

B 71

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

92. ÉVFOLYAM • 2016. • 3. SZÁM



## 100 éve született Simon Miklós professzor

### Fókuszban az acne vulgaris

Az acne patogenezise – Az acne klinikai megjelenési formái – Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acne csoportba? – Az acne helyi kezelése – Az acne szisztémás kezelése – Az acnés bőr tisztítása és ápolása

101-164 • 2016. június – ISSN 0006-7768 (print) • HU ISSN 2064-261X (online)

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

## Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

## Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

## Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

## A szerkesztőbizottság tagjai:

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

## TARTALOM

92. évf. 2016. 3. szám

*Dobozy Attila dr., Kemény Lajos dr.:*

100 éve született Simon Miklós professzor .....103

*Schneider Imre dr.*

Az új felismerések eredményezte szemléletváltozás az epidermis és az epidermális barrier funkciójában .....104

*Töröcsik Dániel dr. Baltás Eszter dr., Kemény Lajos dr.:*

Ajánló .....111

*Szabó Kornéla dr., Töröcsik Dániel dr.:*

Az acné patogenezise .....112

*Károlyi Zsuzsánna dr.:*

Az acné klinikai megjelenési formái .....122

*Töröcsik Dániel dr., Kinyó Ágnes dr., Kovács Réka dr., Baltás Eszter dr.:*

Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acné csoportba? .....129

*Holló Péter dr., Herszényi Krisztina dr.:*

Az akné helyi kezelése .....140

*Paragh Lilla dr., Kovács Zita dr., Töröcsik Dániel dr., Remenyik Éva dr.:*

Acné szisztémás kezelése .....145

*Altmayer Anita dr.:*

Az acnés bőr tisztítása és ápolása .....156

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamennyi 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.

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## President of editorial board:

L. Kemény MD

## Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

## Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

## Editor:

Gy. Pónyai MD

## Editorial Board:

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

## CONTENTS

Vol. 92. N° 3. 2016.

*Attila Dobozy, Lajos Kemény:*

100 years anniversary of professor Miklós Simon's birth .....103

*Imre Schneider:*

Paradigm shift in the understanding of the function of the epiderma and barrier system .....104

*Dániel Töröcsik, Eszter Baltás, Lajos Kemény:*

Recommandation .....111

*Kornéla Szabó, Dániel Töröcsik:*

Pathogenesis of acne .....112

*Zsuzsánna Károlyi:*

The clinical aspect of acne .....122

*Dániel Töröcsik, Ágnes Kinyó, Réka Kovács, Eszter Baltás:*

Hidradenitis suppurativa: Why isn't it a form of acne? .....129

*Péter Holló, Krisztina Herszényi:*

Topical treatment of acne .....140

*Lilla Paragh., Zita Kovács, Dániel Töröcsik, Éva Remenyik:*

Systemic treatment of acne .....145

*Anita Altmayer:*

The role of skin care in acne vulgaris .....156

## 100 éve született Simon Miklós professzor

### 100 years anniversary of professor Miklós Simon's birth



Simon Miklós professzorra, a magyar és az európai bőrgyógyászat kimagasló egyéniségére, a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika egykori tanszékvezetőjére emlékezünk születésének 100. évfordulóján.

Simon Miklós 1916. május 11-én született Nagyrőczen, erdélyi családból. Középiskoláit Sárospatakon és a miskolci Humán Gimnáziumban végezte, orvosi diplomát a debreceni Tisza István Egyetemen szerzett. 1965 és 1986 között a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Bőrklínikájának tanszékvezető professzora, majd 2007-ben bekövetkezett haláláig professzor emeritusa volt.

Tudományos munkáját korán kezdte, fiatal gyakornokként egy díjnyertes pályamunkájában két, addig ismeretlen gégeizmot írt le. A világirodalomban első volt, aki a lupus miliaris disseminatus a valódi bőr tbc-s kórfarmáktól és a tuberculidektől elkülönítette. Szegedi kinevezése idején egy olyan, még senki által nem közölt testvérpárt írt le, akiknek a betegsége a porphyria hepato-erythropoetika volt, mely a porphyria cutanea tardától több vonatkozásban elkülöníthető önálló porphyriás megbetegedés. Riehl-lel elsőként alkalmazta a griseofulvint a dermatofitonok gyógykezelésére. Ugyancsak elsőként írta le a PAS és a benzotriazol fényvédő hatását. Hazánkban Simon professzor honosította meg a pikkelysömör és más bőrbetegségek gyógyítására a PUVA-kezelést. Munkatársaival a világon elsőnek neki sikerült immunológiai in vitro módszerrel a sarcoidosist a tuberkulózis valamennyi formájától elkülöníteni. Simon professzor visszaemlékezéseiben legnagyobb büszkeséggel orvosi munkájára, gyógyult betegeire tekintett vissza. A kezdő orvosokat azzal indította el az orvosi pályán, hogy „minden beteget úgy gyógyíts, mintha az édesanyád lenne”. Ezt a mentalitást igyekszünk munkatársainkkal azóta is betartani – ezzel is fejet hajtva előtte.

A professzor úr szíven viselte a jövő orvosainak nevelését: a medikusoktatásból szinte az utolsó pillanatig nagy lelkesedéssel vette ki részét.

Munkásságát széles körű hazai és több nemzetközi elismerés övezte: NSZK „Szolgálat Érdemrend Nagykeresztje” illetve a „Herxheimer-Díj”, 17 külföldi dermatológiai társaság tiszteletbeli vagy levelező tagja, több kül- és belöldi bőrgyógyászati szaklap szerkesztő bizottságának tagja volt.

Simon professzor igazi iskolateremtő személyiség, tanítványai közül 7-en nyertek professzori kinevezést, közülük 4-en tanszékvezető egyetemi tanárok lettek. Személyes kapcsolatai révén 18 munkatársát tudta külföldi tanulmányútra küldeni.

Egyéniségét áthatotta a hivatástudat, a következetesség, a kitartás, a türelem és a megfontoltság. Munkatársaitól megkövetelte a pontos, precíz munkavégzést. Szigorúsága ugyanannyi kedvességgel is párosult. Magyarságtudatához nem fért kétség; segítette a határon túl élő honfitársainkat, főként az erdélyieket.

Simon Miklós professzor valamennyiünk mestere volt. Tudását, tapasztalatát önzetlenül, jó szívvvel osztotta meg tanítványaival, kollegáival. Maga körül nemzetközi szintű dermatológiai iskolát hozott létre. A Széchenyi-díjas egyetemi tanár, klinikánk volt igazgatója, Szeged díszpolgára követendő példát hagyott ránk, tanítványaira és az utókorra. Köszönettel tartozik a Bőrklínika nagy családjának Mesterének mindazért, amit Tőle tanulhattunk; hogy a pályát, a tudományos tevékenységet megszerettette velünk, és hogy a betegek iránti alázatra nevelt. Emléke bennünk él.

*Dobozy Attila*

*Kemény Lajos*

*„Homo sum, humani nihil a me alienum puto.”  
(Terentius)*

## Az új felismerések eredményezte szemléletváltozás az epidermis és az epidermális barrier funkciójában\*

### Paradigm shift in the understanding of the function of the epiderma and barrier system\*

SCHNEIDER IMRE DR.

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

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az őssejtek által termelt hám egy nem-élő és élő részből áll és a kettő határán a szemcsés réteg sejtjeit a szoros kapcsolatok (tight junctions) fogják össze. A bőrfelszínt érő károsító tényezők (erős UV-sugárzás, szabad gyökök, mikrobák stb.) ellen a szervezet hatékonyan védekezik és számos biológiai szert alkalmazhatunk a védelem erősítésére. Az antimikrobiális peptidok, antioxidánsok, stb. hatékonyak a védekezésben. A hámban számos sejt, idegrostok, hormonok, peptidok alkotják az ún. neuro-immuno-kután rendszert. Jelentős és a jövőben jobban kibontakozó felismerés, hogy kis molekula súlyú gyógyszerek jutathatók be kívülről a szervezetbe a bőrön át. Ebben jelentő szerepük van a kb. 20-30 éve kifejlesztett liposoma rendszereknek. Mivel a bőr az állandó fejlődése mellett hatékonyan védekezik a külső károsító tényező ellen, joggal lehet beszélni az epiderma kután funkcionális plaszticitásáról, adaptív defensív védekezési képességéről, amelyet a transepidermálisan ható gyógyszerek befolyásolni tudnak.

#### Kulcsszavak:

**barrier rétegek – bőrt károsító tényezők – védekezési rendszerek – transzdermális gyógyszer bevitel – epidermis plaszticitása**

#### SUMMARY

The epidermis produced by stem cells consists of a living and non-living part. At the border, the cells of the granular layers are joined by the so called tight junctions. The organism has an effective protection against damaging agents (strong UV radiation, free radicals, microbes, etc). Antimicrobial peptides, antioxidants, and others are also effective in protection. Numerous cells, nerve fibres, hormones and peptides form the neuro-immuno-cutaneous system in the epidermis. It is remarkable realization, with further advancement in the future, that medication with low molecular weight can be introduced into the organism through the skin. The liposomal systems developed 20-30 years ago have a significant part in the process. As the skin, while continuously developing, efficiently protects itself against environmental damaging agents, we are justified when talking about the plasticity of the epidermis' cutaneous function and its adaptive defensive abilities, which can be influenced by transepidermal drugs.

#### Key words:

**barrier layers – skin damaging agents – defensive mechanisms – transdermal drug delivery – epidermal plasticity**

Az emberi test legnagyobb szerve a bőr és ezen belül az epidermisnek a fő feladata az, hogy megvédje azt az állandó károsító környezeti hatásoktól, az ismétlődő jellegű romboló hatású tényezőktől és a dehidrációtól; az utóbbi működés az emlősök szárazföldi élete kialakulásának előfeltétele. Az emberi bőr védekező funkcióinak jelentékeny része a str.corneum-ban (SC) lokalizálódik, amely az epidermis legkülső rétege és az

elszarusodott keratinociták néhány rétegéből áll. A mindennapos mikrobiális invázió elleni epidermális barrier fegyverzetéhez tartoznak: felszíni savi pH értékek, SC lipidek, antimikrobiális peptidok, enzim gátlók, chemokinek, epidermális Toll-like receptorok stb. E hám primér feladata az, hogy a belső fiziológiás környezetet elválassza a külső, nem-életlen miliőtől: „keep the insides in, and the outsides out” (42). Az epidermis barrier funkciója egy stabil és számos mediátor által támogatott struktúrára épül. Az újabb vizsgálatok alapján ismert, hogy a bőr hatalmas és aktív bioüzemként működik és résztvesz a strukturális proteinek, glikánok, lipidek, jelző

\* Prof. Dr. Simon Miklós születésének 100. évfordulója tiszteletére  
\* Dedicated to the 100th anniversary of birth of Professor Miklós Miklós M.D

molekulák, hormonok stb. szintézisében (8). A barrier fontos szerepe, hogy megvédje a bőrfelszínt az UV-, a légszennyeződések károsító hatásaitól (dohányfüst, lebegő szerves vegyületek, nitrogén dioxid stb.), amelyek a bőrben oxidatív stresszt indukálnak és a barrier diszfunkciójához és immun diszregulációhoz vezetnek (1).

A bőr az epidermisből és az alatta lévő dermisből épül fel. Az epidermis egy réteges epitél, amely egy burjánzó sejt réteget és néhány réteg differenciálódó sejtet tartalmaz. Az emlős epidermis három, önmagát az őssejtekből (*Lgr6* sejtek) megújító részből áll: *szőrtüsző*, *faggyúmirigy* és az *interfollikuláris epidermis*. Az epidermis több felnőtt őssejt populációt tartalmaz és ezek az őssejtek az embrionális fejlődés során a velőcső mellől, az ún. „neural crest” részből válnak ki és multipotens jellegűek (38). Az egereken végzett vizsgálatok mutatták ki, hogy az *Lgr6* a legkorábbi szőrtüsző plakodon fejeződött ki. Felnőtt egerekben a az *Lgr6+* sejtek a szőrtüsző distális vége felett felett (ez a faggyúmirigy alatt található), a korábban nem jellemzett helyen mutathatók ki és sérülés esetén hatékony szerepet játszanak az új szőrtüszők képzésében. A kutatók szerint az *Lgr6* jelzi a legősibb őssejtet a szőrtüszőben (36). Az utóbbi *Lgr6+* sejtek mellett a *Bmi1+* őssejtek tartalékként szerepelnek (28). Ujabban mutattak rá arra, hogy az epidermis bazális rétege *ős-sejteket* és *transit amplifying sejteket*-et tartalmaz, amelyek gyorsan migrálnak és tovább differenciálódnak az epidermis felsőbb rétegeibe; az utóbbiak elsősorban az interfollikuláris epitél kialakításában működnek közre. Kimutatták, hogy az *epiprolin* (*Epf*) határozott szerepet játszik ezekben az átmeneti stádiumokban mint egy sejt-sejt szabályozó-, és transzkripciós faktora. (25). Az epidermis egyes rétegei az embrionális fejlődés alatt alakulnak ki és így módon az állatok már születéskor egy funkcionális barrierrel rendelkeznek. Külön jelentősége van a szőrtüsző (HF) kialakulásának, amely a hám és az alatta lévő kötőszövet közötti kapcsolat eredményeképpen jön létre.

Mind az epidermis, mind a barrier funkció célja a bőr homeostázisát fenntartása és ebben több barrier funkció játszik szerepet. A bőr nemcsak *fizikális barrier* képez a szervezet és a külvilág közé, de egyben *biológiai*, *biokémiai* és *immunológiai barrier* szerepet is betölt. A barrier legtöbb funkcióját az epidermis képviseli, amely több rétegű tüskés és elszarusodó hámból tevődik össze, de e keratinociták mellett ott vannak közöttük az „őrszem” szerepű Langerhans sejtek. Az epidermis bazális rétegétől a bőr felszínéig tartó migráció során a keratinociták egy orientált folyamatban differenciálódnak és eközben nagyszámú specifikus proteint fejlesztenek ki: K1/K10, loricrin, involucrin, corneodesmosin, filaggrin és más S100-kötött (fused) type protein. A sejtek e folyamatban egy sor strukturális változáson esnek át, tüskés és szemcsés keratinocitákká alakulnak és a str. spinosum (SP), ill. str. granulosum (SG.) ún. keratohyalin szemcsét és lysosomákkal rokon (related) tubulo-vesicularis strukturát tartalmaznak, amelyek az ún. lamelláris testek (Odland body). Ismert az, hogy a SG.-ban a sejtek nem desmosomák, hanem a tight junctionok révén kapcsolódnak egymáshoz.

Az epidermis és a barrier funkcionális működésének alapját képezi az a tény, hogy az epidermis lényegében két: egy felső élettelen és az alatta levő élő részből áll. Az előbbire jellemző, hogy a sejtek közötti állományban réteges lipidek (bilayers) foglalnak helyet és ez az állomány az, amely a folyadék behatolásának és a víz eltávolításának elsősorban szab gátat. A SC-ban a sejtmag és az organellumok eltűnése mellett az elszarusodást biokémiai és morfológiai eltérések jellemzik. A celluláris plasma membránt mintegy 15 nm vastag, nagymértékben oldhatatlan, lipid és protein strukturájú réteg a *cornified cell envelope* veszi körül (7). A SC intercelluláris réseit apoláris lipidek (ceramidok, szabad zsírsavak és cholesterol) töltik ki, amelyek az ún. Odland testek (=lamelláris testek) szekretálta lipidből származnak, miután az egyidejűleg elválasztott lipid modifikáló enzimek (beta-glucocerebrosidase, savanyú sphingomyelinase, steroid sulphatase stb.) feldolgozásán átjutottak.

A bőr barrier funkció célja a bőr homeostázisának megőrzése és ezt a feladatot több módon éri el, amelyek egymást részben átfedik, részben didaktikai célból külön névvel jelöltek.

Áttekintő jelleggel az *emlősökben* az alábbi barrier működések különböztethetők meg:

- Fizikális barrier (behatolási ellenállás, barrier az UV-sugarak ellen)
- Biológiai, immunológiai barrier (citokin kaskád indukciója, dendrit sejt-mediálta védelem, szenzoros védelem)
- Kémiai barrier (bőrfelszíni pH, antimikrobiális hatás, anti-oxidánsok elleni védekezés)

### 1. Fizikális barrier

– A *mechanikai behatások* felfogása e csoportba osztható.

– *Fájdalmat/viszketést kiváltó (nociceptiv/pruriceptiv) ingerektől való tartózkodás.*

– *A keringés reakciója a hőmérsékleti változásokra*

– *Protektív barrier:* a bőr fő feladata, hogy megvédje a szervezetet az exogén anyagoktól és a szertelen vízvesztéstől.

– A *bőr nedvesítése* az első, idősödés ellenes bőrvédelemként ismert. A bőr hidratálása alapvető annak megjelenése, jellege, védelme, lágyága, a károsító és exogén környezeti faktorok elleni barrier fokozódás szempontjából. Az epidermis különböző szintjén lévő sejtek közötti vízmozgás az *aquaporinok*-nak nevezett elkötelezett víz-, és glicerin transzport proteineknek tudható be (5).

– A *vízvesztés* az epidermális barrier működési zavarával jár és ez az extracelluláris nátrium szint növekedését eredményezi. Tény, hogy a *natrium csatorna*, a *Nax* mint nátrium szenzor működik. A magas extracelluláris nátriummal a *Nax* túlszabályozza a prostasin-t és erre fokozott nátrium áramlás történik a gyulladáshoz mediátorok fokozott downstream mRNA szintézisével (45).

A barrier működés a homeosztatikussal feltételek biztosítása mellett hatékonyan védi és/vagy minimalizálja mind

a *környezeti* (pl. mikroorganizmusok, UV-besugárzás stb.) mind az *endogén* (pl. carcinoma, gyulladás) faktorokat. Ez a kiterjedt és hatalmas méretű barrier rendszer főleg az epidermisen, egy életen át működő, dinamikus, nagymértékben rétegzett epithelen nyugszik. Az epidermisnek két nagyobb barrier struktúrája van: str. corneum a legkülső réteg és a tight junctionok (TJ), intercelluláris junctionok, amelyek a str. granulosumban a szomszédos sejteket szorosan összekapcsolják és lezárják (6). Több gyulladásos betegség, mint pl. az AD és psoriasis ezek működési zavarával is összefüggésben vannak. Érthető, hogy a bőr barrier funkcióját nemcsak érintik a gyulladásos jelzések, de a barrier strukturális komponensekben bekövetkező hibák a gyulladásos betegségek kezdeményezői lehetnek (18). A TJ-ók az epidermis szemcsés rétegében helyezkednek el. A TJ-ók létezése régóta feltételezett volt, és ezeknek az epidermisben való első leírása (occludin, ZO-1, ZO-2) meglehetősen új. Az epidermális tight junction barrier működés megváltozott a bőr gyulladásos állapotában, de nem mutatta ezt a képet a filaggrin-hiányos SC-ban (47). Egerekben mutatták ki, hogy a Keratin 76 (Krt76) szükséges a TJ működéséhez és a bőr barrier működésének fenntartásához (39). Az utóbbi 10 évben a különböző junctionok mutációit mutatták ki, amelyek a komponens proteinek kódoló géneiben lévő mutációkkal vannak társulva és humán betegségekben jelennek meg. Humán gén mutációkat közöltek négy TJ protein (claudin 1, 14, 16 és zonula occludens 2)-ben stb. (19).

– *UV-besugárzás elleni védelem, UV hatása.* Az intenzív UV-besugárzás heveny és idült károsodást hozhat létre a bőrön, a szemben és az immunrendszerben. A bőr és a szem a legérzékenyebbek a 260–270 nm tartományban. A leggyakoribb napfény okozta égés az UV-A és UV-B tartományban van. Túl sok UV-B irradiáció károsítja a bőr kollagen állományát, gyorsítja az öregedést. Az UV-B fény direkt DNA károsodást hozhat létre. Ma ismert, hogy az UV-A az indirekt DNA károsítása révén hozzájárul a bőrreakció kialakulásához (szabad gyökök: mint hydroxyl és oxygen gyökök). Az UV-B okozta károsodás thymin dimérek-, vagy pyrimidin dimérek foglalmába. Az UV-A immunosuppresszív hatású az egész szervezetre és mutagén a keratinocitákra. A napfény exponált bőrön mutatták ki, hogy a cathepsin D -gél növelni tudja a SC cathepsin D tartamát és javítani tudja az epidermális barrier az idült fénykárosodott bőrben (44). Röviddel ezelőtt írták le, hogy a helyi *nifedipine* (1,4-dihidropiridin típusú calcium antagonist) hatékony a ráncok mélységének a csökkentésében és a TEWL javításában. Ujabb mutatták ki, hogy a *nifedipine*, a calcium csatorna blokkoló szer megakadályozza a fenti epidermális barrier diszfunkciót részben azért, hogy a C10 (=sodium caprate) kezelt normál humán epidermális keratinocitákban (=NHEK) helyrehozza a szabálytalan *claudin -1* lokalizációt (40).

A bőr napfény kiváltotta károsodását meg lehet előzni többek között a *ferula sav* helyi alkalmazásával (21). A természetes flavonoid: a *chrysin* ugyancsak a keratin-

ociták védelmét nyújtja az UV-A és UV-B keltette károsodások ellen (43).

A szervezet egészsége és így az epiderma épsége szempontjából fontos, hogy a D vitamin a hám különböző rétegeiben jön létre, de az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  elsősorban a str. basaleban képződik. A calcium és az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  együtt szabályozzák az epidermális differenciálódási folyamatot a gének lépcsőzetes ki-, és bekapcsolása révén, amelyek a differenciálódáshoz szükséges elemeket, valamint az itt szükséges enzimeket termelik. (4). Emberben a bőr a D vitamin természetes forrása a keratinociták membránjában lévő 7-dehydrocholesterol, amelyből a napfény UV-B sugárzás által termelődik a D vitamin (31).

Ujabb mutatták ki, hogy a Langerhans sejteknek kulcsszerepük van az UV-B keltette kután karinogenesisben és felvetik azt, hogy a LC-ek helyileg stimulálják a keratinocita proliferációt és az innate immunsejteket, amelyek tumornövekedést provokálnak (20).

## 2. Biológiai, immunológiai barrier

– *Citokinek.* A Th1 sejtek  $\text{IFN-}\gamma$ -t termelnek és az intracelluláris patogének ellen nyújtanak védelmet. A Th2 sejtek az IL-4 család citokineket hoznak létre és résztvesznek az allergiás bőrbetegségekben. A Th17 sejtek IL-17-et szekretálnak és granulocitákat toboroznak. A Th22 IL-22-et termel, amely aktiválja a hámsejteket. A Foxp3+ Treg sejtek csökkentik az immunválaszt részben a TGF- $\beta$ -, vagy az IL-10 révén. A bőrben a tissue resident memory T (Trm) sejtek a védelem első vonalát képezik (27).

– *Citokinek és bőr barrier.* A különböző citokinek a keratinizáció más-más szintjén fejtik ki hatásukat, hogy kontrollálják a barrier kialakulását, mint az elszarosodási folyamatot (pl. IL-31), a lipid szintézis folyamatát (pl.  $\text{IFN-}\gamma$ ), és a sejt-sejt kapcsolatot (pl. IL-1 $\alpha$ ). Több citokin az elszarosodásban érintett több fontos proteint, pl. loricrin és profilaggrin kialakulását befolyásolja. Némelyik citokin (pl. IL-4) a TJ-ók, korneodesmosomák, hemidesmosomák fejlődését akadályozza és általa a terminálisan differenciálódott sejtek közötti kapcsolat lesz sérült. Mivel a folyamat nagymértékben kiegyensúlyozott, így nem meglepő, hogy több citokin a barrier gyengülését váltja ki, jóllehet a hatásuk különböző tényezők révén közvetítődik (13).

–  *$\gamma\delta$ T sejtek.* Ezek a sejtek védekezést biztosítanak a bőrt érő kóros szöveti makrofágokkal szemben. E sejtek a bőrrel kapcsolatos immunsejtek óriási hálózata révén a bőrvédelem részét képezik. Ide tartoznak a makrofágok, dendrit sejtek és az innate immunsejtek (37).

– *Notch signalizáció.* Miközben a terminális stádiumot elérő keratinociták állandóan lesodródhatnak a bőr felszínéről, addig az éretlen sejtek termelik az utódokat. A Notch számos folyamatot jelez: proliferáció, differenciálódás és túlélés, ill. apoptózis. A Notch és ligandjai a bőr számos szöveti egységében vannak kifejezve és erősen expresszáltak az epidermisben. A Notch aktiválás eredményezi a növekedés leállítását és a differenciálódás kezdetét. Ennélfogva az a feltevés, hogy a specifikus

Notch aktiválás e folyamatok egyensúlyozásával szabályozhatja a bőr homeostázisát (29).

– *Langerhans sejtek (LC)*. Az immun védekezésben az egyik legjelentősebb szereppel bíró sejtek; az epidermisben található a Birbeck szemcséket tartalmazó klasszikus LC, míg e szemcsék nélküliek az ún. inflammatory dendritic epidermal sejtek (IDEC). Kimutatták, hogy mindkét sejt számos receptorttal rendelkezik és számos molekula fejeződik ki a felszínükön. A LC-ek dendritjei az epiderma TJ-óin (tehát a SG-on) is átnyúlnak az AD-ben (48), amely számos gondolatot vet fel a kórkép hátterében meghúzódó immunológiai jelenségek vonatkozásában.

– *A keratinociták mint érző egységek*. A fizikai, vagy kémiai környezeti tényezőket megválaszoló érzékelőket a perifériás idegrendszerben azonosítottak. Ezek némelyike a keratinocitákban is kifejeződött. Neurotranszmitterek és a bőr neuro-endokrin rendszerét szabályozó receptoraik ugyancsak jelen vannak a hámsejtekben. Szélesebb értelemben a keratinociták a perifériás és centrális idegrendszerhez hasonlóan érző rendszerrel ellátottak. A szerzők felvetik, hogy a keratinociták a környezeti tényezőket felismerik és az információ a feldolgozás után az idegrendszerbe szállítódik (10).

A hámiban lévő idegrostok neuromediátorokat (SP, VIP, CGRP stb.) szekretálnak. A neurohormonok (pl. prolactin, melanocita stimuláló hormon) ugyancsak kifejeződnek a bőrben. A bőr sejtjei neuromediátorokat és neurohormonokat választhatnak el, amelyek a receptoraikat is kifejezik. A bőr, az idegrendszer és az immunitás nem független egységek; ezek szoros kapcsolatban vannak egymással és a citokinek és a neurotranszmitterek nyelvét használják. Misery (24) egy új, a neuro-immuno-kután rendszer fogalmát veti fel.

– *TLR-ok (TLR-ok)*. Három nagy sejtpopuláció – keratinociták, LC-ek és melanociták – vesz részt az epidermisben a mikrobák felkutatásában; mindegyik fenti sejt kifejezi a Toll-like receptorokat. A TLR-ok a megőrzött receptorok egy csoportja, amely felismeri a mikrobákban a patogén-asszociált molekuláris képet (=PAMP). Emberben legalább 10 TLR-t azonosítottak és a palettájuk a bakteriális endotoxinoktól a lipopeptidekig, DNA, dsRNA, ssRNA, gomba termékekig terjed. A keratinocitákon található: TLR 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10; LC-eken található: TLR 2, 3, 4, 8, 10. (14).

