.
6. Régnier-Rosencher E., Guillot B., Dupin N.: Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. (2013) 68(2), 313-331.
7. Hauerstock D., Gerstein W., Vuong T.: Results of radiation therapy for treatment of classic Kaposi sarcoma. *J Cutan Med Surg*. (2009) 13(1), 18-2110.
8. Sauder D. N.: Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol*. (2000) 43(1 Pt 2), S6-11.
9. Célestin Schartz N. E., Chevret S., Paz C. és mtsai.: Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. (2008) 58(4), 585-591.
10. Gündüz K., Günay U., Inanir I. és mtsai.: Efficacy of 5% imiquimod cream in a patient with classic Kaposi sarcoma. *J Dermatol. Case Rep*. (2012) 6(2), 52-53.
11. Bernardini B., Faggion D., Calabró L. és mtsai.: Imiquimod for the treatment of classical Kaposi's sarcoma. *Acta Derm Venereol*. (2010) 90(4), 417-418.
12. Aldara 5% krém. Alkalmazási előírás http://www.meda.hu/download/aldara_spc.pdf

Érkezett: 2015. 11. 06.

Közlésre elfogadva: 2015. 12. 27.

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, magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismeretnek bővítése és orvostudományi nevelése.

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

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím,

Például: Szerző Neve¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi- és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország¹;

levelezoszerzo.neve@email.hu

- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttatja,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

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 íródjanak és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

A **kézirat 3. oldalától** kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. 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 dol-

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

Az **irodalomjegyzék** 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, kötet-szám 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 borítékban kérjük mellékelni. Az ábraaláírás 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. Betegképek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézittel együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

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

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

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

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

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

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2016

AAD 74th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2016.03.04-08.

Helyszín: USA, Washington

Információ: <https://www.aad.org/>

Gyakorlati Allergológia Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény időpontja: 2016.04.08-09.

Helyszín: Magyarország, Budapest

Információ:

<http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/GYATT2016>

13th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2016.05.19-22.

Helyszín: Görögország, Athén

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

13th ESPD Congress

Rendezvény időpontja: 2016.05.26-28.

Helyszín: Franciaország, Párizs

Információ: <http://www.espd2016.com/>

A Magyar Dermatológiai Társulat XVI. Kozmetológiai

Kongresszusa - Továbbképző tanfolyam

Rendezvény kezdete: 2016.06.02-04.

Helyszín: Magyarország, Pécs

Információ: <http://www.derma.hu>

16th World Congress on Cancers of the Skin

Rendezvény időpontja: 2016.08.31-09.03.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ: <http://www.wccs2016.com/>

ESDR 2016 - 46th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2016.09.06-10.

Helyszín: Németország, München

25th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2016.09.28-10.2.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

Magyar Dermatológiai Társulat 89. Nagygyűlése - Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XV. Dermato- Pharma Kiállítás

Rendezvény kezdete: 2016.11.24-26.

Helyszín: Magyarország, Budapest

Információ: <http://www.derma.hu>

3rd Meeting of Middle - European Societies for Immunology and Allergology

Rendezvény időpontja: 2016.12.01-04.

Helyszín: Magyarország, Budapest

AAD 75th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.03.03-06.

Helyszín: USA, Orlando, FL

Információ: <https://www.aad.org/>

14th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2017.05.25-28.

Helyszín: Belgium, Brüsszel

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

26th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2017.09.13-17.

Helyszín: Svájc, Genf

ESDR 2017 - 47th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.09.27-30.

Helyszín: Ausztria, Salzburg

Információ: <http://www.esdr.org>

AAD 76th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2018.02.16-19.

Helyszín: USA, San Diego

Információ: <https://www.aad.org/>

27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018.10.31-11.04

Helyszín: Franciaország, Párizs

28th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2019.10.09-13.

Helyszín: Spanyolország, Madrid

EADV Fostering training courses for Residents 2016

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-programme-2016/>

Virology

16-18 March - Liège, Belgium

Intermediate/Advanced Surgery

4-6 April - Brussels, Belgium

Basic Surgery

7-9 April - Brussels, Belgium

Cryosurgery

5-7 May - Reus, Spain

Laser, IPPL, LED & RF

5-7 May - Trieste, Italy

Chronic Wound Management and Telemedicine

1-3 June - Brussels, Belgium

Summer School: Epidemiology

13-17 June - Rotterdam, The Netherlands

ESDR EADV Summer Workshop Blistering Diseases

11-15 July - Vienna, Austria

Summer School: Advanced Dermatopathology

18-22 July - Lausanne, Switzerland

Systemic Treatment in Dermatology

25-27 August - Toulouse, France

Body Modifications

15-17 September - Brussels, Belgium