### 3. Kémiai barrier

– *Bőrfelszíni pH*. A SC aciditásával kapcsolatos vizsgálatok a 20 sz. első harmadától ismertek. A savi jelleg kialakulásában szerepet kapnak: a) a mikrobiális metabolizmus termékei; b) verejtékből származó laktát; c) transz-urokainsav (tUCA) termelés; d) Natrium/hydrogen antiporter aktivitás (41); e) az Odland testek szekretálta termékek: savanyú foszfata-, proteázok-, lipaze-, glikozidázok és a filaggrin (FLG) leépülési termékek; f) a szekretorikus phospholipase (=sPLA2) révén történő zsírsav termelés. A sPLA2 aktivitás hozzájárul az epidermális barrier, ill. homeostázis képződéséhez azzal, hogy szabad zsírsavakat termel. A

sPLA2 különösen fontos a SC savi jellegének kontrolljában és a születés utáni első hét alatti optimális epidermális barrier kialakításában. Néhány sPLA2 isoforma van a hámiban és közülük az sPLA2 fontos lehet a savi jelleg kialakításában (15).

– *Antimikrobiális proteinek, peptidek (AMP)*. A bőr barrier funkciójának jelentős részét képviselik. Ezek a kis polipeptidek különböző csoportját képezik és bőségesen kifejeződnek a bőrben. Az AMP-ek az epidermis mélyebb rétegeiben termelődnek és fokozatosan kerülnek a SC-ba, ahol a bőr felszínén a potenciális kórokozók szemben védik a szervezetet (9). Számos AMP létezik és ezeknek széles antibiotikum-szerű aktivitásuk van a baktériumok, gombák és vírusok ellen. A legtöbb AMP-ben közös az a jelleg, hogy kationos töltésük van és a hidrofób aminosavak révén a bakteriális membránnal lépnek kölcsönhatásba. Az emberi bőrben a *fontosabb* AMP-ek: 1) *Cathelicidinek*. A humán cathelicidine (=C)-t, az LL-37/hCAP18-t a humán csontvelőből izolált cDNA-ból klónozták; polypeptidek, amelyeket a makrofágok, neutrofil leukociták és keratinociták lysosomáiban fedeztek fel. Az érett AMP-t LL-37-nek nevezik, mivel a neutrofil proteázok általi feldolgozásuk során két leucin maradék keletkezett. Az LL-37-et jellemzik: közvetlen antimikrobiális hatásuk van és más AMP-ekkel együtt működnek; chemoattraktáns hatásuk van és serkentik az endotél burjánzást a FRPL (=formyl peptide receptor-like 1) -hez való kapcsolódás révén; 2) *Defensinek (D.)*. Kis kationos peptidek, amelyek 6-8 cystein maradvánnyal rendelkeznek. Emberben  $\alpha$ -D-, és  $\beta$ -D-eket különböztetünk meg. A  $\beta$ -defensinokat a hámsejtek-, perifériás vér mononukleáris sejtekben mutatták ki. Négy humán  $\beta$ -D-t ismerünk: HBD 1-4. A HBD-2 a CCR6-hoz kötődik és chemotaktikus hatása van az éretlen dendrit sejtekre és a memória sejtekre (46); 3) *Dermcidinek*. E proteinek specifikusan a verejtékmirigyek sejtjeiben fejeződnek ki, majd a verejtékbe választódnak el és a hám felszínére kerülnek, ahol keverednek az LL-37, HBD-1, HBD-2-vel. A peptid hatása széles pH határokon belül érvényesül (35); 4) A fenti AMP-ek mellett külön helyet kap a humán autonom funkciókra ható neuroendokrin peptide, a *catestatin*, amelyről újabban mutatták ki, hogy egyben AMP is. A peptid a humán hízósejtek számos funkcióját stimulálja. Ez a tény emellett szól, hogy a peptidnek immunmoduláló hatása lehet és a neuroendokrin és kután immunrendszerek közötti kapcsolatot látják el (3). Korábban már kimutatták, hogy az AMP-ek a multifunkcionális proteinek és számos élettani hatásuk mellett a veleszületett és szerzett immunitás közötti kapcsolatot is biztosítják (26).

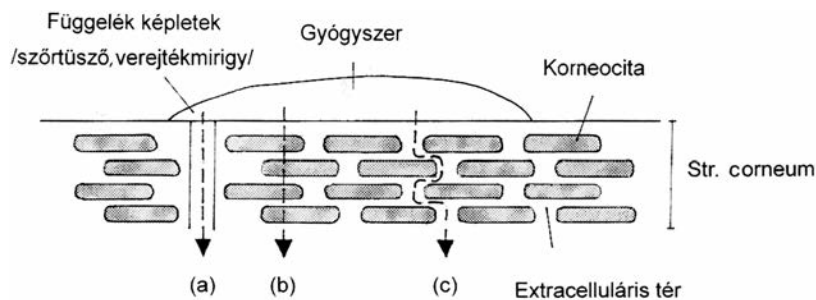
– *Antioxidánsok*. A szabad gyökök páratlan elektronokat tartalmazó instabil atomok, atomcsoportok. Kémiai reakcióképességüknek köszönhetően igen gyorsan reagálnak más molekulákkal, molekula csoportokkal és hatalmas pusztítást végezve a biológiai rendszerekben. Az élő sejtben a páratlan elektronok a leggyakrabban oxigénatomokhoz kapcsolódnak és reaktív oxygen származékokat hoznak létre. A szabad gyökök is felelősek a



sejtek öregedéséért, pl. a fehérjék működésképtelenné tételével, DNA lánc károsításával. A bőrsejtek állandóan ki vannak téve a reaktív oxigén specie-eknek (ROS), valamint az exogén és endogén eredetű oxidatív stresszeknek. Az UV-sugárzás (UV-radiáció) a legfontosabb környezeti tényező a bőrök és a bőr öregedés kialakulásában (11). Az UV-R-ről tudott, hogy mutagén hatású. Az UV-R akut oxidatív stresszt hoz létre és ez más élettani hatásokra is befolyással van (12). Mindezek ellen a különböző sejtek számos természetes antioxidáns termelnek, mint pl. vitaminokat (C-, A-, E stb.); antioxidáns hatásúak egyes enzimek stb. pl.: superoxid dismutáz, katalase, gallusz sav. Preventív antioxidánsok azok az anyagok, amelyek a gyökök képződéséhez vezető utat vágják el: hemopexin, coeruloplasmin, transferrin. A bőr, az epiderma ugyancsak rendelkezik antioxidáns rendszerrel, amely magába foglalja az enzimikus-, és nem enzimikus komponenseket. Ez a komplex rendszer bőr „első-vonalbeli” védekezése a gyök támadások ellen (32). Mind az extracelluláris, mind az intracelluláris hidrogén peroxidból való hydroxil gyökök fotokémiai terméke speciális jelentőségű a humán epidermis sejteinek az integritása szempontjából. Újabban az egészséges humán populáción és a pigmentációs rendellenességgel bíró betegekben végzett biokémiai és klinikai tanulmányok egy kapcsolatot vetettek fel a *thioredoxin reductase* és a *melatonin bioszintézissel társult* plazma membrán általi szabad gyök koncentráció között. Ez a vizsgálat az első bizonyíték a szabad gyök koncentráció és a pigmentáció közötti kapcsolat vonatkozásában (34).

Az epidermis felszínére kerülő szabad gyökök leküzdése fontos és több úton történhet. A helyi *zink* védelmet nyújt az UV-R ellen, fokozza a sebgyógyulást; az epidermisben ötször több *zink* van, mint a dermisben. A *zink* a több mint 200 metalloenzim alapvető eleme, amihez tartozik pl. a superoxid dismutase (33). A *Silymarin* (flavonoid) helyi alkalmazása gátolta az UV-keltette oxidatív stresszt az egér bőrben (16). A gyümölcsökben és zöldekben előforduló ferulic acid, (ferula sav; fenolsav) potens antioxidatív hatás abban nyilvánul meg, hogy elsöpri a szabad gyököket és megerősíti a sejt stressz válaszokat a citoprotektív rendszereken (hemoxygenase, heat shock protein 70- stb.) át (23). A helyi *coenzyme Q10-t* tartalmazó készítmények hatására az ubiquinon szintje szignifikánsan megnőtt (17).

A barrier ellenében a bőrön keresztül gyógyszer bejuttatás (Transdermal drug delivery= TDD)) szándéka nem újkeletű, de az epidermis struktur elemeinek és egymás közötti kapcsolatainak megismerésével, valamint az ú.n. kémiai penetrációt fokozók ismeretével célszerűen

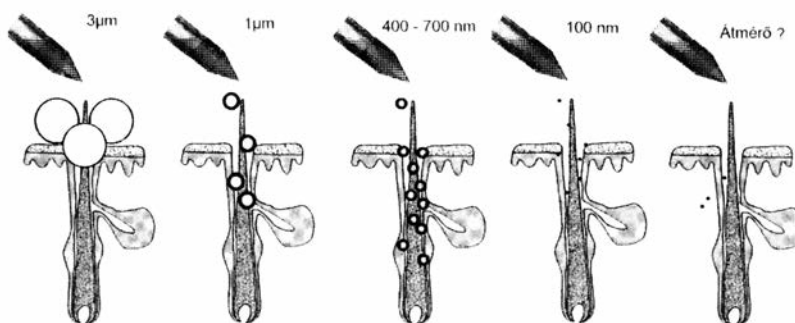


1. ábra

Gyógyszer áthatolási utak a bőrben (stratum corneum) (30)

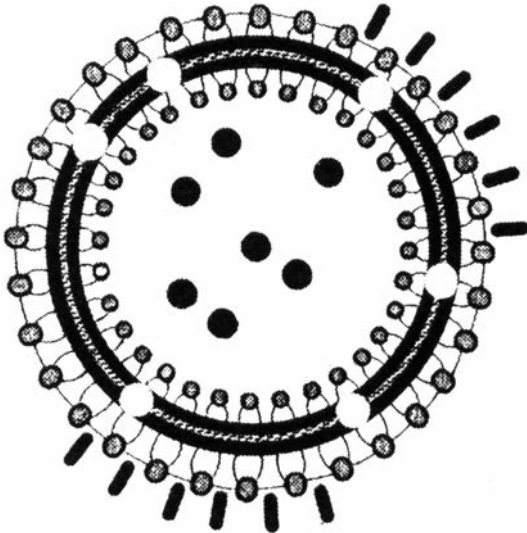
tervezhető. A percután penetrációs erősítők felismerése mind újabb és újabb lehetőséget tártak fel a TDD terén. A bőrön át három úton juthat be a szervezetbe gyógyszer: *függelék képleteken-, transcelluláris-, és intercelluláris* (SC sejtei között) *úton* (1. ábra). (Jól ismertek az egyes gyógyszergyárak által forgalomba hozott transdermális termékek sora (Nitroglycerin, Lidocain, Diclofenac, Capsaicin stb.). A gyógyszer behatolás a bőr függelék képletein át stacioner jellegű. Nagyobb partikulák (>3 µm) a bőrfelszínen és a folliculus szájadékban maradnak meg, nem tudnak lejjebb jutni. A 400 és 700 nm közötti részecskék lényegesen mélyebbre hatolnak a szőrtüszőben (2. ábra). (30).

A gyógyszerek bőrön át történő penetrációjának növe- lése történhet kémiai-, fizikai módszerekkel. Az előbbi eljárások közé tartoznak az ú.n. vesiculumok felhasználása, amelyek kolloidális, vízből és amfilil molekulákból álló részecskék. A vesiculumok be tudják zárni a hidrophil gyógyszereket a vizes régiókba és a lipofil molekulákat a lipid bilayerekbe. A kutatómunka eredményeképpen különböző típusú vesikulumokat használnak a TDD cél- jából: liposomák, transferrosomák, niosomák stb. Új el- járás a szemmel nem látható (10 nm-300 nm átmérőjű) *li- posomák* alkalmazása, amelyek a magukba foglalt gyógy- szert nagy áthatolási képességgel viszik magukkal a há- mon keresztül (3. ábra). Ezek vesiculák vízből és amfilil molekulákból álló colloidális részecskék. A liposomák mikroszkópikus hólyagesák, amelyek amfipatikus foszfo- lipideket (elsősorban foszfatidil-kolint) tartalmaznak egy-, vagy több koncentrikus bilayerből felépítve a vizes alko-



2. ábra

A részecskék penetrációs mélységének mértéke azok méretétől függően (30)



3. ábra

A liposoma sémás ábrája

tórészt magába foglalva. Ebben a formában a liposomák egy golyó alakú kagylóként biológiai membránhoz hasonlítanak. A foszfolipideknek megvan a képessége, hogy amfipatikus természetüknek megfelelően kettős rétegeket, bilayereket képezzenek; a gyógyszert megragadó képességük-, a biológiai lebonthatóságuk-, és nem toxikus tulajdonságuknak betudhatóan ezeknek sok lehetséges alkalmazásuk lesz a jövőben (2). A TDD egy alkalmazási út a hatékony, alacsony molekula súlyú terápiás szerek számára, amelyek el tudják kerülni a gasztro-intesztinális rendszer barátságtalan környezetét és a máj által kifejtett ún. first-pass rendszert. A bőr egy ígéretes út a gyógyszerek szervezetbe való bevitelére a nagy kiterjedése és hozzáférhetősége révén. A liposomák a bőrön át történő gyógyszerelésnek egy útját képezi: a használatuk többszörösen nagyobb gyógyszer koncentrációt mutat fel az epidermisben, valamint a dermisben és alacsonyabb általános koncentrációkat felmutató konzervatív úton bejutott szerekkel szemben (22).

Az epidermis a legnagyobb szervünk, amely egy nagymértékben dinamikus szövet és stacioner viszonyok között is állandó átalakuláson megy keresztül. Az epidermis, ill. a barrier rendszere által szervezetünk protektív rendszere összetett, amelyben több mint 20 sejt, óriási számú fehérje mediátor, AMP-ek, citokinek, antioxidánsok, perifériás idegrostok, hormonok stb. vesznek részt; e rendszer célja a szervezet homeosztázisának biztosítása.

Az epidermis tagja az ún. *neuro-immuno-kután rendszernek*, amely a barrier rendszeren belül állandó jelleggel változatosan, a fejlődéssel párhuzamosan és rugalmasan reagál, válaszol, kapcsol és változik a környezetünk által indukált behatásokra, ingerekre. A fenti adatok ismeretében felvetődik az, hogy a bőr és a barrier rendszere esetében is megfogalmazható a *kután funkcionális plaszticitás* és *adaptivitás rendszerének* fogalma. Figyelemreméltó, hogy ezt a rendszert a jövőben nagy valószínűséggel hatékonyabban lehet direkt úton pl. a TDD keretében gyógyszeresen befolyásolni.

1. *Ahn K.*: The role of air pollutants in atopic dermatitis *J. Allergy Clin. Immunol.* (2014) *134*, 993-999
2. *Allen T. M., Cullis P. R.*: Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2013) *65*, 36-48
3. *Aung G., Niyonsaba F., Ushio H. et al.*: Catestatin, a neuro-endocrin antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology* (2011) *132*, 527-539
4. *Bikle D. D.*: Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J. Cell Biochem.* (2004) *92*, 436-444
5. *Bonté F.*: Skin moisturization mechanism: new data. *Ann. Pharm. Fr.* (2011) *69*, 135-141
6. *Brandner J. M., Zorn-Kruppa M., Yoshida T. et al.*: Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers*(2015) *3*, 1-2
7. *Candi E., Schmidt R., Melino G.*: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2005) *6*, 328-340
8. *Chuong C. M., Nickoloff B. J., Elias P. M. et al.*: What is the „true” function of the skin? *Exp. Dermatol.* (2002) *11*, 159-187
9. *Clausen M. I., Agner T.*: Antimicrobial peptides, infections and the skin barrier. *Curr. Probl. Dermatol.* (2016) *49*, 38-46
10. *Denda M., Nakatani M., Ikeyama K. et al.*: Epidermal keratinocytes as the forefront of the sensory system. *Exp. Dermatol.* (2007) *16*, 157-161
11. *Godic A., Poljšak B., Adamic M. et al.*: The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid. Med. Cell Longev.* (2014)
12. *Goswami S., Haldar C.*: Melatonin as a possible antidote to UV radiation induced cutaneous damages and immune-suppression: An overview. *J. Photochem. Photobiol.* (2015) *153*, 281-288
13. *Hänel K. H., Cornelissen C., Lüscher B. et al.*: Cytokines and the skin barrier. *Int. J. Mol. Sci.* (2013) *14*, 6720- 6745
14. *Hari A., Flach T., Shi Y. et al.*: Toll-like receptors: role in dermatological diseases. *Mediators Inflamm.* (2010) Article id: 437246 Epub 2010 Aug. 22
15. *Ilic D., Bollinger J. M., Gelb M. et al.*: sPLA2 and the epidermal barrier. *Biochem. Biophys. Acta* (2014) April
16. *Katiyar S. K., Meleth S., Sharma S. D.*: Silymarin, a flavonoid from milk thistle (*Silybum marianum* L.) inhibits UV-induced oxidative stress through targeting infiltrating CD11b+ cells in mouse skin. *Photochem. Photobiol.* (2008) *84*, 266-271
17. *Knott A., Achterberg V. Smuda C. et al.*: Topical treatment with coenzyme Q10 containing formulas improves skin's Q10 level and provide antioxidative effects. *Biofactors* (2015) *41*, 383-390
18. *Kobielak A., Boddupally K.*: Junctions and inflammation in the skin. *Cell Commun. Adhes.* (2014) *21*, 141-147
19. *Lai-Cheong J. E., Arita K., McGrath J. A.*: Genetic diseases of junctions. *J. Invest. Dermatol.* (2007) *127*, 2713-2725
20. *Lewis J. M., Bürgler C. D., Freudzon M. et al.*: Langerhans cells facilitate UV-B induced epidermal carcinogenesis. *J. Invest. Dermatol.* (2015) *135*, 2824-2833
21. *Lin F. H., Lin J. Y., Tournas J. A. et al.*: Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J. Invest. Dermatol.* (2005) *125*, 826-832
22. *El Maghraby G. M., Barry B. W., Williams A. C.*: Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2008) *7*, 203-222
23. *Mancuso C., Santangelo R.*: Ferulic acid: pharmacological and toxicological aspects. *Food Chem. Toxicol.*(2014) *65*, 185-195
24. *Misery L.*: Skin, immunity and the nervous system. *Br. J. Dermatol.* (1997) *137*, 843-850
25. *Nakamura T., Yoshimoto Y., Sakai K. et al.*: Epiprofin orchestrates epidermal keratinocyte proliferation and differentiation. *J. Cell Sci.* (2014) *127*, 5267-5272
26. *Nyonsaba F., Nagaoka I., Ogawa H. et al.*: Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: natural activators of immune systems. *Curr. Pharm. Des.* (2011) *15*, 527-539
27. *Nomura T., Kabashima K., Miyashi Y.*: The panoply of  $\alpha\beta$ T cells in the skin. *J. Dermatol.* (2014) *Sci.* *76*, 3-9

28. *Ohe H., Tanaka T., Yanai H. et al.*: Maintenance of sweat glands by stem cells located in the acral epidermis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2015) *466*, 333-338
29. *Okuyama R., Tagami H., Aiba S.*: Notch signaling: its role in epidermal homeostasis and in the pathogenesis of skin diseases. *J. Dermatol. Sci.* (2008) *49*, 187-194
30. *Patzelt A., Lademann J.*: The increasing importance of the hair follicle route in dermal and transdermal drug delivery. (In: Dragicevic N., Maibach I.: *Percutaneous penetration enhancers. Chemical methods in penetration enhancement.* 43-45 old.) Springer V. (2015)
31. *Piotrowska A., Wierzbička J., Zmilewski M. S.*: Vitamin D in the physiology and pathology. *Acta Biochem. Pol.* (2016) Jan. 28. (Epub ahead of print)
32. *Pugliese P. T.*: The skin's antioxidant systems. *Dermatol. Nurs.* (1998) *10*, 401-416
33. *Rostan E. F., DeBuys H. V., Madey D. L. et al.*: Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int. J. Dermatol.* (2002) *41*, 606-611
34. *Schallreuter K. U., Wood J. M.*: Free radical reduction in the human epidermis. *Free Radic. Biol.* (1989) *6*, 519-532
35. *Schitteck B.*: The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Curr. Probl. Dermatol.* (2011) *41*, 54-67
36. *Snippert H. J., Haegebarth A., Kasper M. et al.*: Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science* (2010) *327*, 1385-1389
37. *Tay S. S., Roediger B., Tong P. L. et al.*: The skin-resident immune network. *Curr. Dermatol. Rep.* (2013) *3*, 13-22
38. *Tengl L., Lebosky P. A.*: Neural crest stem cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* (2006) *389*, 206-212
39. *DiTommaso T., Cotel D., Prearson H. B. et al.*: Keratin 76 is required for tight junction function and maintenance of the skin barrier. *Plos Genet.* *10*, (2014) Oct. 23.
40. *Uchino Y., Matsumoto J., Watanabe T. et al.*: Nifedipine prevents sodium caprate-induced barrier dysfunction in human epidermal keratinocyte culture. *Biol. Pharm. Bull.* (2015) *38*, 926-929
41. *Vavrová K., Henkes D., Strüver K. et al.*: Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J. Invest. Dermatol.* (2014) *134*, 746-753
42. *Williams A.*: *Transdermal and topical drug delivery from theory to clinical practice.* Pharmaceutical Press. London, (2003)
43. *Wu N. L., Fang J. Y., Chen M. et al.*: Chrysin protects epidermal keratinocytes from UVA- and UVB-induced damage. *J. Agric. Food Chem.* (2011) *59*, 8391-8400
44. *Zheng Y., Chen H., Lai W. et al.*: Cathepsin D repairing role in photodamaged skin barrier. *Skin Pharmacol. Physiol.* (2014) *28*, 97-102
45. *Xu W., Hong S.J., Zhong A. et al.*: Sodium channel Nax is a regulator in epithelial sodium homeostasis. *Sci. Transl. Med.* (2015) Nov 4; *7*, 312ra
46. *Yang D., Chertov O., Bykonskaja S. N. et al.*: Beta-defensin linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* (1999) *286*, 525-528
47. *Yokouchi M., Kubo A., Kawasaki H. et al.*: Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum. *J. Dermatol. Sci.* (2014) Nov. 22. (Epub ahead of print).
48. *Yoshida K., Kubo A., Fujita H. et al.*: Distinct behaviour of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2014) *134*, 856-864

Érkezett: 2016. 04. 19.

Közlésre elfogadva: 2016. 04. 22.

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.

## Ajánlás az „Akne” különszámához

Számos hazai és nemzetközi folyóirat dedikál különszámot egy-egy témának, hogy átfogó képet adjon egy kiválasztott területről, mely valamilyen oknál fogva fokozott érdeklődésre tart számot. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ezen számával az volt a célunk, hogy a kialakulás, a klinikai tünetek és a terápiás megoldások szemszögéből nézve bemutassuk, hogy hogyan gondolkodunk napjainkban az aknéről.

Jelentőségét tekintve az akne az egyik leggyakoribb (bőr)betegség. Csaknem valamennyi ember életét érinti és nincs olyan bőrgyógyász vagy egyéb területen dolgozó orvos, aki ne találkozott volna segítséget kérő aknés beteggel, akinek életminőségét a tünetek jelentősen befolyásolják. A gyakorisága ellenére az akne az utóbbi években került csak az érdeklődés középpontjába, jelentős innovációnak teret adva az alapkutatásban, mely tekintetében elmondhatjuk, hogy hazánk a nemzetközi élvonalhoz tartozik.

Az akne révén kitűnően szemléltethető, hogy milyen lehetőségek rejlenek a bőrgyógyászati kutatás és a klinikai munka ötvözésében, mely komplex szemléletre is szeretnénk felhívni az Olvasó figyelmét. A napjainkban rendelkezésre álló lehetőségeknek köszönhetően a klinikai tünetek, a sejtszintű folyamatok és a genetikai háttér együttes vizsgálata segít értelmezni a betegségek patogenezisét és azonosítani a terápiás célpontokat. Néhány évtizeddel ezelőtt senki nem gondolta, hogy keringésben levő fehérjéket fogunk célzottan alkalmazni a bőrgyógyászatban, vagy hogy terápiás szemmel fogunk nézni a mikrobiomra, illetve hogy lokális kezeléssel fogunk prekancerózus folyamatokat megállítani. Az akne területén jelenleg zajló kutatás hasonló áttöréseket rejt magában, melyek értelmezésében és a mindennapi klinikai gyakorlatra történő lefordításában szeretnénk segítséget adni az Olvasónak!

Külön megtiszteltetés számunkra, hogy ezen számban tisztelgünk Professor Simon Miklós emlékének.

*Törőcsik Dániel*

*Baltás Eszter*

*Kemény Lajos*

*az Akne és Rosacea munkacsoport nevében*

## Az acne patogenezise

### Pathogenesis of acne

SZABÓ KORNÉLIA DR.<sup>1</sup> ÉS TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.<sup>2</sup>

MTA- SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged<sup>1</sup>  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÓ

*Jelenlegi ismereteink alapján az acne vulgaris a bőr egyik leggyakoribb, krónikus gyulladásos betegsége, mely a pilosebaceus egységeket érinti a szébum gazdag régiókban. A jól ismert és jellegzetes tünetek a tinédzserkorú lakosság rendkívül nagy százalékánál szinte univerzálisan megfigyelhetők, bár ezek súlyossága széles spektrumon mozog, igen nagy egyéni eltéréseket mutatva. Cikkünkben a rendelkezésre álló klinikai és kutatási eredményeket összefoglalva az acne jellemző tüneteinek kialakulásában szerepet játszó és terápiás konzekvenciával is járó faktorokat, sejt- és molekuláris szintű patogén folyamatokat kívánjuk bemutatni.*

#### Kulcsszavak:

**acne, patomechanizmus, gének, keratinocita, sebocita, immunsejt, szébum**

#### SUMMARY

*Acne as one of the most common chronic inflammatory skin disorders involves the pilosebaceous units of the sebum rich parts of the body. The typical lesions are observed in the majority of adolescents, however their severity and localization varies greatly among the patients. In the present work we aim to summarize the available results of both clinical as well as basic research and provide a detailed overview on the possible factors of cellular, molecular and genetic origin that could contribute to the pathogenesis and the possible treatment of acne.*

#### Key words:

**acne, pathogenesis, genes, keratinocytes, sebocytes, immune cells, sebum**

Az acne, a pilosebaceus egység gyulladása, az egyik leggyakoribb bőrbetegség, melynek kialakulásában környezeti és egyéni faktorok is fontos szerepet játszanak (1). Az immunsejtek és az azonosításukra használható markerek alaposabb megismerése az utóbbi évtizedben jelentős előrelépést jelentett, mellyel számos bőrgyógyászati betegséghez hasonlóan ma már az acne is megkapta a „T sejt szerinti besorolását”, ezzel együtt pedig a központi szerepet betöltő citokineket is hozzá tudjuk rendelni a betegséghez (2). Az acne kutatás másik izgalmas kérdése a kor izzó területéből, a mikrobiom analízisből nőtte ki magát feltéve a kérdést, hogy mekkora szerepe lehet a normál baktérium flórának, illetve lehetnek-e patológiás szereppel bíró kórokozók is a patogenezisben. Azok számára pedig, akik az innovációt keresik az acne kutatásban, a nem myeloid és nem lymphoid eredetű bőrsejtek, mint a keratinociták immuntulajdonosságainak megismerése mellett, a faggyúsejtek rejtenek mind kiindulási mind pedig végpontot, egyaránt lefedve a zsírsavcsere megváltozását és ezzel a

faggyú összetételének vizsgálatát csakúgy, mint a mindeziáig pusztán atavisztikus sejt-ként számon tartott sejt-típus immunkompetenciájának megismerését. Cikkünk utolsó részében pedig a rendelkezésre álló módszerek hatalmas léptékű bővülésével elért genetikai vizsgálatok eredményeit kívánjuk bemutatni az acne kutatásban, és megpróbáljuk összefoglalni jelen tudásunkat arra vonatkozóan, hogy vajon a géneknek lehet-e szerepe e betegség kialakulásában, súlyosságában.

#### I. Sejtszintű eltérések az acne kialakulásában

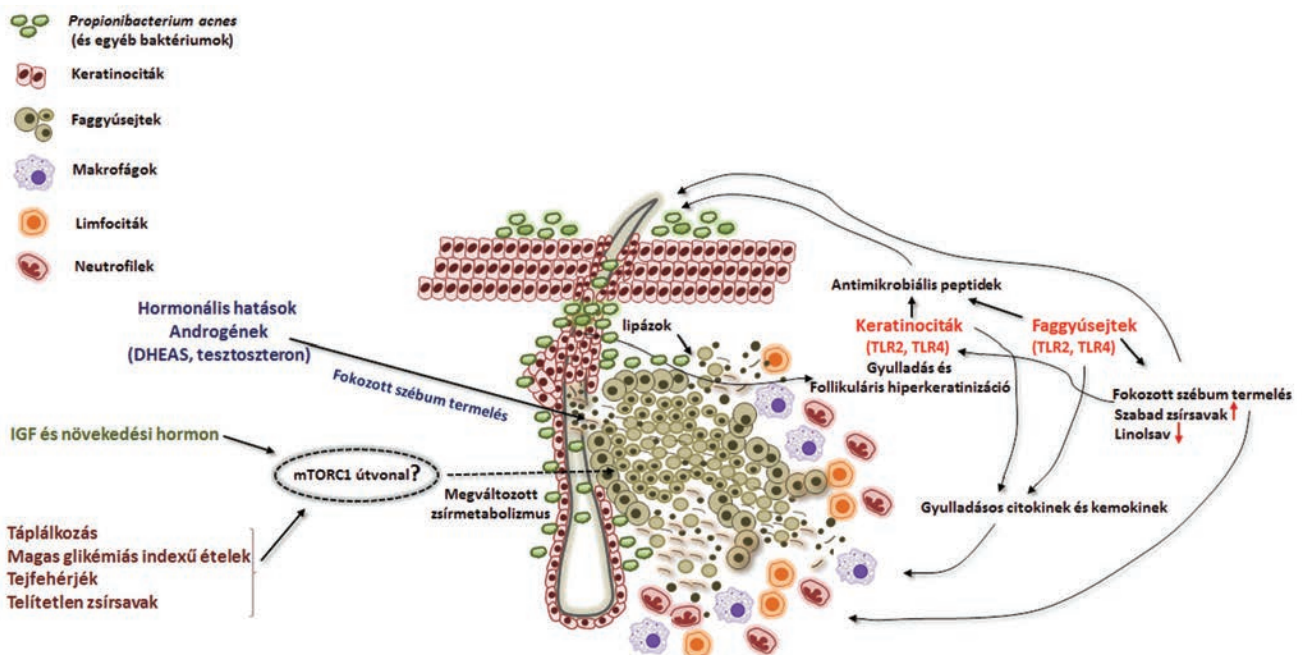
Bőrünkben a keratinociták természetes differenciációs folyamatokon mennek keresztül (3), melynek zavara a follikulus falát alkotó sejtek abnormális proliferációjához és differenciációs folyamataihoz vezetnek, ami végül a keratinociták fokozott elszarusodásával és lemezes leválásával jár együtt. Ezt a folyamatot follikuláris hiperkeratózissnak

Levelező szerző: Dr. Szabó Kornélia és Dr. Törőcsik Dániel  
szabo.kornelia@med.u-szeged.hu és dtorocsik@gmail.com

nevezzük, és tekintjük az acne első, már szövettanilag is jól azonosítható lépésének (4). Az elhalt sejtek összekeveredve a termelődő szébummal egy dugót alakítanak ki, és a folyamat előrehaladtával a faggyú kiürülése teljesen akadályozottá válik. Az elzáródás alatti régióban a folliculusokban élő mikrobiális flóra tagjai és azok anyagcsere termékei, az elhalt sejtek maradványai és egyes szébum komponensek hatására immun- és gyulladásos folyamatok indulnak, valamint a gyulladásos sejtgyülem is egyre jelentősebb lesz. Utolsó lépésként pedig a sejttermelékek és a megváltozott összetételű faggyú fokozott felhalmozódása a pilosebaceus egység teljes roncsolódásához, és a bőr egészének gyulladásához vezet. Ezek a változások jelennek meg a valamennyiünk által jól ismert klinikai tünetekben is: a comedok a folliculáris hiperkeratózis eredményei, az erősen zsíros bőrt a megváltozott működésű faggyúmirigyek a felelősek, a fokozódó pirosság a gyulladásos folyamatok előrehaladásának jelei, míg a papulák, nodusok a gyulladásos sejt és esetleges ödéma, gennygyülem következményei. Bár a bemutatott folyamat lépései csaknem mindenki által elfogadottak, mégis számos kérdés továbbra is válaszra vár a folyamat iniciálásától a résztvevő sejtek szerepén át az azokra ható mechanizmusok tisztázásáig (1. ábra).

### Keratinociták szerepe az acne kialakulásában

A keratinocitákról, szervezetünk és a külső környezet közötti határfelületnek fontos alkotóelemeiről korábban azt feltételeztük, hogy csak passzív elhatároló funkcióval rendelkeznek. Az 1980-as évektől kezdve egyre több adat gyűlt azonban arról, hogy ezek a sejtek aktív védő folyamatokat is ellátnak, felismerik a környezetükben lévő mikrobákat és fontos szerepet vállalnak az immunvédekezésben (5). Erre azért képesek, mert a professzionális immunsejtekhez hasonlóan maguk a keratinociták is kifejeznek mintázatfelismerő receptorokat (pattern recognition receptors – PRR), melyek segítségével felismerik és különbséget tesznek a számunkra veszélyeket hordozó és semleges molekulák, valamint mikroorganizmusok között (6). A PRR-ek közül a Toll-like receptor (TLR) család tagjai játszanak kitért szerepet a folliculáris hiperkeratinizációban és az acnés tünetek során megfigyelhető gyulladásban, valamint az aktivációjukkor bekapcsolódó jellegzetes jelátviteli folyamatokon és transzkripciós programon keresztül (7). A 2000-es évek eleje óta azt is tudjuk, hogy a fenti folyamatok aktivációjára nem pusztán a környezetben található patogén mikroorganizmusok és „veszély” molekulák képesek. A keratinociták az egészséges bőrben is megfigyelhető, a bőr mikrobiomjának fontos tagját jelentő baktériumfajok, például



1. ábra

Az acne pathogenezise

Átfogó ábra, mellyel a gyulladásos acnés lézió kialakításában szereplő sejteket, azok kapcsolatát és a rájuk ható faktorokat kívánjuk szemléltetni. A keratinociták gyulladása, melyben kulcsszerepe lehet a *P. acnes* baktériumnak, vezet a folliculáris keratinizációhoz, mely fokozatosan zárja el a pilosebaceus egység kivezetését. Ez a faggyú korlátozott kiürüléséhez, ami az egyéb sejttermelékekkel együtt a baktériumok jelentős elszaporodásához vezet, mely a TLR 2 és 4 útvalakat bekapcsolva megváltoztatja a faggyúsejtek zsírtermelését, továbbá a keratinocitákhoz hasonlóan antimikrobiális és gyulladásos fehérjék termelődését indukálja. A megváltozott zsír- és fehérje- összetételű mikro környezet a gyulladásos sejtinfiltrátumra is jelentős hatással van, mely hozzájárul a limfociták, makrofágok és neutrofilek baktériumellenes válaszához. A komplex gyulladásos folyamatban csaknem valamennyi sejtszintű szereplőre egyaránt hatással vannak a külső (életmód, táplálkozás) és belső (hormonok) tényezők, melynek szabályozásában az mTORC1 az egyik lehetséges útval

dául a *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) felismerésére is képesek, melyet a későbbiekben részletezünk és helyezünk az acne kontextusába. A TLR receptor aktiváció eredményeképpen termelődő gyulladáshoz kapcsolódó citokinek (többek között interleukin (IL)-1, 6, 18), tumor nekrozis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ); kemokinek (IL-8); antimikrobiális hatású peptidok (humán béta defensin 2 (hBD2)) fontos szerepet játszanak nem csak a szervezet immunvédekezését biztosító egyéb sejttípusoknak a fertőzések helyére történő irányításában, de a lokális reakciók koordinációjában is.

#### **Faggyúsejtek – sejt szintű összekapcsolói a gyulladásnak és a megváltozott zsírsavanyagcsereének**

Az acne jellegzetes megjelenési helyei, az arc, mellkas és a hát, egyaránt faggyúmirigyben gazdag bőrterületek. Mindez közvetlenül felveti a faggyúsejtek szerepét az acnéra jellemző mikrokörnyezet kialakításában és formálásában, mely alapján, fő funkciójuk, az aktív zsírtermelésük megváltozása került legelőször a vizsgálatok középpontjába. Alkotóit tekintve az emberi szébumra, mely mind az alkotó zsírok minőségében mind pedig arányaiban jelentősen eltér az állatvilágban tapasztaltaktól, ezzel lehetséges magyarázatot adva arra, hogy miért nincs az acnénak állatmodellje, elsősorban a zsírsavak, di-, és trigliceridek, viasz-észterek valamint a koleszterin és származékai, mint pl. a szkvalén jellemzők (8). A faggyú szerepére vonatkozóan ugyanakkor ritkán lépünk túl az alapdognán, miszerint a bőrt illetve a szőrszálakat bevonva, a bőr hidrofób védelméhez járul hozzá, pedig jelentős antimikrobiális hatással is bír, továbbá az immunrendszert és a keratinociták működését is egyaránt képes befolyásolni (Lovászi, közlés alatt).

Az acnéval kapcsolatos szébum vizsgálatok csökkent linolsav mennyiséget találtak az érintett betegek bőrén, mely nem csak a faggyúmirigy további zsírtermelésére lehet hatással, de valószínűleg indukálhatja a follikuláris hiperkeratinizációt is (9). A kialakuló tünetek súlyossága a megnövekedett szébum termelés mellett összefüggésben lehet a zsírsavak deszaturációjával is, mely során a telített és telítetlen zsírsavak arányában következik be szignifikáns eltérés specifikus deszaturáz enzimek (pl. zsírsav-deszaturáz –FADS2) hatására. Az acnés betegek bőrfelszínén bizonyítottan magasabb a telítetlen trigliceridek és viasz-észterek aránya. Emellett a lipid peroxidoknak is megemelkedett szintjét találták acnés bőrön, melynek szintén a comedok kialakulásában lehet további jelentős szerepe. A peroxidált zsírok káros hatásainak kivédésében pedig a faggyúsejtek által termelt E vitamin vehet részt, mely szintje csökkent az acnés betegek szébumában (8).

A faggyúmirigy ugyanakkor gyulladáshoz való válasza is képes a már a keratinocitáknál ismert TLR receptorokon (TLR2, 4 és 6) keresztül és termel pro-inflammatorikus citokinek (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , különböző adipokinek), kemokinek (IL-8), antimikrobiális fehérjéket, periglanduláris peptidokat és neuropeptidokat egyaránt. Számos vizsgálat kimutatta, hogy nem csak a TLR receptorok, de az említett célfehérjék is emelkedett szintet mutatnak az acnés bőrmintákban, megerősítve ezen fehérjék és útvonalak *in vivo* relevanciáját (2). Ami még érdekesebb

teszi a faggyúmirigyeket, hogy az intenzív lipid metabolizmusukat is képesek a gyulladáshoz kapcsolódó válaszreakció kialakítására használni olyan pro-inflammatorikus mediátorok termelésével, mint a különböző leukotriének (LT), prosztaglandinok (PG) vagy a 15-hydroxyeicosatetraenoic sav (10), kialakítva egy olyan rendszert, ahol a zsírsavanyagcsere és a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok össze, komoly potenciált rejtve patológiai és esetleges terápiás folyamatokban, melyek jelentősége túlmutathat az acné (Törőcsik, közlés alatt).

#### **Immunsejtek az acné kialakulásában**

Az acnés léziók szövettani mintáiban azonosítható immunsejtek, a jelentős számban jelenlevő neutrofilek, makrofágok és limfociták egyaránt a betegség komplexitását jelzik, ugyanakkor sejtspecifikus részvételükre a tünetek kialakulásában csupán az utóbbi években történtek jelentős vizsgálatok. Elemzésük egyrészt a már birtokunkban levő markerek felhasználásával, másrészt pedig acnés minták génexpressziós mintázatának megismerésével történtek (2).

A megfelelő hisztokémiai markerek segítségével már a léziók kialakulása során azonosítható egy perivaszkuláris limfociták infiltrátum megjelenése. A későbbi szakaszokban, a pusztulák képződésekor ezt követi egy jellegzetes polimorfonukleáris leukociták akkumuláció. Egyes adatok szerint az acnés betegeknek már a tünetmentes bőrén is CD3+ és CD4+ T sejteket és makrofágokat figyelhetünk meg a perifollikuláris és a papilláris dermisz területén (11). Saját eredményeink alapján ezek a makrofágok a léziók inflammatorikus centrumában ún. klasszikusan aktiváltak, szemben a gyulladáshoz kapcsolódó környezetben jelenlevő alternatívan aktiváltakkal, jelezve mikroorganizmusok szerepét az acnés gyulladásban. *In vitro*, valamint állatkísérletek eredményei alapján ezen aktivációs folyamatok kialakításában a *P. acnes* baktérium is szerepet játszhat, melyről ismert, hogy T helper 1 és 17 (Th1, Th17) irányú T sejt differenciáció, valamint IL-10-mediált tolerogén adaptív immunfolyamatok kiváltására is képes (12-14). Továbbá a *P. acnes* képes aktiválni nem csak a neutrofileket de a makrofágokat is, az utóbbiakban patogenezis szempontjából kulcsszerepet betöltő IL-1 $\beta$ -t indukálva (15).

Ahogy számos bőrgyógyászati megbetegedésben, úgy az acnéban is elvégezték a betegségre jellegzetes bőrlézió génexpressziós mintázatának elemzését, mely a betegség hátterében álló jelátviteli utakra és ezzel együtt a kulcsszerepet betöltő sejtekre vonatkozóan fontos adatokat szolgáltatott. Így bizonyítást nyert számos további citokin szerepe a tünetek kialakulásában, mint az IL-1 $\beta$ , IL-6 vagy a TGF- $\beta$ , melyek a Th17 differenciációban szerepelnek. Emellett az IL-17 által (is) szabályozott antimikrobiális fehérjék (S100A7, S100A9, lipocalin, hBD2, hBD3, hCAP18) kódoló gének emelkedett kifejeződését is megfigyelték. Ugyanakkor számos egyéb citokin és kemokin (TNF- $\alpha$ , IL-8, CSF2, CCL20, IL12p40, CXCR3, T-bet és IFN- $\gamma$ ), vagy a regulátoros T sejtek markereit (Foxp3, IL-10, TGF- $\beta$ ) kódoló gének is fokozott mértékű kifejeződést mutattak az egészséges bőrmintákban mértekhez képest (2).

## II. Az acnéra ható nem sejszintű faktorok

### *Az életmód szerepe az acné kialakulásában*

Számos közlést találunk az irodalomban, ami arra utal, hogy a természetes körülmények között élő népcsoportoknál, mint az eszkimóknál vagy a kitava törzs tagjainál az acné ismeretlen, vagyis a betegség a nyugati típusú társadalmak egyik jellegzetessége lehet (16). Logikus a következtetés hogy a háttérben az eltérő életmód, a részben azzal összefüggésben álló hormonális tényezők, valamint eltérő bőr mikroflóra állhat, melyek lehetséges szerepéről rendelkezésre álló ismereteinket részletesebben is bemutatjuk.

### *Hormonális faktorok szerepe*

Az acné kialakulásában a megváltozott hormonális hatások szerepe megkérdőjelezhetetlen, magyarázatot adva arra, hogy a betegség miért a serdülőkor jellegzetessége. A hormonális hatások sejszintű megismerése mind a termelődésük, mind pedig a célsejtek tekintetében a mai napig folyamatban vannak, és a kutatások egyik fő pillérét képezik.

Az androgének kulcsszerepét az acné patogenezisében klinikai és kísérletes megfigyelések egyaránt alátámasztják. Befolyásolhatják épp úgy a faggyúsejtek, mint a keratinociták gyulladási profilját, a faggyúsejtek zsírtelmesítését, de immunsejtekre kifejtett hatásuknak is lehet mind patológiai mind pedig terápiás konzekvenciája. Fő molekulája egy, a mellékveséből származó hormonnal, a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS), mely a tesztoszteron prekurzora. Az acné kialakulásában betöltött fontos szerepét az alábbi klinikai megfigyelések támasztják alá: 1) az ún. korai acné a prepubertás időszakban alakul ki, amikor a szérumban DHEAS szintje emelkedett; 2) a tesztoszteron és a DHEAS szisztémás alkalmazása növeli a faggyúmirigyek méretét és az általuk termelt szébum mennyiségét; 3) a súlyos acnéban szenvedő betegek szérumban gyakran emelkedett DHEAS szint figyelhető meg; 4) a későbbiekben ismertett policisztás ovárium szindrómában (PCOS) is megemelkedett a DHEAS szint, mely betegséggel társultan gyakran acnés tünetek kialakulása is megfigyelhető (17).

Az androgéneknél szemben az ösztrogéneknek is szerepe lehet az acné kialakulásában, elsősorban a szébum termelésének csökkentésével, bár a folyamat háttérben álló pontos mechanizmusról keveset tudunk. Egyes feltételezések szerint az ösztrogén közvetlenül antagonizálhatja az androgének hatását, negatív visszacsatolás segítségével gátolhatja az ivarmirigyekben történő termelődését, és esetleg közvetlenül szerepe lehet a zsírtelmesítésben szerepet játszó gének szabályozásában (18).

Szintén a lipid természetű hormonok közé tartoznak a számos gyulladáscsökkentő sajátossággal rendelkező D vitamin, a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor gamma (peroxisome proliferator activated receptor gamma–PPAR $\gamma$ ) receptort aktiválni képes zsírok, valamint a retinsav is, melynek számos metabolitjáról ismert, hogy képes az acné kialakulásában szereplő valamennyi sejttípus működését befolyásolni (19). A retinsav terapi-

ás felhasználására Remenyik professzornő cikkére utalunk.

Az acné kialakulásával az inzulin–szerű növekedési faktor (insulin-like growth factor – IGF) és a növekedési hormon is összefüggésbe hozható, szérumban szintjeik emelkedtek serdülőkorban, amikor a tünetek kialakulásának esélye a legnagyobb. Az IGF nem csak a faggyúsejtek zsírtelmesítését képes befolyásolni, de képes azok gyulladási válaszát is érzékenyíteni a TLR útvonal aktivációjával. Hatásának középpontjában a faggyúsejtekben és számos immunsejtben egyaránt aktív ún. mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) útvonal állhat. Ennek szerepe nem csak acnéban, de számos más ún. nyugati típusú életmóddal kapcsolatba hozott betegségek esetében is felmerült, mint pl. az elhízás, 2-es típusú cukorbetegség vagy a prosztata daganat (9). Ezen elmélet megerősítése, illetve erre építve az acnés betegek lehetséges komorbiditásainak azonosítása érdekes eredményeket hozhat a közeljövőben.

### *A táplálkozás szerepe az acné kialakulásában*

Az étrendi tényezők szerepe egyaránt az érintett betegek és a tudományos érdeklődés középpontjában áll, ugyanakkor a mai napig nem született olyan átfogó tanulmány, mely egyértelmű irányt mutatna a laikus megfigyelések és a tudományos tények világában. A populáció szintű vizsgálatok (a természeti népek étrendje, mely jelentősen eltér a modern társadalmak táplálkozási szokásaitól), a hormon-hatású anyagok jelenléte az ételekben (mint például A és D vitamin) csakúgy, mint a szervezetünk szisztémás válasza a különböző ételekre egyaránt szereppel bírhat. A molekuláris kapcsolat szintjén pedig a fentebbi bekezdésben már említett mTORC1 útvonal került a fókuszba, melyet az IGF mellett a magas glikémiás indexű ételek, az inzulin, a telítetlen zsírsavak illetve számos tejfehérje is képes bekapcsolni (9). Ezen faktorok szerepét számos, bár döntően kis esetszámú vizsgálat is felveti, mely közül az egyik legérdekesebb az a tanulmány, mely az acnés tünetek javulását tapasztalta a vizsgálatban résztvevő azon betegek esetében, akik alacsony glikémiás terhelést eredményező (low glycaemic load – LGL) étrendet követtek. A javuló tüneteket mutató betegek arcán levő faggyúban a telítetlen zsírsavak mennyisége is lecsökkent a testtömeg mellett a kontroll csoportéhoz képest, konkrétan rámutatva az LGL diéta szerepére a szébum összetételének megváltozására, és ezzel együtt az acnés tünetek súlyosságára is. Saját eredményeink alapján ebbe a folyamatba illeszkehet be a „jóllakottság hormon” leptin is, mint pro-acné ágens, mely hasonlóan az acnés betegek faggyújában ismertettekhez, kísérleteinkben megnövelte a telítetlen zsírsavak arányát a faggyúban. Továbbá a szébumban megtalálható legfőbb antioxidáns az E vitamin leptin kezelés hatására történő csökkenése is felveti annak a lehetőségét, hogy komoly szereppel bírhat a gyulladási acnés bőrtünetek esetében tapasztalt megváltozott faggyúösszetétel kialakításában, példát mutatva arra, hogy molekuláris szinten hogyan kapcsolódhat össze a táplálkozás és a betegség (20).



### A kután mikroflóra szerepe

Bőrünk jellegzetes mikrobiális flórával rendelkezik, mely közösséget kután mikrobiótának vagy mikroflórának is nevezünk: ez baktériumok, gombák és ma még kevésbé ismert és azonosított vírusok közössége (21-23). Tagjai a humán sejtekkel szoros kapcsolatban egy komplex ökoszisztémát alkotnak, aminek pontos összetétele hosszú koevolúciós folyamatok eredményeképpen alakult ki (24). Feladatuk jóval összetettebb, mint azt korábban gondoltuk. Nem pusztán megakadályozzák más, esetleg patogén fajok megtelepedését a szervezetünkben, de a Human Microbiome Projekt (HMP) napjainkban is folyó, összehangolt vizsgálatait alapján körvonalazódnak látszik aktív és rendkívül fontos szerepük a szervezetünkben zajló biológiai folyamatok szabályozásában is (21). A bőr mikrobiótájában eddig mintegy 1000 különféle baktériumfaj jelenlétét sikerült igazolni, melyek 19 különböző törzsbe tartoznak. Leggyakoribbak az *Actinobacteria* (*Propionibacterium* és *Corynebacterium* fajok), *Proteobacteria*, *Firmicutes* (*Staphylococcus* fajok) és a *Bacteroidetes*-ek. Bár a kután mikrobióta összetétele testtájanként és az életkorral jelentős eltéréseket mutat, a serdülőkort követően a szébum gazdag területeken a domináns mikroba a *P. acnes* baktérium (22, 23). A HMP kutatói által a közelmúltban végzett összehasonlító vizsgálatok, melyek során a már korábban bemutatott, természeti népek és fejlett társadalmak tagjainak mikroflóráját hasonlították össze szintén meglepő eredményeket adtak; a természeti népek mikroflórája jóval sokszínűbb és fajgazdagabb, a *P. acnes* dominanciája jóval kevésbé jellemző (25, 26). Ezek alapján felmerül annak a lehetősége, hogy főként az ipari forradalom utáni szocioökonómiai változások eredményeképpen a csökkenő mikrobiális sokféleség hozzájárulhat a lipidgazdag területeken a *P. acnes* fokozott jelenlétéhez. Ez a serdülőkori átmeneti időszakban a humán sejtek és a baktérium közötti egyensúly felbomlásához, és az acnés tünetek kialakulásához vezethet (Szabó, közlés alatt).

Ugyanakkor a *P. acnes* szerepét az acne vulgaris kialakulásában, immun- és gyulladási folyamatok indításában a különböző bőrsejtekben sokan megkérdőjelezzik, az elmúlt évek jelentős *in vitro* kísérletes adatai ellenére. A legfontosabb ellenérv, amit az elmélet bírálói felvetnek az az, hogy hogyan is lehetne a bőr mikroflórájának egyik legfontosabb és legelterjedtebb tagja patogén (27)? Továbbá ha tényleg betegség az acne akkor miért nem követi az egyéb fertőző betegségeknél megszokott kontagiozitást, megjelenést és lefolyást? Azáltal hogy kontaktusba kerül valaki bőre egy acnés bőrrrel miért nem lesz neki is acnéja, és miért csak bizonyos korban képes a *P. acnes* gyulladást kiváltani? Ezeknek a kérdésnek a megválaszolása még várat magára. Jelenlegi elképzelések alapján a szervezet, és ezen belül a bőr homeosztázisának fenntartásához elengedhetetlen a bőr mikroflóra jelenléte, valamint a humán sejtekkel való harmonikus egyensúly kialakítása. Ennek felborulása, az úgynevezett diszbiózis állapot eredményezheti azt, hogy egyes, egyébként ártalmatlan mikrobák opportunista patogénné válhatnak. Ez történhet az acne vulgaris patogenezise kapcsán, amikor a serdülőkori hormonális

változások következtében nagy átalakulások figyelhetőek meg a mikrobióta összetételében is, különösen a szébum gazdag területeken (28). A faggyúmirigyek fokozott működése miatt az egyébként lipofil *P. acnes* válik a domináns fajjává, ami bakteriális kompetíció eredményeképpen visszaszoríthatja más fajok jelenlétét. A serdülőkori átmeneti időszakban a baktérium fokozott jelenlétére sem a bőr, sem az immunrendszer nincs még megfelelően felkészülve, a kialakuló diszbiózis pedig patogén folyamatok indulását eredményezheti. Közlés alatt álló kutatási eredményeink alapján ugyanakkor a faggyúsejtek jelentős hatással lehetnek a *P. acnes* gyulladáskeltő hatására is. Mind a termelt fehérjék, mind pedig zsírsavak, azaz a faggyú összetételének megváltoztatásán keresztül azt találtuk, hogy a faggyúsejtek szelektíven képesek befolyásolni a *P. acnes* hatását makrofágokon és limfocitákon egyaránt (Lovászi, közlés alatt). Természetesen ezen elméletek feltételezik azt is, hogy idővel olyan folyamatok indukálódhatnak, melyek képesek újra kontroll alatt tartani a megváltozott összetételű mikrobiótát és a faggyúmirigy működését egyaránt. Ez lehet az oka annak, hogy a 20-as évek elejére a fiatalok legnagyobb részénél az acnés tünetek megszűnnek.

### III. Genetikai tényezők szerepe az acnéban

Az örökletes faktorok szerepét az acne vulgaris kialakulásában Veiel és Wolff elismert dermatológusok vetették fel a XIX. század második felében (29). Néhány évvel később, a XX. század elején Hermann Werner Siemens német bőrgyógyász kezdett szisztematikus vizsgálatokat, melyben különböző bőrbetegségek, többek között az acne örökletes háttérét elemezte. Vizsgálatait a világon elsőként egy- és kétpetéjű ikrek bevonásával végezte, és nevéhez fűződik az ikervizsgálatok alap módszertanának kidolgozása (30, 31). A II. világháborút követően újraindultak a genetikai vizsgálatok, ekkor szisztematikus kérdőíves családvizsgálatok alapján Hugo Hecht vetette fel az acne öröklődő jellegét (29). Ezt követően a világ számos országában folytak iker, populációgenetikai és egyéb felmérések, melyek a betegség számos jellegzetességét írták le (32-34), olykor talán túlzó következtetéseket is levonva. A betegség örökletes formáját leginkább azon esetekben találták, ahol az anyánál is ismert volt súlyos acne kialakulása, így Ghodsi és munkatársai felvetették, hogy az X kromoszómán lévő gének között is érdemes keresni a betegségért felelős géneket (35). De tényleg a gének hatása képezi a megfigyelés alapját, vagy az életforma az, ami hasonló egy adott családon belül? Érdemes elgondolkodni ezen, főleg annak tükrében, hogy a nyugati típusú fejlett társadalmakban a betegség prevalenciája eléri a 80-90%-ot a tinédzserkorú lakosság körében.

A lehetséges örökletes faktorok megfelelő molekuláris analízise és statisztikai értékelése csak egészen későn, az 1990-es években indultak, az érthető technikai korlátok miatt. A kutatók az acne patogenezisérről alkotott modell alapján először főként olyan gének polimorfizmusait kezdték eset-kontroll genetikai vizsgálatokban elemezni, me-

lyek a hormonális és a sebocita funkciók szabályozásban, valamint a veleszületett immun- és gyulladásos folyamatokban játszhatnak szerepet. Az elmúlt években ezek kiegészültek a szervezet és a sejtek energiaháztartásának szabályozóival, a sebgyógyulási folyamatok és az extracelluláris mátrix kialakulását, valamint a jelenlegi terápiás modalitások hatékonyságát esetlegesen befolyásoló genetikai variánsok analízisével (36) (1. táblázat). Számos polimorfizmus vizsgálata már több populációban is megtörtént, sokszor egymásnak ellentmondó eredményekkel. Ennek oka összetett. Ezek a vizsgálatok sokszor relatíve kis számú kontroll és beteg egyén bevonásával készülnek. Populációs különbségek is magyarázhatják a megfigyelhető eltéréseket, valamint jelenleg nem áll rendelkezésre egy jól definiált beválogatási és kizárási kritérium rendszer sem, ami egységesítené a különböző országokban végzett tanulmányokat – a bőrgyógyászok jelentős része a mai napig nem tesz különbséget az acne különböző formái között. Meg kell említeni azt is, hogy bár technikailag az ilyen vizsgálatok ugyan elég egyszerűnek tekinthetők, ezek helyes tervezése és az eredmények megfelelő értelmezése a genetika tudományában való jártasságot igényel.

Az elmúlt években az izolált eset-kontroll vizsgálatok mellett nagyszámú, úgynevezett teljes genomasszociációs

analízisek (genome-wide association study, GWAS) is készültek, melyek előzetes hipotézis nélkül hasonlítják a kontroll és beteg egyéneket (37). Olyan polimorfizmusokat keresnek, melyek előfordulási gyakorisága eltér a két csoportban, és ez alapján jelenlétük vagy hiányuk összefüggésbe hozható a betegségre való hajlam kialakulásával. A tudományos közvélemény nagy érdeklődéssel várta ezeket a vizsgálatokat, de egyelőre igazán átütő eredményt más betegségekkel ellentétben nem sikerült mutatniuk. Ennek oka egyelőre nem ismert. Kanadában végzett, európai eredetű populációt elemző tanulmányban a 8q24-es régióban található polimorfizmusok (rs4133274, rs13248513) és a serdülőkori acne között találtak összefüggést (38, 39). Az azonosított SNP-k génszegény régióban, 72kb távolságban találhatóak a Myc proto-onkogéntól, és feltételezhetően az androgén receptor (AR) Myc által történő szabályozásán keresztül fejthetik ki hatásukat (40). Kínai populációban végzett vizsgálatokban szintén az androgén metabolizmus folyamatában szerepet játszó gének polimorfizmusait azonosították (39). Ezzel szemben brit tanulmányban Navarini és munkatársai acnéval összefüggésben eddig kevésbé vizsgált útvonal, a transzformáló növekedési faktor béta (transforming growth factor beta - TGF- $\beta$ ) szerepét vetették fel (41).

### 1. táblázat

Az acne kialakulásában feltételezeten szerepet játszó, molekuláris genetikai vizsgálatok során elemzett örökletes faktorok (egynukleotidos- és méretpolimorfizmusok)

Immun- és gyulladásos folyamatok szabályozása							
Gén	rs szám	Polimorfizmus	Referencia	Gén	rs szám	Polimorfizmus	Referencia
TNF	rs361525	-238 G>A	(36, 49-51)	IL-4	rs2243250	-590 C>T	(52)
TNF	rs1800629	-308 G>A	(36, 49-51, 53-55)	IL-4R	rs1801275	A>G (Gln576Arg)	(52)
TNF	rs1800750	-376 G>A	(50)	IL-6	rs1800796	-572 G>C	(56)
TNF	rs1799724	-857 C>T	(36)	IL-8	rs4073	-251 A>T	(57, 58)
TNF	rs1800630	-863 C>A	(36)	IL-10	rs1800896	-1082	(54)
TNF	rs1799964	-1031 T>C	(36)	TLR2	rs5743708	+2258 G>A Arg753Gly	(59) (60)
TNFRSF1B (TNFR2)	rs1061622	+676T>G M169R	(59)	TLR4	rs4986790	+896 A>G Asp299Gly	(61) (60)
IL-1A	rs1800587	-889 C>T	(56, 58)	TLR4	rs4986791	+116 C>T Thr399Ile	(61) (60)
IL-1A	rs17561	+4845 C>A (Ala114Ser)	(62)	GMCSF		-677	(63)
				MUC1	tandem ismétlődés		(64)
Hormonális szabályozás							
CYP1A1	rs743572	-34 C/T	(59, 65)	CYP17	rs2066479, rs8190557, rs913580, rs2257157, rs7039978, rs2476923, rs11788785, rs10990258, rs11788083, rs8190504, rs4743709, rs2066476		(66)
CYP1A1	rs4646903	+6235 T>C	(65)				
CYP1A1	rs1048943	+4889 A>G	(65)				
HSD3B1 HSD17B3	rs6203, rs6201, rs6428829		(66)				
Energiaháztartás							
AR	CAG ismétlődés		(67, 68)	PPAR $\gamma$	rs1801282	+34 C>G (Pro12Ala)	(69)
IGF-1	CA ismétlődés		(70)	RETN	rs1862513	-420 C>G	(57)
Extracelluláris mátrix remodelling							
MMP2	rs243865	-1306 C>T	(71)	TIMP2	rs8179090	-418 G>C	(71)

### Az acne mint komorbiditás

Az acne társbetegségként is előfordulhat szindrómák részeként, melyek klinikai jellemzőit Károlyi főorvosnő részletesen ismerteti a BVSZ ezen számában. E betegségek genetikai vizsgálatának előnye hogy a diagnózis és a klaszszifikáció (ezáltal a betegek beválogatása) egy nemzetközileg is elfogadott kritériumrendszer alapján történik. A legklasszikusabb példa a PCOS, mely kialakulásának összefüggésében álló genetikai faktorok vizsgálata során a klinikailag megfigyelhető bőrtünetek (acne, hirsutismus, seborrhea) gyakoriságát is elemzik. Ezek a vizsgálatok egyértelműen alátámasztják, hogy az endokrin és a metabolikus folyamatok zavarai fontos szerepet játszhatalnak a jellegzetes bőrtünetek kialakulásában.

A PCOS mellett az acne más betegségekkel egyidejűleg is előfordulhat. CAH (congenital adrenal hyperplasia) SAHA (seborrheoa, acne, hirsutismus, alopecia) HAIR-AN (hyper androgenism, insulin resistance, acanthosis nigricans) betegségek az endokrin rendszer hibás működésének eredményeképpen alakulnak ki egyes esetekben magas androgén szintek, míg máskor a perifériás szövetek androgén érzékenysége fokozott (1, 42).

Ezzel szemben SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) és PAPA (pyogenic arthritis, pioderma gangrenosum acne) szindrómák esetében a szervezet fokozott gyulladáshoz való hajlandósága és az immunfolyamatok nem megfelelő szabályozása figyelhető meg (43). Előbbi esetben egy nem receptor típusú protein foszfatáz (PTPN22), míg PAPA szindrómás egyénekben a prolin-szerin-threonin foszfatáz interakciós protein 1 (PSTPIP1) mutációinak szerepét feltételezik (44, 45).

Régóta ismert, hogy Apert szindrómás betegeknek általában fokozott faggyútermelés figyelhető meg, és gyakran igen súlyos acnétól is szenvednek. Ez egy autoszómális domináns kongenitális betegség, melyre jellemzőek a koponya és az arc, valamint a kezek és a lábak jellegzetes malformációi. A betegek genetikai analízise a fibroblaszt növekedési faktor receptor 2 (FGFR2) génben azonosított mutációkat, melynek hatására a receptor abnormális aktivitása folliculáris hiperkeratinizációt és faggyúmirigy hipertrófiát, valamint végső soron súlyos acnés tünetek kialakulását eredményezi (43). FGFR2 mutáció szomatikus előfordulásánál unilaterális, atipusosan megjelenő, a Blaschko vonalakat követő acnés tüneteket is leírtak, ahol az S252W mutáció jelenlétét csak a tünetes területeken sikerült igazolni. Ezen betegek esetében a többi, jellegzetes csontfejlődési malformáció sem volt jelen (46, 47).

Mindezek alapján bár az acnéra való hajlam öröklődő jellege régóta ismert, az elmúlt évek kutatási eredményei még nem hozták meg a várt áttörést abban a tekintetben, hogy konkrétan melyek, azok a kulcsfontosságú gének és alléljaik, amelyek izolált vagy együttes állása a betegség kialakulásában fontos szerepet játszhatalnak. Az azonban biztos, hogy a metabolikus, az endokrin és az immunrendszer komplex egyensúlya szükséges a bőr homeosztázisának kialakításához és fenntartásához, és az ezt befolyásoló genetikai tényezők szerepe jelentős lehet.

### IV. Az eredményekben rejlő terápiás perspektívák

A jelenleg alkalmazott terápiás protokollokra e kiadvány további cikkeire utalunk. Jelen írásunkban inkább a kutatási eredményekre épülő lehetséges irányokat kívánjuk bemutatni, melyek közül az immunmoduláció a többi gyulladásos bőrgyógyászati megbetegedéshez hasonlóan talán a legkecsegtetőbb lehetőséget rejti az acne esetében is, melyben a célzott terápiák jelenthetnek áttörést. Ezen terápiák kifejlesztésében fontos szerepet kaphatalnak a már azonosított citokinek, mint például az IL-1, valamint sejttípusok, például a Th17 sejtek.

A keratinociták és a faggyúsejtek immunsajátságainak topikális és/vagy szisztémás módosítása is fontos irányvonal csakúgy, mint a proliferációjuk befolyásolása. Ugyanakkor, ahogy azt bemutattuk, elsősorban a betegség megelőzésében és kezdeti stádiumában gondoljuk ezeket relevánsnak. Működésük alaposabb megismerése fiziológiás mind pedig patofiziológiás körülmények között kétségtelenül további terápiás lehetőségeket rejtenek magukban, és például a különböző antimikrobiális fehérjék, vagy a faggyúsejtek által termelt zsírok szelektív szabályozása jelenhet, meg mint terápiás célpont, nem csak az acne, de egyéb bőrgyógyászati megbetegedések ellátásában is.

Az utóbbi évek eredményei az acne kezelésében is felvették a mikrobiom modulálásának lehetőségét, mellyel az egészséges homeosztázist lehetne visszaállítani a baktériumok és a bőr sejtei között. Ez a megközelítés nem csak terápiás szempontból lenne komoly paradigmaváltás, de az anitibiotikumok egyre szélesebb körű alkalmazásában is alternatívaként jelenhet meg. A baktériumok arányainak megváltoztatása túllép azon a szemléleten, hogy csak azok elpusztításával érhető el a terápiás cél.

Összefoglalva, ahogy azt megpróbáltuk szemléltetni, az acne patogenezisének megértéséhez nem csak külön-külön, de együttesen is értelmezni kell mind az örökletes hajlamosító és védő faktorokat, a hormonális változásokat, a környezeti tényezőket, a bőr mikrobiomjának szerepét. Számolni kell emellett a táplálkozás és esetleges egyéb betegségek hatásával is, melyek szisztémás és sejtspecifikus hatásainak megismerése csak most kezdődött el az acne kontextusában (16, 48). Ez a komplexitás és az igazolt „kulcsfaktorok” hiánya jelenik meg és okoz nehézséget a megfelelő terápiás stratégiák kialakításában is, és (egyenlőre) irányvonalak vannak mintsem célzott terápia, szemben például a pikkelysömörrel. Ugyanakkor joggal bízhatunk abban, hogy az utóbbi évek tudományos érdeklődése még tovább fokozódik és eredményez terápiás megoldást az acnés betegek számára is.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az ábra elkészítésében dr. Kovács Dóra, a cikkben szereplő eredményeinkhez és a cikk megírásához az NK105369 (SzK), NN117020 (TD) pályázatok és a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj SZK, TD nyújtottak segítséget.

## IRODALOM

1. Zouboulis C. C.: Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol* (2014) 32, 389-396.
2. Kelhala H. L., Palatsi R., Fyhrquist N. és mtsai.: IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One* (2014) 9, e105238.
3. Fuchs E.: Epidermal differentiation: the bare essentials. *J Cell Biol* (1990) 111, 2807-2814.
4. Kurokawa I., Danby F W., Ju Q., és mtsai.: New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* (2009) 18, 821-832.
5. Csato M., Kenderessy A. S., Dobozy A.: Enhancement of *Candida albicans* killing activity of separated human epidermal cells by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* (1987) 116, 469-475.
6. Nagy I., Pivarcsi A., Koreck A. és mtsai.: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* (2005) 124, 931-938.
7. Pivarcsi A., Bodai L., Rethi B., és mtsai.: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* (2003) 15, 721-730.
8. Ottaviani M., Camera E., Picardo M.: Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* (2010) 2010, pii: 858176.
9. Melnik B. C.: Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* (2015) 8, 371-388.
10. Zhang Q., Seltmann H., Zouboulis C. C. és mtsai.: Involvement of PPARgamma in oxidative stress-mediated prostaglandin E(2) production in SZ95 human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 42-48.
11. Norris J. F., Cunliffe W. J.: A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* (1988) 118, 651-659.
12. Sugisaki H., Yamanaka K., Kakeda M. és mtsai.: Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci* (2009) 55, 47-52.
13. Caillon F., O'Connell M., Eady E. A. és mtsai.: Interleukin-10 secretion from CD14+ peripheral blood mononuclear cells is downregulated in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* (2010) 162, 296-303.
14. Agak G. W., Qin M., Nobe J. és mtsai.: *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol* (2014) 134, 366-373.
15. Qin M., Pirouz A., Kim M. H. és mtsai.: *Propionibacterium acnes* induces IL-1beta secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol* (2014) 134, 381-388.
16. Szabo K., Kemeny L.: Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol* (2011) 72, 766-773.
17. Zouboulis C. C., Chen W. C., Thornton M. J. és mtsai.: Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* (2007) 39, 85-95.
18. Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C.: An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* (2011) 3, 41-49.
19. Zouboulis C. C.: The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)* (2004) 3, 9-26.
20. Torocsik D., Kovacs D., Camera E. és mtsai.: Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* (2014) 171, 1326-1335.
21. Ottman N., Smidt H., de Vos W M. és mtsai.: The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* (2012) 2, 104.
22. Grice E. A., Kong H. H., Conlan S. és mtsai.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* (2009) 324, 1190-1192.
23. Grice E. A., Segre J. A.: The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* (2011) 9, 244-253.
24. Blaser M. J., Falkow S.: What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol* (2009) 7, 887-894.
25. Clemente J. C., Pehrsson E. C., Blaser M. J. és mtsai.: The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* (2015) 1.
26. Leung M. H., Wilkins D., Lee P. K.: Insights into the pan-microbiome: skin microbial communities of Chinese individuals differ from other racial groups. *Sci Rep* (2016) 6, 21355.
27. Shaheen B., Gonzalez M.: A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* (2011) 165, 474-485.
28. Oh J., Conlan S., Polley E. C. és mtsai.: Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med* (2012) 4, 77.
29. Hecht H.: Hereditary trends in acne vulgaris. *Prevention of acne. Dermatologica* (1960) 121, 297-307.
30. Siemens H. W.: Die Zwillingspathologie, Ihre Bedeutung, Ihre Methodik, Ihre Bisherigen Ergebnisse. Berlin: J. Springer (1924).
31. Siemens H. W.: Die Vererbung in der Aetiologie der Hautkrankheiten. *Jadassohn J: J Springer* (1929).
32. Walton S., Wyatt E. H., Cunliffe W. J.: Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol* (1988) 118, 393-396.
33. Downing D. T., Wertz P. W., Stewart M. E.: The role of sebum and epidermal lipids in the cosmetic properties of skin. *Int J Cosmet Sci* (1986) 8, 115-123.
34. Evans D. M., Kirk K. M., Nyholt D. R. és mtsai.: Teenage acne is influenced by genetic factors. *Br J Dermatol* (2005) 152, 579-581.
35. Ghodsi S. Z., Orawa H., Zouboulis C. C.: Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* (2009) 129, 2136-2141.
36. Szabo K., Tax G., Teodorescu-Brinzeu D. és mtsai.: TNFalpha gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* (2011) 303, 19-27.
37. Falus A. L. V., Tóth S., Oberfrank F. és mtsai.: Genetika és genomika: Typotex Kiadó (2014).
38. Zhang M., Qureshi A. A., Hunter D. J. és mtsai.: A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet* (2014) 133, 259-264.
39. He L., Wu W. J., Yang J. K. és mtsai.: Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun* (2014) 5, 2870.
40. Grad J. M., Dai J. L., Wu S. és mtsai.: Multiple androgen response elements and a Myc consensus site in the androgen receptor (AR) coding region are involved in androgen-mediated up-regulation of AR messenger RNA. *Mol Endocrinol* (1999) 13, 1896-1911.
41. Navarini A. A., Simpson M. A., Weale M. és mtsai.: Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun* (2014) 5, 4020.
42. Lolis M. S., Bowe W. P., Shalita A. R.: Acne and systemic disease. *Med Clin North Am* (2009) 93, 1161-1181.
43. Chen W., Obermayer-Pietsch B., Hong J. B. és mtsai.: Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25, 637-646.
44. Veillette A., Rhee I., Souza C. M. és mtsai.: PEST family phosphatases in immunity, autoimmunity, and autoinflammatory disorders. *Immunol Rev* (2009) 228, 312-324.
45. Colina M., Pippucci T., Moro M. A. és mtsai.: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome: is PTPN22 involved? *Clin Exp Rheumatol* (2012) 30, 451.
46. Melnik B. C., Vakilzadeh F., Aslanidis C. és mtsai.: Unilateral segmental acneiform naevus: a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? *Br J Dermatol* (2008) 158, 1397-1399.
47. Munro C. S., Wilkie A. O.: Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. *Lancet* (1998) 352, 704-705.
48. Koreck A., Pivarcsi A., Dobozy A. és mtsai.: The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* (2003) 206, 96-105.

49. Aisha N. M., Haroon J., Hussain S. és mtsai.: Association between tumour necrosis-alpha gene polymorphisms and acne vulgaris in a Pakistani population. *Clin Exp Dermatol* (2016) 41, 297-301.
50. Grech I., Giatrakos S., Damoraki G. és mtsai.: Impact of TNF haplotypes in the physical course of acne vulgaris. *Dermatology* (2014) 228, 152-157.
51. Sobjanek M., Zablotna M., Nedoszytko B. és mtsai.: Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -238 and -308 of the tumour necrosis factor alpha gene and acne vulgaris in Polish patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) 23, 331-332.
52. Al Robaee A. A., Alzolibani A., Al Shobaili H. és mtsai.: Association of interleukin 4 (-590 T/C) and interleukin 4 receptor (Q551R A/G) gene polymorphisms with acne vulgaris. *Ann Saudi Med* (2012) 32, 349-354.
53. Agodi A., Barchitta M., Valenti G. és mtsai.: Role of the TNFA -308G > A polymorphism in the genetic susceptibility to acne vulgaris in a Sicilian population. *Ann Ig* (2012) 24, 351-357.
54. Al-Shobaili H. A., Salem T. A., Alzolibani A. A. és mtsai.: Tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and interleukin 10 -1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. *J Dermatol Sci* (2012) 68, 52-55.
55. Baz K., Emin Erdal M., Yazici A. C. és mtsai.: Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients. *Arch Dermatol Res* (2008) 300, 371-376.
56. Younis S., Javed Q.: The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* (2015) 307, 365-370.
57. Hussain S., Iqbal T., Sadiq I. és mtsai.: Polymorphism in the IL-8 Gene Promoter and the Risk of Acne Vulgaris in a Pakistani Population. *Iran J Allergy Asthma Immunol* (2015) 14, 443-449.
58. Sobjanek M., Zablotna M., Glen J. és mtsai.: Polymorphism in interleukin 1A but not in interleukin 8 gene predisposes to acne vulgaris in Polish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27, 259-260.
59. Tian L. M., Xie H. F., Yang T. és mtsai.: Association study of tumor necrosis factor receptor type 2 M196R and toll-like receptor 2 Arg753Gln polymorphisms with acne vulgaris in a Chinese Han ethnic group. *Dermatology* (2010) 221, 276-284.
60. Koreck A., Kis K., Szegedi K. és mtsai.: TLR2 and TLR4 polymorphisms are not associated with acne vulgaris. *Dermatology* (2006) 213, 267-269.
61. Grech I., Giatrakou S., Damoraki G. és mtsai.: Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptor-4 protect against acne conglobata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26, 1538-1543.
62. Szabo K., Tax G., Kis K. és mtsai.: Interleukin-1A +4845(G>T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens* (2010) 76, 411-415.
63. Sobjanek M., Glen J., Zablotna M. és mtsai.: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-677C/a promoter gene polymorphism is not associated with acne vulgaris in Polish population. *Acta Dermatovenerol Croat* (2012) 20, 213-214.
64. Ando I., Kukita A., Soma G. és mtsai.: A large number of tandem repeats in the polymorphic epithelial mucin gene is associated with severe acne. *J Dermatol* (1998) 25, 150-152.
65. Sobjanek M., Zablotna M., Dobosz-Kawalko M. és mtsai.: Polymorphisms in the cytochrome P-450 (CYP) 1A1 and 17 genes are not associated with acne vulgaris in the Polish population. *Postepy Dermatol Alergol* (2015) 32, 323-326.
66. Yang X. Y., Wu W. J., Yang C. és mtsai.: Association of HSD17B3 and HSD3B1 polymorphisms with acne vulgaris in Southwestern Han Chinese. *Dermatology* (2013) 227, 202-208.
67. Pang Y., He C. D., Liu Y. és mtsai.: Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) 22, 1445-1451.
68. Sawaya M. E., Shalita A. R.: Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg* (1998) 3, 9-15.
69. Amr K., Abdel-Hameed M., Sayed K. és mtsai.: The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* (2014) 39, 741-745.
70. Tasli L., Turgut S., Kacar N. és mtsai.: Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27, 254-257.
71. Yaykasli K. O., Turan H., Kaya E. és mtsai.: Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Int J Clin Exp Med* (2013) 6, 967-972.

Érkezett: 2016. 05. 11.

Közlésre elfogadva: 2016. 05. 18.

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

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

Iroda vezetője: Seress Jánosné

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

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu) | Open access

Leader of the office: Jánosné Seress

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

## Az acne klinikai megjelenési formái

### The clinical aspect of acne

KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az acne vulgaris a pilosebaceus egység multifaktoriális, krónikus betegsége, mely bármely életkorban kialakulhat, de leginkább a serdülőket érinti. Klinikai tünetei sokrétűek, az enyhe comedonalis acnetől a súlyos, fulminans lefolyású szisztémás betegségig terjedhetnek, a betegség pszichés hatása jelentős. Jelen közlemény a leggyakoribb serdülőkori acne formák mellett ismerteti a gyermek, illetve felnőttkorban fellépő, valamint az exogén tényezők által kiváltott ritkább acne variánsokat, acneval társuló syndromákat.

#### Kulcsszavak:

**acne – felnőttkori női acne – exogen acne – acneiform eruptio**

#### SUMMARY

Acne vulgaris is a chronic, multifactorial disorder of the pilosebaceous unit, which occurs most often in adolescence, although all age group may be affected. The clinical pictures can vary from mild comedonal acne to fulminant systemic disease, the psychological impact of acne vulgaris can be significant. Current publication describes the most common forms of adolescent acne, as well as child, and adult onset variants, in addition to the rarer exogenous associated types, acne-associated syndromes.

#### Key words:

**acne – adult female acne – exogenous acne – acne-like eruption**

Az acne a pilosebaceus egység krónikus, gyulladós betegsége, világszerte az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórkép, mely leginkább a serdülőket érinti, de bármely életkorban akár felnőtteknél és gyermekeknél is kialakulhat. A 15-18 év közötti korosztályban a prevalenciája elérheti a 95%-ot is, a fizioiogiás, enyhe folyamat legtöbbször spontán gyógyul, de az esetek 10-40%-ában az acne a 25. életév után is perzisztál, vagy különösen nőknél ebben az életkorban lép fel. Az acneban szenvedők 15-30%-a a folyamat súlyossága miatt orvosi kezelésre szorul, a betegek 2-7%-ánál pszichés zavarokat okozó acnes hegek maradhatnak vissza (1).

A polymorph bőrtünetek kialakulásában négy fő tényező játszik szerepet: az androgének indukálta fokozott faggyútermelés, a folliculusok keratinizációs zavara, az anaerob *Propionibacterium acnes* kolonizációja és a gyulladós mediátorok felszabadulása. Ezekon túlmenően örökletes tényezők és egyéb exogén faktorok (pl.klimatikus tényezők, gyógyszerek, dohányzás) is részt vesznek az acnes efflorescenciák képződéséhez vezető folyamatokban. A klinikai tüneteket a comedok, papulák, pustulák, gyulladt csomók, súlyos esetben cysták és fistulák, hegképződés jellemzik. A léziók leggyakrabban az arcot (99%), ritkábban a hátat (60%), sternum feletti régiót (15%), nyakat érintik, legtöbbször seborrhoea is észlelhető.

#### AZ ACNES LÉZIÓK TÍPUSAI

##### Seborrhoea

A fokozott faggyútermelés az acne első manifesztációja, mely rendszerint már a pubertas elején jelentkezik. Jellegzetesen az arc középső részén, a homlok, orr és áll területén a bőr fénylő, zsíros tapintatú, a pórusok tágak. A haj gyorsan zsírosodik, mosás után rövid idővel elveszti formáját. Meleg évszakban az erős izzadás miatt a seborrhoea fokozódhat.

##### Primér, nem gyulladós léziók

A comedo az acne primér, kezdeti léziója. A comedo-képződés több fázisban zajlik, kezdetben csak szövettani metszetekben látható, úgynevezett mikrocomedok alakulnak ki, 40-80 corneocyta néhány vellushaj, baktériumok és sebum elzárja a folliculusokat, az infundibulum kitágul. Később a corneocyták felszaporodása következtében az akroinfundibulum zacskószerűen kitágul és zárt comedok képződnek, melyek tetején folliculusnyílás nem látható. A zárt comedok, mint 2-3 mm átmérőjű fehéres papulák, rendszerint a bőr megfeszítése során tűnnek elő. A zárt comedok folyamatos növekedéssel nyitott comedokká alakulnak, melyek néhány mm átmérőjű fekete pontként láthatók. A nyitott comedok fekete színét az

Levelező szerző: Károlyi Zsuzsanna dr.  
e-mail: karolyi.nagy@upcmail.hu

akroinfundibulum melanocytaiból származó melanin pigment adja.

### **Secunder, gyulladáso léziók**

A papula vöröses, kemény tapintatú, alkalmanként fájdalmas gyulladáso lézió, mely de novo, vagy zárt illetve nyitott comedoból képződik a comedo-epithel rupturájának következtében. A comedo tartalma a szövetekbe jutva gyulladáso reakciót indukál. A papula spontán visszafejlődik, vagy pustula, illetve csomó képződik belőle.

A csomók 5 mm-nél nagyobb, előemelkedő, gyulladáso léziók, idegentest-granulomák, melyeket a dermisbe jutó comedo- tartalom vált ki. A csomók gyakran hetekig-hónapokig perzisztálnak, atrophias, vagy hypertrophias hegek hátrahagyásával gyógyulnak.

Több papula vagy csomó összeolvadásával 5-15 mm átmérőjű, fluctuáló, haemorrhagias-purulens váladékot ürítő conglobált csomók képződhetnek, melyek szintén hegesen gyógyulnak. Az abscedáló fistulák kötegszerű, akár 5-10 cm hosszú, epithellel bélelt, labirintus-szerű subcutan járatok, melyek súlyos, conglobált acnes folyamatokban láthatók, jellegzetesen a nasolabialis régióban, orcákon, szemek környékén, illetve submandibularisan. A cysták 1-5 cm átmérőjű, félgömböszerűen előemelkedő rugalmas tapintatú csomók, melyek felszínén folliculusnyílás azonosítható, nyomásra, sűrű, sárgás váladékot ürítenek (2).

### **Postinflammatoricus léziók**

Az acnes léziók nyomán visszamaradó hegek élethossziglan tartó stigmái az acnes folyamatnak. A hegesedés, részben természetes következménye a gyulladáso, részben a betegek általi manipulációk (nyomkodás) okozzák. A korai hatékony terápia megelőzheti a hegek kialakulását.

Kisméretű atrophias, bemélyedt hegek rendszerint az arcon alakulnak ki, klasszikusan V-alakúak (ice-pick), de lehetnek U, vagy W formájúak is. A háton és a vállakon nagyobb, akár több centiméteres cigaretta-papír szerű, besüppedt hegek képződhetnek, melyek vörösesek, később fehér színűek. A gyulladáso folyamatok során felszabaduló enzimek a pilosebaceus folliculusok körül elpusztítják az elasticus rostokat, így elsősorban a háton és vállakon a folliculusok körül elődomborodó, 1-2 mm átmérőjű, fehéres, zárt comedoval összetéveszthető apró hegek jelentkezhetnek. Az ilyen típusú hegeket számos elnevezéssel illetik: anetoderma-szerű heg, perifollicularis papuláris heg, perifollicularis elastolysis, comedo-szerű heg (2). Hypertrophias, fibroticus hegek rendszerint a háton és a vállakon keletkeznek, ezek nagy, 1-2 cm széles, félgömböszerűen elődomborodó vöröses, később porcelánfehér kemény tapintatú hegek, melyek felszíne fénylő, folliculusnyílásokat nem tartalmaznak.

Erythema és postinflammatoricus hyperpigmentáció gyakori az acnes léziók nyomán, melyek intenzitása a bőrtípustól függ, III-IV-es bőrtípusú egyéneknél intenzív lehet.

## **AZ ACNE SÚLYOSSÁGÁNAK MEGHATÁROZÁSA**

Az acne súlyosságának objektív értékelésére nincs egységesen elfogadott módszer. A klinikai tünetek értékelésén alapuló osztályzási rendszer (Global Evaluation Acne GEA) számszerűen értékeli a nem gyulladáso (nyitott és zárt comedo) és gyulladáso (papula, pustula, csomó) léziók számát, azok kiterjedését, nem veszi azonban figyelembe a seborrhoea mértékét, a hegesedésre való hajlamot, illetve a betegség életminőségre gyakorolt hatását.

Az EU Guidelines Group az alábbi, egyszerű, a klinikai gyakorlatban jól alkalmazható, a betegség aktivitásának mérésén alapuló klasszifikációt javasolja (3):

1. Acne comedonica
2. Enyhe – mérsékelt papulopustulosus acne
3. Súlyos papulopustulosus acne, mérsékelt nodularis acne
4. Súlyos nodularis acne, acne conglobata

A fotódokumentáció a klinikai gyakorlatban hasznos lehet a terápia hatékonyságának lemérésére, a zárt comedok és mély léziók azonban a képeken rendszerint nem érzékelhetők.

## **KLINIKAI MANIFESZTÁCIÓK, KLASSZIFIKÁCIÓ**

A klinikai tünetek variabilitása miatt az acne vulgarisnak nincs egységes klasszifikációja. A serdülőkorban fellépő acne esetében elsősorban a dominálón jelenlévő acnes lézió alapján történik a felosztás (acne comedonica, acne papulo-pustulosa, acne conglobata). Számos súlyos lefolyású, vagy szokatlan életkorban fellépő acne variáns ismert, mint pl. az acne fulminans, neonatalis és infantilis acne, „late onset” acne, provokálhatja az acnes bőrfolyamatot külső tényező (klór, olaj, kozmetikum, napfény) kiválhatja gyógyszer, illetve társulhat endokrinopathiákhoz, illetve genetikai betegségekhez is.

## **SERDÜLŐKORI ACNE FORMÁK**

### **Acne comedonica**

Az acne comedonica rendszerint serdülőkor előtt jelentkezik, jellegzetesen az arc centralis részén, az orron, homlokon és állon. Nem ritkán 8-10 éves lányokon észleljük a menarche előtt, akiknél a praepubertalis időszakban a dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEA-s) és a testosteron szint a normal érték felső határán van (4). Számos zömmel zárt comedo látható, mely a bőrnek dörzspapír-szerű jellegűt kölcsönöz. Nagyszámú comedo korai jelenléte rossz prognózist, a későbbi életkorban súlyos lefolyást jelezhet (4).

### **Acne papulo-pustulosa**

A leggyakoribb acne forma, a klinikai képet nyitott és zárt comedok, papulák, pustulák tarkítják, melyek az

arcra, nyakra, hátra és dekoltázs területére lokalizálódnak. A papulo-pustulosus acne lefolyása kiszámíthatatlan, némi esetben a felszínes, gyulladásoz léziók mély, fájdalmas csomókká alakulnak, nyomukban hegeképződés észlelhető (5).

### Acne conglobata

Az acne ritka, súlyos, nodularis formája, mely leggyakrabban fiatal fiúkon lép fel, szokványos acne-val indul, mely progrediál, az arcról ráterjed a törzsre, gluteusokra és felkarokra is. A léziók rendszerint a törzsön kifejezettebbek. Multiplex, mély, fájdalmas abscedáló csomók, pseudocysták, fistulák, papulo-pustulák, atrophias és hypertrophias hegek jellemzik. A nyitott és zárt comedok gyakran nem szokványos megjelenésűek, hanem úgynevezett fistula-comedok, melyek több pórusúak, egymással epithelizált járatokon keresztül közlekednek. A bőrtüneteket nagyfokú seborrhoea kíséri. A lefolyás elhúzódó, szisztémás kezelés nélkül a betegség nem kerül nyugalomba, ha nem történik korai, agresszív terápia, élethosszigan fennálló, kiterjedt hegekkel gyógyul. A laborleletek szisztémás gyulladásra utalhatnak. A betegség sokszor áthúzódik a fiatal felnőttkorba, illetve éveken át perzisztál.

### Acne fulminans

Az acne legsúlyosabb, ulceratív formája, acut kezdettel, szisztémás tünetekkel. A betegség szinte kizárólag asthenias alkattú, 13-18 éves fiatal fiúkon alakul ki (1. ábra). Kiváltó oka ismeretlen, fokozott androgén produkciót, genetikai dispositiot, illetve a *Propionibacterium acnes* elleni III-as vagy IV-es típusú hypersensitivitási reakciót feltételeznek a háttérben.

A betegeknek jellegzetesen enyhe, vagy közép súlyos acnes folyamata van az acne fulminans fellépte előtt, amikor is hirtelen, néhány nap alatt fájdalmas gyulladt csomók, haemorrhagias-pörkös plakkok lépnek fel a törzsön, arcon, láz, leukocytosis gyorsult süllyedés, proteinuria, hepato-splenomegalia, csont és ízületi fájdalmak kíséretében. Az arthritis és sacroileitis mellett az elülső mellkasfalon, sternumon és claviculán osteolyticus léziók, valamint



1. ábra  
Acne fulminans

erythema nodosum is kialakulhatnak. A pustulosus dermatosisokhoz (acne conglobata, pustulosis palmoplantaris) társuló asepticus osteoarticularis léziókat az irodalomban SAPHO syndroma (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) néven jelölik (6,7,8). Az acne fulminans kezelésében ágynyugalom, 0.5-1 mg/tskg steroid terápia beállítása javasolt, a bakteriális superinfekció meggátlására antibiotikus kezelés (makrolid) kb. 4 hétig. Az acut shub lezajlása után óvatosan alacsony dózisu isotretinoin kezelés legalább 3-5 hónapon át. Néhány esetben paradox módon az acne isotretinoin kezelése is kiválthat acne fulminans-szerű fellobbanást, ezt elkerülendő a terapiát mindig alacsony dózissal kell elkezdni (9).

## ÉLETKORHOZ KÖTÖTT ACNE FORMÁK

### Neonatalis acne (neonatalis cephalicus pustulosis)

Az egészséges újszülöttek, legtöbbször fiúk 20%-ánál előforduló átmeneti acne variáns. Feltételezik, hogy kialakulásában az anyai androgén hormonok passzív átvitelének, illetve a *Malassezia* kolonizációnak van szerepe (10). Klinikailag apró papulo-pustulák láthatók az orcákon, ritkán orrszárnnyakon, homlokon, állon, nyakon és a törzsön, comedok rendszerint nincsenek. A bőrtüneteket lokális bőrpoló készítmények (olaj) provokálhatják, az anya gyógyszeres kezelésére (lithium, hydantoin származékok) érdemes rákérdezni.

A tünetek általában a 2. héten jelentkeznek és 3 hónap alatt spontán regrediálnak, de az újszülött átmeneti hyperandrogenismusa esetén elhúzódó, nodosus bőrtünetek előfordulhatnak.

### Infantilis acne

A 3-12 hónap között jelentkező acnet infantil is acneként jelölik, fiú csecsemőkön gyakrabban fordul elő. A neonatalis acneval ellentétben elsősorban az orcákon gyulladásoz és nem gyulladásoz, alkalmanként hegesedő léziók egyaránt előfordulnak. Ritkán mély, cystikus, vagy beolvadó nodosus bőrtünetek is kialakulhatnak (acne conglobata infantum). Pathogenesis pontosan nem ismert, endokrin zavarokat feltételeznek háttérben korai androgén produkcióval (11). Néhány esetben emelkedett luteinizáló hormon (LH), folliculusstimuláló hormon (FSH), és testosteron szinteteket észleltek, melyek a 12. hónapra rendszerint normál értékre tértek vissza. Mindenesetre súlyos, terápiaresztens formáknál congenitalis adrenalis hyperplasia, gonadalis, vagy adrenalis tumor irányában kivizsgálás javasolt, melynek részeként testosteron, DHEA, DHEA-s, LH, FSH, meghatározás ajánlott. Ha klinikailag a hyperandrogenismus nem igazolható további kivizsgálás nem szükséges. A lefolyás nem kiszámítható, a bőrtünetek rendszerint 2 éven belül regrediálnak, de ritkán akár az 5. életévig, vagy pubertásig is perzisztálhatnak. Mély, nodosus bőrtünetek esetén erélyes, szisztémás kezelés beállítása javasolt a hegesedés meggátlására (12). Súlyos acne infantum esetén fokozott a rizikó arra, hogy a súlyos acnes folyamat a serdülőkorban visszatér.



### Felnőttkori női acne (acne tarda, „late onset” acne)

Az elmúlt néhány évben egyre több közlemény látott napvilágot a felnőttkorban, 25 év felett megjelenő acneval kapcsolatban, mely elsősorban a nőket érinti (13, 14). A felnőttkori női acne egy különleges altípusa az acne-nak, mely klinikai megjelenését, pathogenesisét tekintve különbözik a serdülőkori formától, jelentős pszichoszociális és emocionális hatással van az érintettekre. Prevalenciáját az irodalomban 14-54%-ra becsülik, attól függően, hogy az adatokat klinikai vizsgálatokból, vagy önbevallás alapján végzett kérdőíves felmérésből nyerték (15, 16). A növekvő gyakoriság hátterében genetikai, endokrinológiai tényezők és az immunrendszer *Propionibacterium acnes* általi krónikus stimulációja mellett a modern élet okozta stressz, alváshiány, dohányzás, napfény és kozmetikumok oki szerepét vetik fel (17, 19). Két fő típusa ismert: 1. Perzisztáló acne, mely a serdülőkorból áthúzódik a felnőttkorba, ez a leggyakoribb típus (80%) 2. Későn fellépő acne (late-onset acne), mely először felnőttkorban, rendszerint 21-25 év között jelentkezik (20%). Feltűnően gyakran észlelik ezt a típust olyan nőknél, akik a pubertás óta fogamzásgátlót szedtek, és a harmincas éveik elején családtervezés miatt a fogamzásgátlót elhagyták.

Az acnes léziók jellegzetesen az arc alsó részére, áll, mandibulaszöglet, nyak területére lokalizálódnak. Klinikailag két megjelenési formája van: 1. Retenciós forma, amikor fokozott seborrhoea mellett elsősorban zárt és nyitott comedok alakulnak ki, 2. Gyulladásos forma (2. ábra), a mandibula vonalában és a nyakon mély, gyulladt csomók, cysták jelentkeznek („chin acne”). Ritkán a kétféle tünet együtt észlelhető, alkalmanként a folyamat az arc egyéb területeire és a törzsre is ráterjed (18,19).

Felnőttkori acneban szenvedő nőknél a hyperandrogenismus (ovariális vagy adrenális) jeleit, mint hirsutismus, androgen típusú alopecia, testsúlygyarapodás, oligo- vagy amenorrhoea, sterilitás vizsgálni kell. Amennyiben ezek a jelek nem észlelhetők, hormonvizsgálatok nem szükségesek. Ha virilizáció tünetei és ciklus zavar fennállnak, akkor ovarialis ultrahang és hor-



2. ábra  
Felnőttkori női acne

monvizsgálatok (össz és szabad tesztoszteron, delta-4-androstendion, 17-OH progesteron, LH) elvégzése indokolt.

- ha a tesztoszteron szint magasabb, mint 1.5 ng/mL azonnali vizsgálat szükséges ovarialis, vagy adrenális tumor kizárására
- normális tesztoszteron szint és ultrahang „idiopathias” hirsutismust jelez
- ha a tesztoszteron szint 0.3 és 0.8 ng/mL között van magas delta-4-androstendion szinttel és testsúlygyarapodás és cikluszavar is van, valamint az UH vizsgálat polycystás petefészkeket mutat polycystás ovarium syndroma (PCO) áll fenn (20).

Azoknál a betegeknél, akiknél hormonális eltérés nem igazolható, feltételezik, hogy a sebocyták és keratinocyták által expresszált hormon receptorok fokozottan érzékenyek a normális androgén szintre, illetve az androgének lokális metabolismusa fokozott (18). Fontos rákérdezni első generációs, androgén hatású progestin komponens tartalmú orális fogamzásgátlók szedésére is, melyek az acnes folyamatot provokálhatják.

### Acne és a terhesség

A rendelkezésre álló epidemiológiai vizsgálatok alapján a betegek 60%-ánál a korábbi acnes bőrfolyamat a terhesség alatt romlik (21). Seborrhoeas alkatú egyéneken a magzatvédő vitaminok szedése (B-vitaminok) is provokálhatja az acnet. A terhesség alatt fellépő acne kezelése kihívást jelent a kezelőorvos számára, hiszen az orális tetracyclinek, isotretinoin és lokális retinoidok terhességben ellenjavalltak, ilyenkor lokális erythromycin és zinc gluconate biztonsággal alkalmazható.

## EXOGEN ACNE FORMÁK

### Acne mechanica

Krónikus nyomás-dörzsölés hatására legtöbbször a faggyúmirigyekben gazdag bőrterületeken (hát, homlok, nyak) acneiform eruptiók, comedok alakulhatnak ki. A provokáló faktorok testtájanként változnak, az arcon a homlokpánt (Hippie-acne), állon a bukósisak pántja, háton a hátizsák, vagy a melltartó, végtagokon gipszrögzés válthat ki papulo-pustulákat. Nagyon jellegzetes a hegedűsök nyakán a hangszer nyomásának megfelelően kialakuló lichenifikált, hyperpigmentált plakk comedokkal (2).

### Acne excoríae

Elsősorban fiatal nőknél előforduló, polymorph képet mutató acne forma. Hátterében gyakran reaktív depresszió áll. A betegek enyhe, gyakran minimalis acnes léziókat kényszeresen kinyomják, elkaparják, ehhez sokszor különféle eszközöket (tű) is alkalmaznak. A homlokon, orcákon, állon és a törzsön a kézzel elérhető területeken haemorrhagias pörkök, excoriatiók, lapos ulcratiók, atrophias hegek, hyperpigmentált foltok láthatók. Kezelésében antidepresszansok és pszichoterápia javasolt.

### Olaj acne

Ásványi olajok, kátrány származékok, aromás szénhidrogének foglalkozási acnet válthatnak ki. Olajfinomítóknál dolgozó munkásokon, autószerelőknél extenzív acnes eruptiók léphetnek fel. Az első hónapokban nyitott és zárt comedok, később mély, fájdalmas csomók alakulnak ki, a pórusok piszkos szürkés-fekete színűek.

### Klór acne

Halogénezett hydrocarbon származékok által kiváltott acne forma. Elsősorban ipari katasztrófák során foglalkozási megbetegedésként jelentkezhet percutan vagy inhalatív kontaktus során. A klinikai tünetek nagymértékben függenek az expositio mértékétől. Az expositio területén valamennyi folliculus érintett, a bőrfelszínen sűrűn comedok jelentkeznek, praedilektív terület az arc, nyak, axilla, scrotum, genitalis régió, az orr, tenyér és talp megkímélt. Néhány hónap múlva a zárt comedokból, nagy, nyitott comedok, később cysták és csomók képződnek, a végstádiumban atrophias és hypertrophias hegek láthatók. A szemhéj Meibom mirigyei is érintettek. Leggyakrabban az alábbi vegyületek váltják ki: Polyhalogénezett biphenolok (PCBs), Dioxin, Polyklórozott dibenzofurone (DCDF), Tetrachlordibenzodioxin (TCDD), Chlorbenzol (2). Ritkán neurológiai, gastrointestinalis, nefrológiai és kardialis szövdmények fordulhatnak elő.

### Acne cosmetica (pomade acne)

Zsíros arckrémek, bőrápoló készítmények, fényvédők comedokat, acnes léziókat, provokálhatnak seborrhoeas alkutú egyéneken (3. ábra). Jellegzetes comedogen alapanyag a kakaóvaj, lanolin, növényi olajok, szintetikus zsírok, mint a butylstearat a stearylalkohol és az olajsavak.

### Acne tropicalis

Párás, meleg környezetben, trópusokon, meleg munkahelyeken (pékség) acne conglobata-szerű bőrtünetek léphetnek fel, a secunder Staphylococcus superinfekció gyakori szövdmény.



3. ábra

Acne cosmetica – zsíros arckrém használata után kialakuló comedok

### Irradiáció okozta acne

Ionizáló sugárzás (rtg, kobalt) által kezelt bőrtüneteken comedok alakulhatnak ki. Az irradiáció a folliculus epithelben metaplasziát, ezáltal keratinizációs zavart, hyperkeratoticus dugó kialakulást okozza (23).

### PERZISZTÁLÓ FACIALIS OEDEMA ACNEBAN (MORBIHAN BETEGSÉG)

A perzisztáló arc-oedema, szokatlan komplikációja az acnének, de rosaceában is megfigyelték. A legtöbb betegnél az acne több éve fennáll. Az oedema az arc középső részére (nasolabialis redő, felső szemhéjak, homlok) lokalizálódik, az arc kontúrja deformált. Az oedema mértéke napról-napra változhat. Feltételezik, hogy a krónikus gyulladás következtében károsodott nyirokkeringés és a hízósejtek által indukált fibrosis okozza. Kezelésében alacsony dóziszú isotretinoin és antihistamin hatásos (22).

### ACNEIFORM ERUPTIÓK

Az acne és acneiform eruptio elnevezést gyakran szinonimaként használják, klinikai tünetei ugyan hasonlóak, de az etiológiát, patogenezist, lefolyást, prognózist és terápiát illetően jelentősen különböznek egymástól. A valódi acne follicularis elszarusodási zavarral, comedo-képződéssel indul, és fokozatosan válik gyulladássá, az acneiform eruptio hirtelen, monomorph gyulladással papulával, pustulával jelentkezik, gyakran szokatlan lokalizációban (felkar), primeren hiányoznak a comedok, a kiváltó ok legtöbbször gyógyszer vagy baktérium (Gramnegatív folliculitis). Az acne lefolyása krónikus, az acneiform eruptio a kiváló ok eliminálását követően regrediál. Természetesen a két betegség között lehetnek átmenetek (2).

### Acne aestivalis (Mallorca acne)

A Mallorca acne olyan acneiform dermatosis, melyet zsíros alapanyagú fényvédők (napolajak, kenőcsök) túlzott használata és erős napfény, (alkalmanként szolárium) együttesen váltanak ki. A betegséget a 70-es években, Mallorcán üdülő svéd turistákon észlelték először (24). Elsősorban a végtagok feszítő felszínén, nyak oldalsó részén, háton, dekoltázs területén monomorph papulák, papulo-pustulák képződnek, comedok nincsenek. A bőrtünetek hasonlóak a PUVA kezelés során fellépő reakcióhoz.

### Gyógyszer-indukálta acne (acne medicamentosa)

Számos gyógyszerről ismert, hogy az acnes bőrfolyamatot ronthatja, vagy acneiform eruptiót válthat ki (1. táblázat). A legtöbb esetben a gyógyszer indukálta acneiform eruptio monomorph képet mutat, gyulladással papulák és pustulák észlelhetők comedok nélkül, elsősorban a végtagokon és a törzsön. Leggyakrabban nagy dóziszú szisztémás szteroid terápia során észleljük, de B vitaminok, lithium, antiepilepticumok, antidepresszánsok, anabolikus szteroidok, INH is gyakran kiváltják. A legtöbb acnet provokáló

Glucocorticoidok  
 Androgén és anabolikus steroidok (danazol, testosteron)  
 Progestin (fogamzásgátlók)  
 Pszichofarmakonok neuroleptikumok (lithium, hydantoin, phenytoin, trimethadon, amineptine)  
 Isoniazid  
 Bromidok (nyugtatók, köptetők)  
 Jód-származékok (kontrasztanyagok)  
 Disulfiram  
 Thiourea  
 Azathioprin  
 Cyclosporin  
 Phenobarbital  
 Psoralen + UVA  
 B2, B6, B12 vitamin  
 D-penicillamin  
 Doxycyclin  
 Quinidine  
 EGF-receptor gátlók (gefitinib, cetuximab, erlotinib, lapatinib, panitumumab)

*1. táblázat*

Acneiform eruptiót kiváltó gyógyszerek

gyógyszer Cytochrom-P450 induktor, mely az endogén all-trans-retinsav fokozott metabolizmusát, vagy inaktíválódását okozza. Ha a terápia ellenére az acne romlik, érdemes gyógyszereszedésre (vitaminok) rákérdezni.

A gyógyszer-indukálta acne különleges formája az ún. „Body building” acne, melyet fitness stúdiókban forgalmazott, testtömeg növelés céljából szedett anabolikus steroidok, androgének provokálnak. Az androgén hatás következtében, amikor is a szérum testosteron koncentrációja akár 2-3-szorosra is emelkedhet a faggyútermelés hirtelen megnő, majd néhány hét alatt súlyos, gyulladásos acne, akár conglobált, vagy fulminans folyamat léphet fel.



*4. ábra*

EGF receptor gátló (cetuximab) által indukált acneiform eruptio

Az epidermalis growth factor (EGF) receptor gátló tumor ellenes szerek, melyeket solid tumorok, mint tüdő, colon, emlő carcinoma kezelésére alkalmaznak a betegek 95%-ánál acneiform eruptiót váltanak ki. Ebbe a csoportba számos gyógyszer tartozik: gefitinib, cetuximab, erlotinib, lapatinib, panitumumab, több még klinikai vizsgálat fázisában van.

A kezelés megkezdése után 1 – 3 héttel monomorph follicularis papulák, pustulák alakulnak ki az arcon, hajás fejbőrön és a törzsön (*4. ábra*), később másodlagos Staphylococcus superinfekció következtében mézsárga, pörkös plakkok láthatók. Számos vizsgálat azt mutatta, hogy az acneiform eruptio súlyossága pozitív korrelációban áll a kezelés kimenetelével (túlélési idő), ezért nagyon fontos, hogy a terápia ne szakadjon meg. Lokális és szisztémás antibiotikus kezeléssel (Doxycyclin) a tünetek mérsékelhetők.

SYNDROMA	KLINIKAI TŰNETEK	DIAGNÓZIS
Congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)	androgen alopecia, hirsutismus, acne, seborrhoea, csökkent fertilitás	17-hydroxyprogesteron, ACTH stimulációs teszt
SAHA syndroma	seborrhoea, acne, hirsutismus, androgen alopecia	DHEA-s, testosteron, prolactin, 17-hydroxyprogesteron
Polycystás petefészek syndroma (PCO)	acne, alopecia, hirsutismus, infertilitás, obesitas, inzulinrezisztencia	ovariális UH, orális glucose tolerancia teszt, testosteron, DHEA-s
HAIR-AN syndroma	hyperandrogenismus, inzulinrezisztencia, acanthosis nigricans (hirsutismus, acne, cikluszavar, androgen alopecia)	inzulin-szint, testosteron, androstendion, LH, prolactin
SAPHO syndroma	synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis	We, CRP, vérkép, csont-rtg, csontscintigraphia
PAPA syndroma	pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata	klinikai tünetek, genetikai vizsgálat
Apert syndroma (acrocephalosyndactylia)	synostosisok a végtagokon, csigolyákon, koponyán, acne, seborrhoea	Klinikai tünetek, genetikai vizsgálat

*2. táblázat*

Acneval társuló syndromák

### Gramnegatív folliculitis

A betegséget 1968-ban Fulton írta le olyan acnes betegeknek, akik hosszantartó antibiotikus terápiában részesültek (25). A legtöbb beteg 18 – 30 év közötti seborrhoeas alkutú férfi, aki korábban többféle szisztémás antibiotikus kezelésben részesült acnes bőrfolyamata miatt, a kezelést követően gyors recidívát tapasztalt. Klinikailag az arc centrális részén (perioralisán, nasolabialisán, állon, orcákon) sárgás pustulák láthatók, comedok hiányoznak. Hosszú fennállás során gyulladt csomók, fejbőr érintettség is jelentkezhet. Bakteriológiai leoltás során *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Serratia* tenyészhathat ki. Célzott antibakteriális kezeléssel gyakran nem lehet tartós tünetmentességet elérni, ezért isotretinoin kezelés ajánlott (2).

### ACNE-VAL TÁRSULÓ SYNDROMÁK

Az acne nemcsak önálló kórképként, hanem szisztémás betegségek, syndromák részjelenségeként is felléphet (2. táblázat). Súlyos, szokványos kezelésre nem reagáló acnes folyamatokban hyperandrogenismus klinikai és laboratóriumi jeleit keresni kell (26).

Az acne az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati megbetegedés, mely serdülőket, gyermekeket és felnőtteket egyaránt érinthet. Bár a betegség diagnózisa rendszerint könnyű, elsősorban a klinikai vizsgálaton és a részletes anamnesis alapján, szokatlan életkorban fellépő, elhúzódó, terápia rezisztens formák esetén mindig gondolnunk kell exogén provokáló tényezőkre, illetve hyperandrogenismus lehetőségére.

### IRODALOM

1. Zouboulis C. C., Picardo M.: Endocrine aspects of acne and related diseases. *Dermatoendocrinol* (2009) 1(3), 123-124.
2. Plewig G., Kligman A. M.: *Acne and Rosacea* Springer Verlag Berlin (1993)
3. Nast A., Dréno B., Bettoli V. és mtsai.: European Evidence-based (S3) Guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012); 26 (Suppl. 1), 1-29.
4. Lucky A. W., Biro M., Huster G. A. és mtsai.: Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* (1994) 130, 308-314.

5. Orentreich N., Durr N. P.: The natural evolution of comedones into inflammatory papules and pustules. *J Invest Dermatol* (1974) 62, 316-320.
6. Károlyi Zs., Újszászy L.: Colitis ulcerosához társuló acne fulminans isotretinoinnal kezelése. *Bőrgyógy Vener Szle* (1999) 75(4), 171-173.
7. Károlyi Zs., Fazekas K.: SAPHO syndroma. *Bőrgyógy Vener Szle* (1998) 74(1), 23-26.
8. Zaba R., Schwartz R. A., Jarmuda S. és mtsai.: Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25, 501-507.
9. Jansen T., Plewig G.: Acne fulminans. *Int J Dermatol* (1998) 37, 254-257.
10. Ayhan M., Sancak B., Karaduman A. és mtsai.: Colonization of neonate skin by *Malassezia* species: relationship with neonatal cephalic pustulosis. *J Am Acad Dermatol* (2007) 57, 1012-1018.
11. Jansen T., Burgdorf W. H., Plewig G.: Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol* (1997) 14, 17-21.
12. Torreló A., Pastot M. A.: Severe acne infantum successfully treated with isotretinoin *Pediatric Dermatol* (2005) 22, 357-359.
13. Holzmann R., Shakery K.: Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol* (2014) 27(Suppl. 1), 3-8.
14. Kim G. K., Michaels B. B.: Post-adolescent acne in women: more common and more clinical considerations. *J Drug Dermatol* (2012) 11, 708-713.
15. Stern R. S.: The prevalence of acne on the basis of physical examination. *J Am Acad Dermatol* (1992) 26, 931-935.
16. Goulden V., Stables G. I.: Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* (1999) 41, 577-80.
17. Albuquerque R. G., Rocha M. A., Bagatin E. és mtsai.: Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res.* (2014) 306, 683-688.
18. Dréno B.: Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29 (Suppl. 5), 14-19.
19. Preneau S., Dréno B.: Female acne – a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26, 277-282.
20. Dréno B.: The clinical aspect of acne. <http://www.clubdermaweb.com/front/en/formation/516/the-acne/document/2586/the-clinical-aspect-of-acne>
21. Dréno B., Blouin E., Moysé D. és mtsai.: Acne in pregnant women: a french survey. *Acta Derm venereol* (2014) 94: 82-83.
22. Jungfer B., Jansen T., Przybilla B. és mtsai.: Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology* (1993) 187, 34-37.
23. Klemke C. D., Nestoris S., Wölfer L. U. és mtsai.: Radiation-induced acne. *Hautarzt* (2000) 51(3), 187-191.
24. Hjorth N., Sjölin K. E., Sylvest B.: Acne aestivalis – Mallorca acne. *Acta Derm Venereol* (1972) 52, 61-63.
25. Fulton J. E., McGinley K., Leyden J. és mtsai.: Gram-negative folliculitis in acne vulgaris. *Arch Dermatol* (1968) 98, 349-353.
26. Chen W., Obermayer-Pietsch B., Hong JB., és mtsai.: Acne-associated syndromes: model for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25, 637-646.

Érkezett: 2016. 05. 08.

Közlésre elfogadva: 2016. 05. 12.

## Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acne csoportba?

### Hidradenitis suppurativa: why isn't it a form of acne?

TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.<sup>1</sup>, KINYÓ ÁGNES DR.<sup>2</sup>, KOVÁCS RÉKA DR.<sup>3</sup>, BALTÁS ESZTER DR.<sup>3</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen<sup>1</sup>  
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>2</sup>  
Szegei Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az *acne vulgaris* egy krónikus, gyulladós megbetegedés, mely általában a pubertás korban kezdődik és mitesszerek, gyulladt papulák, pustulák, csomók, ciszták és hegesedés megjelenésével jár a faggyúmirigyben gazdag régiókban. A hidradenitis suppurativa a felnőttkor krónikus, gyulladós betegsége, melyet fájdalmas, gyulladt, mélyen ülő csomók, ciszták, fistulák és hegesedés jellemez a test apokrin mirigyekben gazdag területein. A klinikai megjelenésben lévő különbségek ellenére a hidradenitis suppurativát évtizedekig „*acne inversa*” elnevezéssel illették, mely téves társításokhoz vezetett a patogenezis és a terápia területén. A közleményben a szerzők a két entitás közötti hasonlóságokat és különbségeket érintve elemzik a hidradenitis suppurativa patogenezisét és klinikumát, összegezve a közelmúlt előrelépéseit a kutatás területén.

**Kulcsszavak:**  
**acne inversa-acne vulgaris-hidradenitis suppurativa**

#### SUMMARY

*Acne vulgaris* is a chronic, inflammatory disease, marked with comedones, inflamed papules, pustules, nodules, cysts in the sebaceous gland rich areas with frequent scarring usually starting in puberty. Hidradenitis suppurativa is also a chronic, inflammatory disease, with painful, deep-seated inflamed nodules, cysts, fistules in the skin folds of mostly adults, in which similarly to *acne vulgaris*, scarring is frequently observed. Despite the prominent differences in their symptoms, hidradenitis suppurativa has been misnamed „*acne inversa*” for decades leading to unreasonable associations both in its pathogenesis and treatment. This review aims to compare and dissect the two diseases from clinical as well as pathological point of view by summarizing the recent advances of clinical and experimental research on hidradenitis suppurativa.

**Key words:**  
**acne inversa, acne vulgaris, hidradenitis suppurativa**

#### 1. Patogenezis

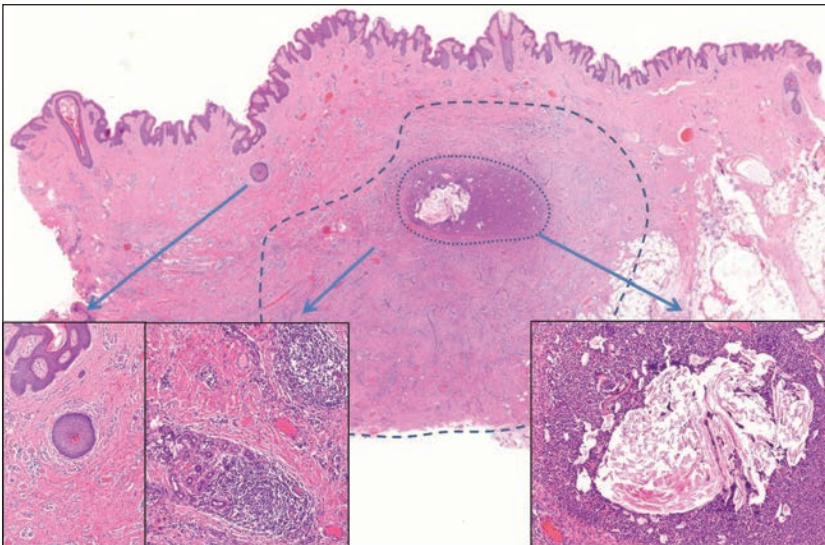
*1.1. Acne inversa: miért nem acne és nem is hidradenitis?*

A betegség korábbi nevével, az *acne inversa*val joggal leszámolva, hisz nem ott, nem akkor és nem úgy jelenik meg, mint a serdülőkori *acne*, sokak számára a jellegzetes lokalizációból adódóan egyértelmű patogenetikai tényezőként az apokrin mirigyek foglalták el a központi helyet. A tünetek típusos intertriginózus megjelenése kétséget kizáróan rámutat az adott terület jellegzetességeinek szerepére, melyek nagyban hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához. Számos elmélet született már, részleges magyarázatot adva a hidradenitis suppurativa (HS) patogenezisére, mint például a fokozott mechanikai irritáció szerepe, vagy a terület eltérő higiénés jellemzői, immunológiai sajátosságai, melyben a fokozott nedvesség kaphat központi szere-

pet. Ugyanakkor a szövettani vizsgálatok alapján az apokrin mirigyek csak az előrehaladott formákban voltak érintve és akkor is sokkal inkább a végpontjai mint sem aktív szereplői voltak a patológiai folyamatoknak (1).

Az utóbbi évek kutatásai a faggyúmirigyek szerepére is ráirányították a figyelmet, melyhez nagyban hozzájárultak azok a szövettani leletek, melyek a faggyúmirigyek elpusztulását már a HS kezdeti stádiumában leírták (2). A szövettani minták elemzésének másik szembetűnő lelete az acnéből jól ismert follicularis hiperkeratinizáció/okklúzió volt, mely a folliculusok kitágulásához majd roncsolódásához vezet, így a baktériumokban gazdag törmelék a dermist infiltrálva annak gyulladását eredményezi felvetve, hogy a baktériumok és a különböző gyulladós útvonalak éppúgy fontosak lehetnek ebben a betegségben is (1. ábra). A gyulladásban szerepet játszó sejteken az acnéban ismerthez hasonlóan, szintén fokozottan vannak jelen a Toll-like

Levelező szerzők: Dr. Töröcsik Dániel és Dr. Baltás Eszter  
e-mail: dtorocsik@gmail.com, ebaltas@gmail.com



1. ábra

A dermisben destruált folliculus helyén abszcedáló gyulladás (kis szaggatott vonal, jobb inzert), reziduális keratin fragmentumokkal. A mikrotályog környezetében fibrózis és idült lobsejtes beszűrődés (nagy szaggatott vonal), utóbbi a verejtékmirigyeket is érinti (középső inzert). A gyulladás mellett korábban lezajlott folyamat eredményeként atrófiás folliculus maradvány körül a faggyúmirigy elpusztult (bal inzert). (HE 112x)

receptorok (TLR) (3), illetve a legfrissebb teljes szöveti mintákon elvégzett génexpressziós analízisek a TNF- $\alpha$ , IL-1 és a NOD-like receptor (NLRP) gének/útvonalak fokozott kifejeződését találták (4), melyek szerepét a genetikai vizsgálatok során azonosított egy nukleotidos polimorfizmusok (SNP) is alátámasztották (5). Ezek alapján jogos az igény a lehetőségeinkhez mért tisztánlátásra, valamint hogy azonosítsuk azokat a faktorokat, melyek a HS-ben szerepet játszanak akár arra specifikusan, akár pedig egy általános gyulladás részeként.

A jelenleg legelfogadottabb elmélet szerint fokozott mechanikai ingerek (dörzsölődés, nyomás) vezetnek a hajfolliculus sérüléséhez, az epithelium folytonosságának megtöréséhez, illetve az okklúziót okozó fokozott keratinocita proliferációhoz, melyek elősegítik hogy a hajfolliculus tartalma, mint sejttörmelékek és baktériumok bejuszanak a dermisbe. Ugyanakkor továbbra sincs válasz arra, hogy a pilosebaceus egység épségének sérülése és a bőr egészét érintő gyulladás a HS-ben miért vezet a faggyúmirigyek elpusztulásához, epithelialis ciszták, abszcesszusok, szinuszok kialakulásához és nem pedig az acnéban látott roncsolt, masszívan infiltrált faggyúmirigyeket mutató szövettani képhez. Támpontként szereplő lényegi különbség lehet, hogy HS-ben nem sikerült igazolni a szébum összetételének megváltozását felvetve, hogy ez az acne patogenezisében kulcsszerepet játszó faktor a HS kontextusában nem érvényesül. Acnéban a folliculus kivezető nyílásának fokozatos elzáródása mellett a jelentősen megváltozott összetételű szébum és az ahhoz kapcsolódó jellegzetes mikrobiom infiltrálja a dermist, jelentős stimulusként az immunsejteknek (6). Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a faggyúmirigy működése testtájéktól függően eltérő, melynek molekuláris értelmezése várat magára.

### 1.2. A faggyúmirigyek lehetséges szerepe a betegségben

Az utóbbi évtized kutatásaiból ismerjük, hogy a faggyúmirigy sejtjei a kifejezett zsírsavanyagcserén túl fontos neuroendokrin és gyulladásos tulajdonságokkal rendelkeznek. Hazai munkacsoportok kísérletei megerősítették a faggyú-

sejtek lehetséges szerepét a HS kialakulásában is, mind az immunszabályozás, a sebgyógyulás, a különböző antimikrobiális fehérjék mind pedig számos gyulladásos mediátor termelésén keresztül (Törőcsik D és mtsai, közlés alatt). A bővülő ismeretek ellenére ugyanakkor továbbra is megválaszolatlan kérdés, hogy a faggyúsejtek képesek-e iniciálni a HS patogenezisét illetve hogy eltűnésük ok-okozati kapcsolatba hozható-e a HS súlyosbodásával és klinikai megjelenésével.

### 1.3. A mikrobiom szerepe

Az utóbbi évek kutatásai arra is választ kerestek, hogy a HS által preferált régiók mikrobiomja miben tér el a test többi területétől fiziológias és patológias körülmények között. További kérdésként merül fel, csakúgy mint az acnéban, hogy a kórokozók részt vesznek-e a betegség kialakulásában vagy csak kolonizálják a megváltozott mikrokörnyezetű területet. Bár számos baktérium jelenléte egyértelműen megváltozik a betegséggel érintett bőrön (elsősorban a Hurley II. és III. stádiumokban), a mikrobiomot inkább a betegség súlyosságával hozzák összefüggésbe és annak markereként említik. (7). Elgondolkodtató továbbá, hogy a kiterjedt lokális gyulladás ellenére a HS-es betegek nem jellemző a szepszis, mely szintén azt támasztja alá, hogy a HS-t egy megváltozott immunválasznak tulajdonítják, mintsem fertőző betegségnek.

### 1.4. Gyulladásos sejtek HS-ben

A gyulladásos sejtek és az azok által termelt citokinek azonosítása fontos elemei a patogenezis megismerésének. Több munkacsoport is megerősítette, hogy a léziós bőrben jelentősen emelkedett a TLR2, az IL-17A, az IL-1B, a TNFA és az IL-10 gének kifejeződése (4), melyek a jelen (TNF gátlók) és a jövő (IL-1 és IL-17 gátló) terápiás célpontjainak alapját adják (8). A sejtszintű karakterizálás során a gyulladásos infiltrátumban a neutrofilek és a hízósejtek mellett jelentős mennyiségben találtak IL-12-t és IL-23-at termelő makrofágokat a papillaris és a reticularis dermisben, IL-1 $\beta$ -t termelő CD11c+ (dendritikus) sejteket,

valamint az emelkedett IL-23-mal összefüggésbe hozható IL-17-et termelő T sejteket. Mindezek alapján felmerül, hogy a HS kialakulásában (is) szerepe lehet az IL-17-nek és a caspase-1-asszociált citokineknek (pl. IL-1 $\beta$ , IL-18) (9). További megfigyelés a krónikus léziókban a CD20+ és a CD79a+ B sejtek, valamint a CD138+ plazmasejtek megjelenése, jelezve a patogenezis dinamizmusát (8). A TLR2 fokozott jelenléte a baktériumok és az azokból származó kismolekulák szerepét veti fel a betegség kialakulásában/módosításában (3).

Külön érdekesség, hogy a leírt gyulladásozó sejtek és citokinek jelentős részét perilezionálisan is azonosították. Ez összhangban van más szerzők munkájával, akik HS-ben szenvedő betegek tünetmentes bőrén jelentős gyulladásozó infiltrációt találtak perivascularisan és perifollicularisan, megerősítve a hipotézist, mely szerint a HS kialakulásáért az immunrendszer működésének nem megfelelő szabályozása tehető felelőssé. Érdemes megjegyezni, hogy az acnés léziókban és a PAPA szindrómában (pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum és acne) hasonló citokin profil és útvonalak játszanak szerepet, mely azt jelezheti, hogy az acne és a HS patogenezise nem válik el teljesen. Az immunológiai vizsgálatok érdekessége, hogy a vérben jelenlevő monocitákban is eltérést találtak (aktiválhatóságuk csökkent volt endotoxin kezelés mellett), továbbá az összes T sejthez képest csökkent mennyiségben találtak természetes ölk (NK) sejteket, erősítve a betegség szisztémás voltát (10).

#### 1.5. A genetikai faktorok szerepe – a Notch útvonal

A HS megértésének mérföldkövét azok a vizsgálatok képezték, melyek funkcióvesztéses (loss-of-function) mutációkat azonosítottak az ún.  $\gamma$ -szekretáz fehérjekomplex alkotóit kódoló PSENEN, PSEN1 és NCSTN génekben. A  $\gamma$ -szekretáz a Notch útvonal szabályozásában részt vevő aktivátor, mely útvonal végpontján olyan citokinek vannak, mint az IL-1 $\beta$  vagy az IL-23. A károsodott Notch útvonal hatása lehet a TLR/IL-23/Th17 válasz fokozása, valamint a természetes ölk sejtek számának csökkenése. A Notch útvonal további érdekessége, hogy nélkülözhetetlen a terminális haj differenciációjának folyamatában. Hiányában az egér bőrén a faggyúmirigyek helyett epidermális ciszták képződnek (11), mely az útvonal központi szerepét erősíti meg a HS patogenezisében. Mindezek alapján felvetődött, hogy a HS-t mint önálló entitást „a Notch útvonal károsodása következtében a nyomás alatt levő bőrterületek autoinflammatorikus folliculitise”-ként definiáljuk (12).

#### 1.6. Epidemiológiai tényezők patológiai relevanciával

A patomechanizmus megértéséhez a komorbiditások azonosítása és az azok közötti kapcsolatok elemzése nagyban hozzájárulhat. A betegséggel kapcsolatos tudományos üléseken csaknem minden esetben elhangzik az a megfigyelés, hogy a betegség előfordulása női predomanciát (nő férfi arány 3:1) mutat, és hogy alig találkozunk olyan HS-ban szenvedő beteggel, akinek ne lenne valamilyen egyéb társbetegsége. Számos tanulmány igazolta a dohányzás, az arthritisek, a gyulladásozó bélbetegségek, az endok-

rinológiai eltérések (hormonális háttér, obesitás, diabetes és polycystás ovarium szindróma-PCOS), a pszichiátriai kórképek illetve bizonyos malignus betegségek (B-sejtes lymphomák és laphámrák) előfordulását HS-ben (13).

A *dohányzás* kétséget kizáróan a legfontosabb „társbetegség” HS-ben. A légutak epitheliumához hasonlóan a bőrben is csökkenti a Notch útvonal működését (14) valamint felmerült szerepe a faggyúmirigy közvetlen károsításában is lehetséges magyarázatként (15).

A nyaki és lumbosacrális gerinc *ízületeinek érintettsége* – axiális spondylarthritisek formájában – szintén gyakori (akár 70%) a HS-es betegek kórtörténetében (16). Hasonlóan a pikkelysömörhöz itt is felmerül, hogy esetlegesen egy szisztémás betegséggel állunk szemben. Ugyanakkor a kritikus vélemények szerint csupán az adott ízületet megterhelő kényszerterhelés áll a panaszok hátterében.

Az HS-es betegekben a gyulladásozó bélbetegségek (valamelyest gyakrabban a Crohn betegség, mint a colitis ulcerosa) előfordulása 4-8-szor gyakoribb, illetve gyulladásozó bélbetegségben szenvedők közel 20%-ában jelentkezik HS. Mindezek alapján felvetődik, hogy esetlegesen közös patogenetikai tényezők állhatnak a megbetegedések hátterében vagy akár egy betegség eltérő manifesztációiról van szó (17).

*Endokrinológiai tényezők* szerepét vetik fel a pubertást követő megjelenés, a női dominancia, a premenopausális fellángolások és a terhesség alatti javulás (18). Az *obesitás* mint az egyik leggyakoribb komorbiditási szerepe több irányból is értelmezhető. A túlsúlyos betegek hajlataiban illetve összefekvő bőrterületein jelentkező fokozott mechanikai irritáció és izzadás, valamint a megváltozott mikrobiom teljesen illeszkedik a HS kialakulásának elméletébe. Ugyanakkor más betegségekhez hasonlóan felvetődik a zsírszövet szisztémás gyulladásban betöltött szerepe is. Az obesitáshoz társuló eltérések, mint a hypertonia, dyslipidaemia önmagukban is fokozottan fordulnak elő HS-es betegekben. A PCOS és HS társulása utalhat a hyperandrogenizmus patológiai szerepére, melynek alaposabb megismerése és célsejtjeinek azonosítása terápiás szerepet kaphat a jövőben (13). Az epidemiológiai vizsgálatok fontos eredménye a diabetes gyakori előfordulása HS-ben (közel 20% a várt 1,5%-kal szemben), amely alapján felvetődött az inzulin és az inzulin-szerű növekedési faktor és a táplálkozás szerepe a betegségben. Erősítve a PCOS-el és a diabetezzel összefüggő tényezők patológiai szerepét, a metformin hatásosságára vonatkozólag 25 betegnél elvégzett klinikai vizsgálat alapján vannak adatok (19).

A már bemutatott Notch útvonal azonosítása nem csak a HS kialakulásának rejtélyét oldotta meg részben, de felvette kapcsolatát az *Alzheimer betegséggel* is, melyben szintén a  $\gamma$ -szekretáz kódoló géneknek van szerepe (5). Érthető, hogy számos munkacsoport fektetett fokozott figyelmet a két betegség kapcsolatának tisztázására, ugyanakkor eddig nem sikerült azt megerősíteni. Az alkohollal, gyógyszerekkel és egyéb pszichostimulánsokkal szembeni függőség HS-ben nagy valószínűséggel a betegség tüneteivel járó fokozott pszichés megterhelés miatt

alakul ki, mely nagymértékben befolyásolja a betegek életminőségét (13).

A *malignus betegségek* vonatkozásában HS-ben a laphámrák és a B-sejtes lymphomák emelhetők ki (13). A laphámrák kialakulására nagy valószínűséggel a HS-ben fennálló krónikus bőrgyulladás hajlamosít. Ezzel szemben a B-sejtes lymphomák emelkedett előfordulása rávilágít a limfociták és a termelt immunglobulinok szerepére (20), melyek előrehaladott esetekben válnak jellegzetessé és mutatnak malignus transzformációt.

## 2. Klinikai kép

A HS prevalenciájára vonatkozó epidemiológiai adatok tág határok (0,0003-4%) között mozognak, szemben az acné közel 90%-os előfordulásával a kaukázusi populációban. A betegek átlagos életkora a betegség kezdetekor 24,7 év, jellemzően jóval a pubertást követő életkor, ellentétben az acné vulgarissal, mely ebben az életkorban már többnyire regrediál. Jellemző, hogy a korrekt diagnózisig nagyon hosszú idő telik el, mely a legutóbbi átfogó tanulmány szerint átlagosan 7,2 év (21). A betegség hosszú, évekig tartó lefolyása során gyakori fellángolások jelentkeznek (fél-évente több mint kettő), mely során a kezdetben különálló gyulladt csomók mellett sipolyképződés, a csomók között szinuszjáratok és kiterjedt hegesedés alakul ki (7). A diagnózis lényegében a klinikai képen alapul, melyre jellemző a visszatérő gyulladt csomók, sipolyjáratok, tályogok és hegek jelenléte az axillaris, genitofemoralis, perinealis, glutealis, inter- vagy submammaris régióban. Ritka esetekben atípusos lokalizációkban is előfordulhat, például a tarkón vagy a fülek mögött. A kezdeti stádiumban a gyulladt tünetek két relapszus között teljesen regrediálhatnak, mely szintén nem típusos acné vulgarisban, ilyenkor a diagnózis felállításában segíthet a 30-40%-ban pozitív családi anamnézis.

### 2.1. Besorolás a súlyosság szerint

A HS súlyosság szerinti besorolásánál a Hurley és a Sartorius-skálát alkalmazzák leggyakrabban. A gyakorlatban az egyszerűbb Hurley-besorolás jobban elterjedt (22). A Hurley I. stádiumra jellemző a tályogképződés sipolyjáratok és hegesedés nélkül (2. ábra). A tályogok egy adott régióban egyszeres vagy többszörös formában jelentkeznek. A mérsékelt II. stádiumra jellemző a visszatérő tályogképződés, sipolyok kialakulása és hegesedés. A léziók szoliter formában vagy többszörösen, de egymástól jól elkülönülten jelentkeznek egy adott régióban (3. ábra). A súlyos III. stádiumra jellemző az adott régióban kialakult diffúz vagy csaknem diffúz érintettség, többszörösen összekapcsolódó járatokkal és tályogokkal, kiterjedt hegesedéssel (4., 5. ábra). Az enyhe Hurley I. stádium teszi ki az esetek nagy részét, mintegy 68 %-át, a mérsékelt Hurley II. stádium 28%-ban, az igen súlyos III. stádium 4%-ban észlelhető. A Sartorius-skála a betegség súlyosságának dinamikusabb megítélésre szolgál. Fő paramétere az egyedi nodulusok és fisztulák száma, azon-



2. ábra  
Hurley I. stádium axillaris lokalizációban  
egy 38 éves nőbetegen

ban számos olyan tényezőt is figyelembe vesz, amelyet a terápia nem befolyásol (23,24). Összességében mindkét klasszifikációról elmondható, hogy elsősorban a betegség statikus jellemzőit veszi figyelembe, emiatt kevésbé alkalmas a terápiás beavatkozások hatásosságának követésére a klinikai gyakorlatban.



3. ábra  
Hurley II. stádium kiterjedt axillaris érintettséggel,  
de kifejezett hegesedés nélkül egy 28 éves nőbetegen





4. ábra

Súlyos Hurley III. stádiumnak megfelelő váladékozó tünetek kifejezett hegesséssel egy 53 éves férfibetegnél



5. ábra

Súlyos, kiterjedt Hurley III. stádium egy 53 éves, cachexiás állapotú férfibeteg glutealis régiójában

A HS terápiájában a hatékonyság megítélésére új rendszert alakítottak ki, melyet Hidradenitis Suppurativa Klinikai Válasznak (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR) neveztek el (25). A HiSCR skála alapvetően 3 lézió típust vesz figyelembe: az abszcesszusokat, a gyulladt csomókat és a váladékozó fisztulákat (szinuszjáratok, melyek a bőrfelszínnel is közlekedhetnek, purulens váladékozással). A kezelésre adott válasz alapján reagáló és nem-reagáló eseteket különítenek el, az alábbiak szerint a reagáló esetekben: (1.) az aktív csomók száma legalább 50%-kal csökkent, (2.) az abszcesszusok száma és (3.) a váladékozó fisztulák száma nem nőtt a kezelés előtti (kiindulási) állapothoz képest. A fenti skála lehetővé teszi a HS tüneteinek dinamikus mérését, és jól reprezentálja a terápia hatékonyságát, valamint jól korrelál a többi skála alapján kapott javulás mértékével.

### 3. Kezelés

#### 3.1. A betegség kezelésének alapelvei

A HS kezelésében fontos tényező a betegek tájékoztatása a betegség krónikus, súlyosbodásokkal és remissziókkal járó természetéről és arról, hogy legtöbbször hosszú távú kezelést igényel. Fontos tisztázni, hogy a HS nem fertőző betegség és nem a higiéné hiánya okozza. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy az életviteli változtatások hozzájárulhatnak a betegség sikeres kezeléséhez. Kerülni kell a bőr felületi súrlódását, a ruhák általi dörzsölést, illetve a szoros ruházat viselését. Több tanulmány megerősítette, hogy a testsúly csökkentése után javulnak a HS tünetei, ezért a túlsúly kerülendő (26). A dohányzás vonatkozásában egyértelmű bizonyítékok nincsenek, de abbahagyása javasolt.

A HS terápiájában – bár kevés randomizált, kontrollált vizsgálat létezik – antibiotikumokat, immunszuppresszív, antiinflammatorikus, antiandrogén szereket használhatunk, illetve sebészi beavatkozásra, lézer vagy IPL kezelésre lehet szükség. Az optimális terápia megválasztása előtt figyelembe kell venni a HS súlyosságát, illetve azt is, hogy

lokalizált vagy kiterjedtebb betegségről van-e szó. Szükség lehet a különféle kezelési módok kombinációjára a javulás érdekében (27). A HS súlyosságát tekintve Hurley I. stádiumban lokális kezelés vagy szisztémás gyógyszerek, Hurley II. stádiumban a gyógyszeres kezelés mellett kisebb sebészeti kimetszésekre lehet szükség, míg Hurley III. stádiumban radikális kimetszés a megfelelő ellátás (28).

Fontos, hogy gondoljunk a fájdalom csillapítására és a betegek pszichés támogatására is. Fájdalomcsillapításra nem-szteroid gyulladáscsökkentők, paracetamol illetve szükség esetén opioidok állnak rendelkezésre.

#### 3.2. Lokális gyógyszeres kezelés

A lokális antibiotikumok közül a clindamycin az egyetlen, mellyel placebo és aktív hatóanyaggal kontrollált klinikai vizsgálatok történtek HS-ben (29,30). Mindezek alapján a lokális clindamycin naponta kétszer alkalmazva lokalizált Hurley I. és enyhe Hurley II. stádiumú betegség esetén elsővonalbeli kezelésként javasolható (28,31). Az irodalomban hasonló stádiumban 15%-os resorcin tartalmú krém és intralézionális triamcinolon acetamid alkalmazásáról olvashatunk egy-egy gyulladt, fájdalmas lézió esetén (32).

#### 3.3. Szisztémás gyógyszeres kezelés

A szisztémás terápia indikációja a súlyos és/vagy kiterjedt betegség. Matusiak és munkatársai 2009-ben közzétett szisztematikus analízisében 87 klinikai vizsgálat (518 beteg) eredményeit elemezték. A szerzők számos gyógyszer (biológiai szerek, colhicin, cyclosporin, methotrexat, dapsone, acitretin, isotretinoin) közül az infliximabot, az adalimumabot és az acitretint találták a leghatékonyabbnak, bár acitretinre alacsonyabb szintű evidencia volt (27). Gulliver és munkatársai 2016-ban a rendelkezésre álló evidenciák és az európai S1 irányelv alapján a szisztémás kezelések közül a tetracyclint, a clindamycin és rifampicin kombinációt és az adalimumabot első vonalban javasolják a betegség kezelésére (31).

3.3.1. Bár a HS nem infekciózus megbetegedés, **antibio-**



6a. ábra



6b. ábra



6c. ábra



6d. ábra

20 éves Hurley II.-III. stádiumú férfibeteg axillaris tünetei kezelés előtt (a, b) és 1 évvel az adalimumab kezelés indítása után (c, d).

**tikumokat** rövid kurzusban (pl. amoxicillin/klavulánsav, cephalosporin, clindamycin) vagy hosszútávon a tartós remissziót célozva adhatunk (pl. clindamycin és rifampicin kombinációja). A tetracyclinek a HS elsővonalbeli szisztémás kezeléséhez tartoznak. Széles spektrumú antibiotikumok, számos antiinflammatorikus, proinflammatorikus és angiogenesis gátló hatásuk ismert. Hurley I. és enyhe Hurley II. stadiumú, kiterjedt betegségben napi 2x500 mg dózisban 3-4 hónapig alkalmazhatóak (28,31). A clindamycin (2x300 mg) és rifampicin (1x600, 2x300 mg) antibiotikumok kombinációja egyike a leghatékonyabb kezeléseknek HS-ben gyulladáshoz vezető tünetek esetén. Az európai S1 irányelv szerint elsővonalbeli kezelésként a betegség közepsúlyos-súlyos (Hurley II.-III.) formájában javasoltak. Három retrospektív (n=116) és egy prospektív (n=23) klinikai vizsgálat során clindamycin és rifampicin kombinációjával a betegek 80-85%-ánál észleltek klinikai választ (33-36). A kezelése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás (13-22%) gasztrointesztinális jellegű volt. A rifampicin narancs színűre színezi a vizeletet, az izzadsá-

got, a köpetet és a könnyet. A clindamycin-rifampicin kombinált kezelés során szükséges a máj- és vesefunkciók, valamint a vérkép monitorizálása.

3.3.2. A **retinoidok** közül HS-ben etretinattal, acitretinnel és isotretinoinnal történtek vizsgálatok kisebb esetszámú vizsgálatokban. Boer és munkatársai 12 beteget (Hurley II.-III. stádium) kezeltek acitretinnel 11 hónapig (37). Mind a 12 betegnél észlelhető volt klinikai javulás, kilenc betegnél érték el kifejezett vagy teljes remissziót. Blok és munkatársai szisztématis összefoglalójában hat klinikai vizsgálat eredményeit értékelték. Összesen 22 beteg kapott acitretin vagy etretinát kezelést 2-29 hónapon keresztül, jelentős javulást 16 esetben, közepes javulást 5 betegnél észleltek (38). Relapszus ezen betegnél 6 esetben hat hónapon belül, míg 8 esetben több mint egy év elteltével jelentkezett. Isotretinoinnal kapcsolatosan ezen szisztématis összefoglalóban hét vizsgálat szerepel, melyek során összesen 174 beteget kezeltek 0,5-1,2 mg/kg/nap dózisban 4-12 hónapig (38). A betegek többségében (64%) nem volt hatásos a kezelés. A retinoidok közül az acitretint



7a. ábra



7c. ábra



7b. ábra

#### Deroofing technika.

Műtét előtti állapot (a), közvetlenül a műtétet követően (b) és 6 héttel (c) az elektrokautes kezelést követően.

az európai S1 irányelv Hurley I. és enyhe Hurley II. stádiumban javasolja, illetve krónikus, visszatérő abszcesszussokkal, szinuszjáratokkal és/vagy hegesedéssel járó HS-ben (28). A terápiás ajánlások és irányelvek HS terápiájában az isotretinoint említik, de nem javasolják. Az etretinát hazánkban nincs forgalomban.

3.3.3. A **biológiai szerek** vonatkozásában HS-ben mind TNF- $\alpha$  gátlókkal, mind IL-12/23 ellenes monoklonális antitesttel vannak vizsgálatok. A TNF- $\alpha$  gátlók HS-ben való használata azon a klinikai megfigyelésen alapul, hogy Crohn betegek TNF- $\alpha$  gátló szerekkel való kezelésénél az esetlegesen a bőrön lévő hidradenitises tünetek is javultak. Adalimumabbal, infliximabbal és etanercepttel történtek vizsgálatok (39-42). A rendelkezésre álló evidenciák alapján az adalimumab és az infliximab hatásos kezelések a betegségben, javítják a betegek életminőségét. Ezek alapján első vonalban közepsúlyos-súlyos HS-ben az adalimumab (6. a, b, c, d ábra), másodvonalban az infliximab adható (28, 31). Az adalimumabot 2015 nyarán HS indikációban regisztrálták az Egyesült Államokban és Európában is

a gyulladásos bélbetegségekben használatos dózissal. Az infliximab másodvonalban, indikáción kívül alkalmazható HS kezelésében. Az IL-12/23 gátló humán monoklonális antitesttel (ustekinumab) kevés esettanulmány áll rendelkezésre HS-ben, hatékonyságára vonatkozóan nincsen konklúzív evidencia az irodalomban (43).

3.3.4. Az **egyéb szisztémás gyógyszerek** vonatkozásában az antiandrogének, cink-glükonát, dapson, cyclosporin, colhicin és metformin vonatkozásában történtek vizsgálatok vagy esettanulmányok. Gulliver és mtsai terápiás ajánlásában a cink-glükonátot másodvonalban, a többi gyógyszert harmadvonalban említik (28, 31). *Szisztémás szteroidokat* rövid ideig monoterápiában vagy szisztémás antibiotikumokkal kombináltan a kísérő fájdalom és a gyulladás mérséklésére alkalmazhatunk.

#### 3.4. Sebészi kezelés

Habár egyre több terápiás lehetőség áll rendelkezésünkre a HS szisztémás kezelését illetően, nagyon gyakran a sebészi kezelés jelent végső megoldást a betegek számára.

3.4.1. A **deroofing technika** egy egyszerű, ambuláns keretek között is alkalmazható műtéti eljárás, mely a hidradenitises csomók és szinuszjáratok végleges kezelését jelenti Hurley I. és II. stádiumban (44,45). A módszer lényege a szinuszjáratok feltérképezése gombos szonda segítségével lokál anesztéziában, majd a szinuszjáratokat és a csomókat fedő hám eltávolítása elektrokautes hurokkal, a környező ép szövetek megkímélésével (7. a, b, c ábra). A recidiva valószínűségének csökkentésére javasolt a járatok alapját képező rétegek kauterizálása is. A beavatkozást követően a seb nyitott kezelése, és a másodlagos sebgyógyulás elősegítése javasolt, összességében a léziók kozmetikailag elfogadható hegekké alakulnak. Szövődeményként vérzés jelentkezhethet, a recidiva aránya alacsony (44, 45).

3.4.2. A **STEEP** (skin-tissue-saving excision with electrosurgical peeling) a bőrszövetet kímélő excízió elektrosebészeti hámlasztással lényegében a deroofing és a széles excízió közötti átmeneti megoldást jelenti, mely a széles excízióhoz hasonlóan lehetővé teszi a léziós szövetek és a heges területek teljes eltávolítását, azonban a szövétkímélő tulajdonsága révén gyorsabb és jobb sebgyógyulást eredményez (46).

3.4.3. A **sebészi excízió** (szoliter léziók excíziójától a radikális kimetszésig) mélységét és kiterjedtségét a HS súlyossága és az anatómiai lokalizáció is meghatározza. A széles excízió a szoliter léziók kimetszését jelenti, amikor az adott régióban lévő összes lézió eltávolítása megtörténik. A radikális excízió során az adott anatómiai régió műtéti exstirpációja történik a környező egészséges, szőrrel borított, azaz apokrin mirigyekkel ellátott területre kiterjesztve (47, 48). A keletkezett műtéti sebet többféle módon lehet kezelni. Az elsődleges sebzárás varrattal kisebb léziók eltávolításánál jó kozmetikai eredményt ad (49). A félvastag bőrtranszplantáció azonnali vagy halasztott fedéssel nagyobb sebek fedésére, többnyire mesh-graft formájában, az axillában és a gluteuson jó kozmetikai és funkcionális eredménnyel alkalmazható (50). Mivel a transzplantáció elsősorban sarjadó sebalapra javasolt, ezért késleltetett sebzárással, a sebalap felsarjaztatását követően alkalmazható. Ez utóbbira a vákuum-asszisztált zárás (VAC) jó lehetőség (51). A lebonyolítás kiváló kozmetikai eredményt ad, de gyakoribb lehet a recidíva, valamint bizonyos szövődmények (pl. a lebeny elhalása vagy bevérzése) illetve nagyon nagy kiterjedésű sebeknél nehéz vagy kivitelezhetetlen az alkalmazása. A genitális régió érintettsége esetén nőknél azonban jó sebészeti megoldás lehet (52). A sebek szabadon hagyása és másodlagos sebgyógyulása csak a 140 cm<sup>2</sup>-nél kisebb sebek esetében javasolt. Hátránya a hosszú gyógyulási idő (6-12 hét), a tervezettnél nagyobb mértékű hegesedés és a kontraktúrák kialakulása (53-56). A hidradenitises csomók akut gyulladása esetén szükség lehet a feszülő, fluktuáló csomók bemetszésére és kitisztítására elsősorban palliatív céllal, a fájdalom rapid csökkentésére. Erre a célra praktikus egy 6-8 mm-es punch biopsziás eszköz használata, a pus eltávolítására pedig fiziológiás sóoldatos átöblítés. Ez csak

átmeneti megoldásként szolgál, gyakorlatilag a léziók csaknem 100%-ban kiújulnak (57).

3.4.4. A szkennelrel ellátott **szén-dioxid (CO<sub>2</sub>) lézer** segítségével lehetőség van a léziós szövetek vaporizációjára, mely egyaránt szövétkímélő és radikális megoldás (58-60). A **neodímium-YAG (Nd:YAG) lézer** hatása azon alapul, hogy a HS alapvetően a szőrtüszőkből kiinduló betegség. A kezdeti eredmények ígéretesek, de további vizsgálatok szükségesek, hogy a Nd-YAG kezelés a HS standard terápiájának része legyen (23, 24). A villanófény esetében is hatásmechanizmusa a Nd-YAG kezeléshez hasonló, azonban ebben az esetben is további vizsgálatok szükségesek (61).

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szövettani ábráért *Dr. Németh István* adjunktusnak, a kézirat elkészítésében nyújtott segítségért *Gyimesi Andrea* könyvtárosnak szeretnénk köszönetet mondani.

## IRODALOM

1. *Jemec G.B., Hansen U.* Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (1996) 34(6), 994-999.
2. *Kamp S., Fiehn A. M., Stenderup K. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2011) 164(5), 1017-1022.
3. *Hunger R. E., Surovy A. M., Hassan A. S. és mtsai.*: Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol* (2008) 158(4), 691-697.
4. *Kelly G., Hughes R., McGarry T. és mtsai.*: Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2015) 173(6), 1431-1439.
5. *Wang B., Yang W., Wen W. és mtsai.*: Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* (2010) 330(6007), 1065
6. *Jemec G. B., Gniadecka M.* Sebum excretion in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* (1997) 194(4), 325-328.
7. *Nikolakis G., Join-Lambert O., Karagiannidis I. és mtsai.*: Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73(5 Suppl 1), S12-S18
8. *van der Zee H. H., de Ruiten L., van den Broecke D. G. és mtsai.*: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol* (2011) 164(6), 1292-1298.
9. *Schlapbach C., Hanni T., Yawalkar N. és mtsai.*: Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2011) 65(4), 790-798.
10. *Giamarellos-Bourboulis E. J., Antonopoulou A., Petropoulou C. és mtsai.*: Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2007) 156(1), 51-56.
11. *Watt F. M., Estrach S., Ambler C. A.*: Epidermal Notch signaling: differentiation, cancer and adhesion. *Curr Opin Cell Biol* (2008) 20(2), 171-179.
12. *Melnik B. C., Plewig G.*: Impaired Notch signalling: the unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol* (2013) 168(4), 876-878.
13. *Shlyankevich J., Chen A. J., Kim G. E. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* (2014) 71(6), 1144-1150.

14. Tilley A. E., Harvey B. G., Heguy A. és mtsai.: Down-regulation of the notch pathway in human airway epithelium in association with smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (2009) 179(6), 457-466.
15. Hu T., Pan Z., Yu Q. és mtsai.: Benzo(a)pyrene induces interleukin (IL)-6 production and reduces lipid synthesis in human SZ95 sebocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Environ Toxicol Pharmacol* (2016) 43, 54-60.
16. Roussomoustakaki M., Dimoulios P., Chatzicostas C. és mtsai.: Hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease and spondyloarthropathy: response to anti-TNF therapy. *J Gastroenterol* (2003) 38(10), 1000-1004.
17. van der Zee H. H., de Winter K., van der Woude C. J. és mtsai.: The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* (2014) 171(3), 673-675.
18. Karagiannidis I., Nikolakis G., Zouboulis C. C.: Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) 34(1), 45-49.
19. Verdolini R., Clayton N., Smith A. és mtsai.: Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27(9), 1101-1108.
20. van der Zee H. H., de Ruiter L., Boer J. és mtsai.: Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol* (2012) 166(1), 98-106.
21. Saunte D. M., Boer J., Stratigos A. és mtsai.: Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* (2015) 173(6), 1546-1549.
22. Hurley, H.: Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: *Dermatologic Surgery*, edited by R. R. R. Roenigh, pp. (1989) 729-739. Marcel Dekker, New York.
23. Tierney E., Mahmoud B. H., Hexsel C. és mtsai.: Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg* (2009) 35(8), 1188-1198.
24. Mahmoud B. H., Tierney E., Hexsel C. L. és mtsai.: Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* (2010) 62(4), 637-645.
25. Kimball A. B., Jemec G. B., Yang M. és mtsai.: Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* (2014) 171(6), 1434-1442.
26. Boer J.: Resolution of hidradenitis suppurativa after weight loss by dietary measures, especially on frictional locations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2016) 30(5), 895-896.
27. Matusiak L., Bieniek A., Szepietowski J. C.: Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol* (2009) 89(6), 601-603.
28. Zouboulis C. C., Desai N., Emtestam L. és mtsai.: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29(4), 619-644.
29. Clemmensen O. J.: Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* (1983) 22(5), 325-328.
30. Jemec G. B., Wendelboe P.: Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (1998) 39(6), 971-974.
31. Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. és mtsai.: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* (2016)
32. Boer J., Jemec G. B.: Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* (2010) 35(1), 36-40.
33. van der Zee H. H., Boer J., Prens E. P. és mtsai.: The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* (2009) 219(2), 143-147.
34. Mendonca C. O., Griffiths C. E.: Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2006) 154(5), 977-978.
35. Gener G., Canoui-Poitrine F., Revuz J. E. és mtsai.: Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* (2009) 219(2), 148-154.
36. Bettoli V., Zauli S., Borghi A. és mtsai.: Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2014) 28(1), 125-126.
37. Boer J., Nazary M.: Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* (2011) 164(1), 170-175.
38. Blok J. L., van Hattem S., Jonkman M. F., Horváth B.: Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br. J. Dermatol* (2013) *Febr*; 168(2) 243-52
39. Grant A., Gonzalez T., Montgomery M. O. és mtsai.: Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* (2010) 62(2), 205-217.
40. Adams D. R., Yankura J. A., Fogelberg A. C. és mtsai.: Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* (2010) 146(5), 501-504.
41. Miller I., Lynggaard C. D., Lophaven S. és mtsai.: A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2011) 165(2), 391-398.
42. Kimball A. B., Kerdel F., Adams D. és mtsai.: Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* (2012) 157(12), 846-855.
43. Gulliver W. P., Jemec G. B., Baker K. A.: Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26(7), 911-914.
44. van der Zee H. H., Prens E. P., Boer J.: Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* (2010) 63(3), 475-480.
45. van Hattem S., Spoo J. R., Horvath B. és mtsai.: Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* (2012) 38(3), 494-497.
46. Blok J. L., Spoo J. R., Leeman F. W. és mtsai.: Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling (STEEP): a surgical treatment option for severe hidradenitis suppurativa Hurley stage II/III. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29(2), 379-382.
47. Greeley P. W.: Plastic surgical treatment of chronic suppurative hidradenitis. *Plast Reconstr Surg* (1946) (1951) 7(2), 143-146.
48. Shaughnessy D. M., Greminger R. R., Margolis I. B. és mtsai.: Hidradenitis suppurativa. A plea for early operative treatment. *JAMA* (1972) 222(3), 320-321.
49. van Rappard D. C., Mooij J. E., Mekkes J. R.: Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local excision and primary closure. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26(7), 898-902.
50. Pollock W. J., Virnelli F. R., Ryan R. F.: Axillary hidradenitis suppurativa. A simple and effective surgical technique. *Plast Reconstr Surg* (1972) 49(1), 22-27.
51. Chen E., Friedman H. I.: Management of regional hidradenitis suppurativa with vacuum-assisted closure and split thickness skin grafts. *Ann Plast Surg* (2011) 67(4), 397-401.
52. Greenbaum A. R.: Modified abdominoplasty as a functional reconstruction for recurrent hidradenitis suppurativa of the lower abdomen and groin. *Plast Reconstr Surg* (2007) 119(2), 764-766.
53. Bieniek A., Matusiak L., Okulewicz-Gojlik D. és mtsai.: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatol Surg* (2010) 36(12), 1998-2004.
54. Ariyan S., Krizek T. J.: Hidradenitis suppurativa of the groin, treated by excision and spontaneous healing. *Plast Reconstr Surg* (1976) 58(1), 44-47.

55. *Banerjee A. K.*: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* (1992) *79*(9), 863-866.
56. *Bieniek A., Matusiak L., Chlebicka I. és mtsai.*: Secondary intention healing in skin surgery: our own experience and expanded indications in hidradenitis suppurativa, rhinophyma and non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) *27*(8), 1015-1021.
57. *Janse I., Bieniek A., Horvath B. és mtsai.*: Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) *34*(1), 97-109.
58. *Finley E. M., Ratz J. L.*: Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* (1996) *34*(3), 465-469.
59. *Hazen P. G., Hazen B. P.*: Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg* (2010) *36*(2), 208-213.
60. *Dalrymple J. C., Monaghan J. M.*: Treatment of hidradenitis suppurativa with the carbon dioxide laser. *Br J Surg* (1987) *74*(5), 420
61. *Highton L., Chan W. Y., Khwaja N. és mtsai.*: Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* (2011) *128*(2), 459-465.

Érkezett: 2016. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2016. 05. 13.

## Hazai Hírek

*Dr. Cseplák György* nyugalmazott bőrgyógyász főorvos  
2016. március 15-én a *Magyar Érdemrend lovagkereszt polgári tagozat*  
kitüntetését vette át.

Főorvos úr kitüntetéséhez  
a Magyar Dermatológiai Társulat tagjai nevében szeretettel gratulál

*a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége*

## Az akne helyi kezelése

### Topical treatment of acne

HOLLÓ PÉTER DR., HERSZÉNYI KRISZTINA DR.,

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

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az akne vulgaris az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórkép, mellyel a betegek orvoshoz fordulnak, becslült adatok alapján a teljes populáció körülbelül 9%-át érinti. Pont ezen gyakoriságából kifolyólag az akne kezelése nem kizárólag a bőrgyógyászokat érintő kérdés, hanem számos más szakterület képviselője találkozhat vele. Már enyhe formában is súlyos mértékben rontja az életminőséget. Jelen összefoglaló közleményben a szerzők az érvényben lévő legújabb terápiás útmutatók alapján részletes áttekintést nyújtanak a jelenleg elérhető első-, másodvonalbeli és kiegészítő helyi kezelési lehetőségekről, illetve azok alkalmazásáról.

**Kulcsszavak:**  
akne - lokális kezelés - kombinált kezelés

#### SUMMARY

Acne vulgaris is one of the most common skin diseases, affecting approximately 9% of the population. Managing acne is therefore an important issue not only for dermatologists but for general physicians as well. Even the mild forms of acne have a great negative impact on the patient's quality of life. Based on the therapy guidelines authors summarize the currently available first - and second - line topical agents and additional therapeutical modalities with their potential application manners.

**Keywords:**  
acne - topical therapy - combined therapies

Az akne vulgaris az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórkép, mellyel a betegek orvoshoz fordulnak. Főként a serdülőket és fiatal felnőtteket érinti, bár ritkábban gyermekkorban is előfordulhat. Becslült adatok alapján a teljes populáció körülbelül 9%-át érinti, így a leggyakoribb kórképek közé sorolható (1). A tinédzserek között körülbelül 85%-ban fordul elő az akne valamelyik súlyossági formája, felnőtt nők esetében a prevalencia 12% körüli. Már enyhe formában is súlyos pszichés terhet jelent a beteg számára.

Patomechanizmusa multifaktoriális eredetű, fontos szerepet játszik a gyulladás, mely a pilosebaceus egységet érinti. Kialakulásában a follicularis hyperkeratosis, főként a Propionibacterium acnes általi mikrobiális kolonizáció-, a fokozott faggyútermelődés, a veleszületett és szerzett immunrendszert érintő eltérések dominálnak. Egyes közlemények szerint neuroendokrin regulációs mechanizmusok, diéta, genetikai faktorok is közrejátszanak az akne patogenezisében (6).

Az akne lokális kezelésére számos vénköteles és igen nagy számú vénmentes készítmény áll a páciensek rendelkezésére, ez utóbbiak alkalmazása általában kontrollálatlan. Éppen ezért igen fontos, hogy a bőrgyógyászok által

végzett helyi kezeléseket a terápiás útmutatóknak megfelelően történjenek. A Journal of the American Academy of Dermatology 2016-ban megjelent legújabb útmutatója megkülönböztet enyhe, közepes és súlyos kórformát, és ezekben a csoportokban az első- és másodvonalbeli kezelésekre tesz ajánlást (2). Az európai S3 Guideline 2012-ben került összeállításra (3), négy klinikai csoportban tárgyalja a javasolt kezeléseket, az előbb említett amerikai útmutatóban megkülönböztetett súlyossági csoportokhoz képest az akne comedonica kezelésére tesz külön ajánlást. A másik három súlyosságú klinikai csoportban a helyi kezelésre tett ajánlás lényegileg megegyezik a két útmutatóban. Jelen összeállításunkban ezen két terápiás útmutató alapján tárgyaljuk az akne lokális kezelését, figyelembe véve az egyes szerek hazai elérhetőségét.

#### Általános megfontolások

A helyi kezelés célja az új léziók megjelenésének gátlása, valamint a meglévő léziók szanálása, illetve a maradandó tünetek (hyperpigmentáció, hegek) megelőzése, csök-

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

kentése. Fontos elméleti megközelítés a kezelés szempontjából, hogy ugyan a tünetek súlyossága akár egy régió belül is váltakozó lehet, az adott régióban az összes folliculust érinti a betegség. Tehát a teljes érintett bőrfelületre javasolt felvinni a helyi kezelés elemeit, nem kizárólag a gyulladt tünetekre. A legtöbb lokális készítmény hatóanyaga irritációt okozhat, mely hatás minimálisra csökkenthető kezdetben alacsonyabb koncentrációjú vagy ritkább alkalmazással, a későbbiekben a koncentráció és a használat frekvenciája növelhető. Bőrirritáció esetén ajánlott az alkoholos bázisú oldatok, gélek, lemosók leváltása krémekre, melyek jobban hidratálnak (4).

*Lokális kezelési lehetőségeink:*

- lokális monoterápia
- lokális kombinációs terápia
- szisztémás és lokális kombinációs terápia

Az akne lokális kezelését a beteg kora, a tünetek lokalizációja, súlyossága és kiterjedése határozza meg. A helyi kezelést végezhetjük monoterápiában, kombinált kezelésként, illetve kombinálhatjuk mindkettőt szisztémás terápiákkal.

A lokális kezelési lehetőségek között rendelkezésre állnak *anticomedogén és keratolitikus hatású* (retinoidok, azelainsav, szalicilsav), *antimikrobás* (benzoil-peroxid, azelainsav, lokális antibiotikumok, cink), *lokális faggyúmirigy - működést csökkentő* valamint *gyulladásgátló hatású* szerek (azelainsav, retinoidok, benzoil-peroxid). Az egyes klinikai súlyossági formákban ajánlott kombinációkat táblázatban foglaltuk össze (1., 2. táblázat). A lokális kezelé-

sekben alkalmazható szerek ajánlásának erősségét a 3. táblázat szemlélteti.

**Az akne lokális kezelésének szerei**

*Benzoil-peroxid (BPO)*

Az akne lokális kezelésének egyik alapvető összetevője a benzoil-peroxid (BPO), az akne minden súlyosságában biztonságosan használható. Hatásmechanizmusában szerepet játszik az antibakteriális hatása (szabad oxigénradikálok felszabadítása, főként *Propionibacterium acnes* ellen), emellett enyhe comedolitikus hatással is rendelkezik, azonban ez a hatása elmarad a lokális retinoidokétól. Lokális antibiotikumokkal kombinálva fokozza azok hatékonyságát, csökkenti a rezisztencia kialakulásának valószínűségét.

Az ajánlott alkalmazási koncentrációja 2.5%-10% közötti. Számos felhasználási módja létezik: hab, gél, krém, lemosó. Magyarországon gél (50 mg/g és 100 mg/g) formában érhető el. Érzékeny bőrű páciensek esetén alacsonyabb koncentrációban való alkalmazásra van szükség (2.5%-5%), számukra a lemosandó és víz - bázisú formulák jobban tolerálhatóak. Mellékhatásai közé tartozik a fényérzékenyítő hatás, irritáció, allergiás kontakt dermatitist okozhat, elszínezhetheti a haját, ruhát.

*Lokális antibiotikumok*

Antibakteriális - bakteriosztatikus és antiinflammatorikus hatásúak, csökkentik a szabad zsírsavak koncentráció-

<b>Elsővonalbeli kezelések</b>	
<i>enyhe akne esetén</i>	benzoil-peroxid/lokális retinoid lokális kombinációs terápia (benzoil-peroxid+antibiotikum/retinoid+benzoil-peroxid/ retinoid+benzoil-peroxid+antibiotikumok)
<i>középsúlyos akne esetén</i>	lokális kombinációs terápia
<i>súlyos akne esetén</i>	orális antibiotikumok + lokális kombinációs terápia/orális isotretionin

1. táblázat

Elsővonalbeli kezelések [Zaenglein és mtsai (2)]

<b>Másodvonalbeli kezelések</b>	
<i>enyhe akne esetén</i>	lokális retinoid/ benzoil-peroxid (ha korábban nem alkalmaztak) retinoid dapsona
<i>középsúlyos akne esetén</i>	kombinációs kezelés orális antibiotikum váltás orális antikoncepciens / orális spironolacton orális isotretionin
<i>súlyos akne esetén</i>	orális antibiotikum váltás orális antikoncepciens/ orális spironolacton orális isotretionin

2. táblázat

Másodvonalbeli kezelések [Zaenglein és mtsai (2)]



Ajánlás	Ajánlás erőssége	Evidencia szint
Lokális terápiák		
Benzoil-peroxid	A	I, II
Lokális antibiotikumok (clindamycin, erythromycin)	A	I, II
Lokális antibiotikum és benzoil-peroxid kombinációs terápia	A	I
Lokális retinoidok (tretinoin, adapalene, tazarotene)	A	I, II
Lokális retinoid és benzoil-peroxid/ lokális antibiotikum kombinációs terápia	A	I, II
Azelainsav	A	I
Dapsone	A	I, II
Szalicilsav	B	II
Kiegészítő terápiák		
Kémiai peelingek	B	II, III
Intralaesionalis szteroidok	C	III

3. táblázat

Lokális kezelésben alkalmazott szerek ajánlásai [Zaenglein és mtsai (2)]

ját a bőrben, akkumulálódnak a folliculusokban, így érve el a legmagasabb hatékonyságot. A kedvezőbb hatékonyság, valamint a rezisztencia kialakulásának csökkentése érdekében hámlasztó készítménnyel (benzoil-peroxiddal, retinoiddal), azelainsavval érdemes kombinálni. A lokális antibiotikumok alkalmazása monoterápiában nem javasolt, a rezisztencia kialakulásának valószínűsége miatt.

Leggyakrabban alkalmazott lokális antibiotikumok a clindamycin 1% oldat, erythromycin 2% kenőcs, oldat - utóbbi esetében gyakoribb a rezisztencia kialakulása, mint clindamycinnel szemben. Egyes anatómiai lokalizációk illetve nagy kiterjedés esetében (pl. hát) hatékonyabb per os antibiotikumot javasolni, a lokális készítmények nehéz alkalmazhatósága miatt.

#### Lokális retinoidok

Az akne összefüggésbe hozható a retinoid metabolizmus és jelátviteli útvonal változásaival, így a retinoidok - retin-sav vagy szintetikus analógjai sikeresen alkalmazhatók a terápiájában. Az A-vitamin és származékaik számos folyamatban játszanak fontos szerepet, köztük a sejt differenciációban, proliferációban, apoptózisban, a bőr barrier funkció fenntartásában.

A kóros keratinizációra hatnak, anticomedogén, keratolitikus valamint antiinflammatorikus hatásúak, a keratinocyták érésének normalizálása révén a hegesedést is csökkentik. A lokális retinoidok alkalmazása mellett felmerülő legfőbb mellékhatások között meg kell említenünk a bőrszárazságot, erythemát, irritációt és fényérzékenyítő hatást, valamint a legveszélyesebb mellékhatásként a teratogenitást. Terhességben emiatt nem alkalmazhatóak.

Az *isotretinoin* lokálisan igen hatékony hámlasztó, anticomedogén, és gyulladás gátló, hátránya, hogy irritáló és szárító hatású. Idehaza erythromycinnel kombinált gél formában érhető el. Az *adapalene* - hatékony gyulladásgátló, kevésbé irritáló hatású. Krém és gél formában érhető el.

Külföldön létezik benzoil-peroxiddal kombinált gél formában.

Hazánkban a *tretinoin* hatóanyag nincs forgalomban, de külföldön gél és krém (0.025%-0.1%) formája érhető el. Irritálhat, viszont jó comedolítikus hatású krém. A *tazarotene* - Magyarországon ugyan psoriasis kezelésére törzskönyveztet szer, de nem elérhető, azonban számos országban (pl. USA) akne kezelésében is használatos (0.05%, 0,1% krém, gél, hab).

Fontos megemlíteni, hogy retinoid származékokat számos, nem vényköteles kozmetikai készítmény is tartalmaz, általában alacsonyabb koncentrációban.

#### Azelainsav

Comedolítikus - szabad zsírsavak mennyiségének csökkentése révén - antibakteriális és antiinflammatorikus hatásokkal rendelkezik az azelainsav, mely akne indikációval 20% koncentrációban alkalmazható. Pigmentációs zavart okozhat - hypopigmentáció - melyet figyelembe kell venni alkalmazásakor, ugyanakkor hyperpigmentációk esetén ez a hatás kihasználható. Elérhető 20%-os krém formában. Nem vényköteles kozmetikai készítményekben is előfordul.

#### Kombinációs készítmények

Magyarországon az akne lokális kezelésére számos kombinált készítmény érhető el: retinoid-antibiotikum, antibiotikum - benzoil-peroxiddal, antibiotikum-cink kombinált lokális készítmények.

#### Szalicilsav

Régoóta ismert és alkalmazott ágens, amely 0.5%-2% koncentrációban keratolitikus hatású, segítve egyéb szerek jobb penetrációját, gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik valamint bakteriosztatikus hatású is alacsony koncentrációban. Elsősorban lemosó formában alkalmazandó, de számos készítményben, illetve kozmetikai készítményekben kombinációban is megtalálható.

## Egyéb lokálisan alkalmazható módszerek

### Szulfon származék - Dapsone

A Dapsone 5% koncentrációjú gél formátumban naponta 2x alkalmazva, csökkenti a gyulladt léziók számát. Lokális retinoidokkal jól kombinálható készítmény. Nők esetében jobb hatékonyságot figyeltek meg. Hazánkban még nem elérhető.

### Kémiai peelingek

Postinflammatorikus hegek valamint hyperpigmentáció eltávolítására alkalmas, azonban a gyulladással stádiumban kontraindikált alkalmazásuk. Kémiai peelingek közé tartoznak az alfa-hidroxisavak, szalicilsav magasabb koncentrációban, triklór - esetsav. Az akne kezelésében az aktív tünetek gyógyulását követően kerülnek előtérbe leginkább, a maradványtünetek csökkentésére. Szisztémás retinoid kezelés alatt, illetve az azt követő hat hónapban nem végezhető ilyen kezelés.

### Hegkezelés

Nagy kiterjedésű hegek terápiájában a több alkalommal alkalmazott cryoterápia, dermabrasio vagy kémiai peelingek használhatóak. Hypertrophias hegek kezelésében hatékony lehet a dermabrasio, cryoterápia valamint a frakcionált lézerek használata.

Az atrófiás hegek kezelésében a homológ zsírfeltöltés, hialuronsavas feltöltés jöhet szóba. Keloidok kialakulása esetén cryoterápia magában vagy szteroid infiltrációval kiegészítve alkalmazandó.

### Postinflammatorikus pigmentációs zavarok kezelése

Akne gyulladással tüneteinak gyógyulását követően gyakran alakulnak ki hyperpigmentált foltok a bőrön. Ezek csökkentésére és eltüntetésére azelainsav, felszínes hámlasztás- kémiai vagy cryopeelingek használata, hidrokinton tartalmú kenőcsök, frakcionált lézer kezelés jön szóba.

### UV-kezelés

A fényterápiák is alkalmazhatóak akne kezelésében, rövid távú UV-B terápia keratolitikus hatással bír. Az UV-A terápia azonban nem javasolt önmagában, comedogén hatása miatt.

### Egyéb lokális szerek

Az akne lokális kezelésében még számos egyéb hatóanyag elérhető mind vényköteles, mind a nem vényköteles készítmények között, illetve magisztrális készítményekben. Fontos ugyanakkor hangsúlyozni, hogy az érvényben levő terápiai ajánlások ezeket nem tartalmazzák. A kén talán az egyik legrégebbi összetevője az akne ellenes

magisztrális készítményeknek, gyulladáscsökkentő, enyhe hámlasztó hatása miatt. Hátránya a jellegzetes szaga. A resorcinol és az alumínium chlorid is gyulladáscsökkentő hatású. Gyári készítményekben megtalálható a lokális nicotinamid, amely antibakteriális és gyulladáscsökkentő hatással bír.

## Szisztémás + lokális terápia

Súlyos akne esetén szisztémás terápia kiegészítése lokális kezeléssel hatékonyabbnak tűnik, mint a monoterápiában alkalmazott szisztémás kezelés. Benzoil-peroxid az akne minden súlyossági fokában előnyösen alkalmazható. Szisztémás antibiotikum kezelés lokális benzoil-peroxid, lokális retinoiddal egészíthető ki. Egyes vizsgálatok doxycyclin mellett alkalmazott lokális adapalene hatékonyabbnak bizonyult, mint önmagában a doxycyclin (3,5). Szisztémás retinoid kezelés mellett a lokális benzoil-peroxid, akár lokális antibiotikummal kombinálva adható.

Fontos szempont a szisztémás kezelés lokális szerrel való kiegészítésekor a lokális mellékhatások elkerülése: szisztémás retinoid kezelés és a lokális kezelés mellékhatásai egymást felerősíthetik. A szisztémás kezelés befejezését követően a további tünetek megelőzése érdekében is szükség lehet hosszú távú lokális retinoid - vagy azelainsav terápia alkalmazására (7, 8).

## IRODALOM

1. Tan J. K., Bhat K.: A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* (2015) 172 (Suppl 1), 3-12.
2. Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., és mtsai.: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* (2016). pii: S0190-9622(15)02614-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037. [Epub ahead of print]
3. Nast A., Dréno B., Bettoli V. és mtsai.: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) (Suppl 1), 1-29.
4. Hywel C Williams., Dellavalle R. P., Garner S.: Acne vulgaris. *The Lancet.* (2012) 379(9813), 361–372.
5. Thiboutot D. M., Shalita A. R., Yamauchi P. S. és mtsai.: Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed.* (2005) 4, 138–146.
6. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: *Bőrgyógyászat és Venerológia.* Medicina Könyvkiadó Zrt. (2012)
7. Haider A., Shaw J. C.: Treatment of acne vulgaris. *JAMA.* (2004) 292 (6), 726-735.
8. Stein Gold L.: Topical Treatments in Acne Vulgaris: Guidance for the Busy Dermatologist. *J Drugs Dermatol.* (2015) 6, 567-572.

Érkezett: 2016. 05. 02.

Közlésre elfogadva: 2016. 05. 12.

## Acne szisztémás kezelése

### Systemic treatment of acne

PARAGH LILLA DR.<sup>1</sup>, KOVÁCS ZITA DR.<sup>1</sup>, TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.<sup>1</sup>, REMENYIK ÉVA DR.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem Általános Orvosi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az acne kezeléséhez 3 szisztémásan alkalmazható gyógyszer-csoporttal rendelkezünk: i., a hormonális készítmények, melyek nők esetén használhatóak leginkább kiegészítő terápiaként ii., a szélesebb körűen alkalmazható antibiotikumok iii., a szisztémás isotretinoin, melyet, bár a leghatékonyabb, de mellékhatás profilja miatt döntően a súlyos esetekben választunk. Tekintve ezen szerek korlátozott alkalmazhatóságát, újabb hatóanyagok kifejlesztése a bőrgyógyászati kutatások középpontjában áll. A közleményben a témával kapcsolatos legfontosabb ismereteket foglaljuk össze a legújabb irodalmi adatok tükrében.

**Kulcsszavak:**  
acne-szisztémás kezelés – retinoid –  
antibiotikum-hormon terápia

#### SUMMARY

Systemic treatment of acne in today's clinical practice is based on 3 main groups of medications: i., hormonal therapy used mostly as an adjuvant treatment for women ii., widely used antibiotics iii., isotretinoin, the most effective systemic therapy, however its severe side effects restricts its use and thereby is indicated only for the most severe cases. Therefore to develop more effective and safer medications are in the prime focus of today's dermatological research. In this article, the authors aim to give an overview on the current treatment options in acne.

**Key words:**  
acne-systemic treatment – retinoid –  
antibiotics – hormone therapy

Az acne kezelésének célja a látható léziók csökkentése, új léziók kifejlődésének megakadályozása, valamint hosszútávon a hegképződés elkerülése. A sikeres terápia ugyanakkor a pszichés fejlődésre is pozitív hatással lehet, hiszen az önértékelődés kifejlődése szempontjából fontos lépcsőfokon, a tinédzser korban a leggyakoribb az acne (1). A terápia megválasztásának alapja az acne súlyossága, amelyet a léziók típusa, száma, a kiterjedése és lokalizációja együttesen határoz meg.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás szerint a középsúlyos és súlyos papulopustulosus acne és acne conglobata szisztémás kezelése indikált (2, 3). Súlyos acnéban már az első orvosi vizit alkalmával indokolt a gyógyszer elindítása, de enyhébb esetekben is alkalmazandó, amennyiben a lokális készítmények nem hoznak kellő eredményt. Fontos hangsúlyozni, hogy az acne kezelése legtöbb esetben kombinációban hatékonyabb, így a szisztémás terápia mellett - készítménytől függően - lokális szereket is szükséges alkalmazni (4). A komplex kezelés ugyanakkor a beteg compliance-ának és adherenciájának csökkenésével járhat, melyet részben kivédhet a fix kombinációjú lokális készítmények alkalmazása (5), valamint a beteg gondos felvilá-

gosítása, követése, vagy ahogy arról már tanulmányok is beszámoltak a mobil teledermatologia használata (6).

Az európai S3 guidelinee szerint (1. táblázat) a klinikai gyakorlatban 3 szisztémásan alkalmazható gyógyszer-csoporttal rendelkezünk, melyek a patomechanizmus különböző pontjain hatnak. Hormonális készítmények csak nőbetegek esetén indikálhatóak, leginkább kiegészítő terápiaként. Az antibiotikumok szélesebb körűen használhatóak gyulladásszerű acne esetén. Leghatékonyabb a szisztémás isotretinoin. Ezenkívül több hatóanyag kerül a kutatók látóterébe, melyek közül néhány már klinikai vizsgálati stádiumban van, vagy egy-két országban gyógyszer-tári forgalomban is engedélyezett.

#### Hormonális célpontok

A hormonterápiának két fő pillére van az acne kezelésében. Egyrészt az androgén termelés csökkentése direkt módon az ováriumon vagy a mellékvesén keresztül, illetve indirekten a hypophysis mirigyre hatva, másrészt a faggyúsejtekben, keratinocytákban és immunsejtekben egyaránt jelen lévő sejtmagi androgén receptorokat célba véve. A hormonterápia nőknél alternatívaként jelenik meg (7). A

Levelező szerző: Prof. Dr. Remenyik Éva  
e-mail: remenyik@med.unideb.hu

Csoportok	Képviselői	Hatásmód	Alkalmazás
Hormon terápia	Kombinált orális antikoncepció: progeszteron+ösztrógen (etinilösztadiol)	- ovárium és mellékvese androgén termelésének csökkentése - androgén receptor gátló - ovuláció gátló - 5-alfa-reduktáz gátló	Kizárólag női beteg esetében adjuvánsként
	Anti-androgén: ciproteron-acetát (CPA)	- DHT receptor gátló - ovárium androgén termelésének csökkentése - sebum linolsav koncentráció emelése	
	Spironolakton	- androgén receptorok kompetitív gátlása - 17-beta-hydroxyláz aktivitásának csökkentése - SHBG szint emelése - 5-alfa-reduktáz aktivitás csökkentése	
	Flutamide	- androgén receptorok kompetitív gátlása	
	Glükokortikoid	- mellékvese androgén termelésének gátlása	
	GnRH agonisták	- LH és az FSH termelés csökkentésén	
Antibiotikumok	Tetracyclin csoport: tetracyclin, doxycyclin, minocyclin, lymecyclin	- bakteriosztatikus, a riboszóma 30S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist - porinflammatorikus citokin termelés csökkentése - antinflammatorikus citokin termelés serkentése	Mérsékelt/súlyos papulopustulosus vagy mérsékelt/súlyos nodularis acne másod vagy harmad vonalbeli ajánlás és soha sem monoterápiában
	Makrolid: erythromycin, azithromycin	- bakteriosztatikus, a riboszóma 50S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist - porinflammatorikus citokin termelés csökkentése - antinflammatorikus citokin termelés serkentése	
	Timethoprim/ sulfamethoxazole	- bakteriosztatikus, gátolják a baktérium folát szintézisét	
	β-laktám: amoxicillin, cephalexin	- baktericid, gátolják a transzpeptidáz működését ezáltal a bakteriális sejtfal szintézist	
Retinoid	Isotretinoid	- önmagukban, vagy izomerjeik és/vagy metabolitjaik révén a RXR és a RAR magreceptorok ligandjai és így közvetlenül befolyásolhatják számos gén átíródását, transzkripcióját	Súlyos papulopustulosus vagy mérsékelt/súlyos nodularis acne elsődlegesen ajánlott akár monoterápiában

1. táblázat

Szisztémás kezelésben alkalmazott gyógyszer-csoportok és azok fontosabb képviselői, hatásmechanizmusok, kezelési algoritmusban elfoglalt helyük

kombinált orális antikoncepciók (COCs), antiandrogének (pl. CPA), spironolakton, flutamide, alacsony dózisu glükokortikoidok, illetve egyes gonadotropin felszabadító hormon (GnRH) agonisták mind a hormonális terápia széles spektrumát képezik (7). Bár a retinsav is per definicionem hormonnak minősül, azonban azt a széles körű alkalmazás és központi terápiás szerepe miatt külön fejezetben mutatjuk be.

A kombinált orális antikoncepciók *progeszteront és ösztrogént* - leggyakrabban etinilösztadiolt - tartalmaznak.

Amellett, hogy csökkentik az ovárium és a mellékvese androgén termelését, androgén receptor blokkoló-, ovuláció gátló-, és 5-alfa-reduktáz gátló hatással is rendelkeznek (9).

Az *anti-androgének* közül leginkább a ciproteron-acetát (CPA) emelhető ki, amely egy szintetikus progeszteron készítmény (progesztin). Ösztrogénnel kombináltan, de akár önmagában adva is alkalmazható. A ciproteron-acetát olyan anti-androgén, mely direkt módon blokkolja - főleg a dihidrotesztoszteron (DHT) - érzékeny androgén recepto-

rokat (10, 11). A szérum gonadotropin szint csökkentésén keresztül csökkenti az ovarialis androgén termelést, illetve a sebumban található linolsav koncentráció emelésével csökkenti a comedok kialakulását (12). Monoterápiában ajánlott dózisa 50-100mg/nap, a terápia kezdőpontját a menstruációs ciklus 1-5. napja között célszerű kijelölni, majd a 14. napon leállítani (13). A mellékhatások közül a hepatotoxicitás, amenorrhoea, oligomenorrhoea, áttöréses vérzés, hányinger és fejfájás emelhetők ki (14).

A *spironolakton* az aldoszteron szintetikus szteroid derivátuma, mely aldoszteron antagonistaként működik. Az acne terápiájában az antiandrogén hatását hasznosítják. A tesztoszteron és DHT kompetítoraként csökkenti az androgen stimulusra keletkező sebum mennyiségét, valamint magát a tesztoszteron termelést is gátolja a máj 17-beta-hydroxyláz aktivitásának csökkentésén keresztül. Emelett emeli a „sex hormone-binding globulin” (SHBG) szintet, hat az LH/FSH arányra és csökkenti az 5-alfa-reduktáz aktivitást (15-17). Terheseknél kontraindikált, mivel a fiú magzat feminizációját okozza, fogamzásgátló tablettával történő egyidejű alkalmazása ajánlott (18). Dozírozását tekintve 25mg-os kezdő dózis 20 naponkénti emelése történik 25mg-mal a maximális, 100mg-os dózis eléréséig a szérum kálium szint rendszeres kontrollja mellett (9).

A flutamide egy *nonsteroid antiandrogén*, melyet a prosztatata carcinoma kezelésére törzskönyveztek, azonban acne, hirsutismus és androgén alopecia kezelésében is hatékony (19, 20). Bár az irodalomban eddig csak kevés adat van az acneban betöltött jótékony hatásáról, az eredmények biztatóak (19). Terhességben kontraindikált, mivel átjut a placentán és a fiú magzatban pseudohermaophrodita állapotot idézhet elő. A standard dózisa 62,5 mg és 5400 mg között változik, és általában 80%-os hatékonyság jellemzi. Monoterápiában, vagy metforminnal és COCs-al akár kombinált terápiaiban is alkalmazható PCOS pácienseknél (9, 21). Ugyanakkor hepatotoxicitása miatt csak a májenzimek rendszeres ellenőrzése (első 2 hónapban 15 naponta) mellett adható (9).

A *GnRH agonisták* injektálható vagy orrspray formában érhetőek el, de a sok mellékhatás és az igen magas költségük miatt nem tartoznak a legelterjedtebb hormonterápia típusok közé. Legfőbb hatásuk a hypophysealis gonadotropinok ciklikus felszabadulásának megakadályozása, így az LH és az FSH termelés csökkentésén át az ovuláció-, és az ovárium androgén termelésének gátlása. Ezek a szerek általában szintén COCs-al vagy andogén gátlókkal együtt adva terjedtek el. Elsősorban azoknak a nőknek kell fentartani ezt a terápiás lehetőséget, akik nem tolerálják vagy nem reagálnak a COCs kezelésre (22).

Az alacsony dózisban adott *szisztémás kortikoszteroidok* aktívan gátolják a mellékvese androgén termelését késői típusú congenitális mellékvese hyperplasiában. Hatékonyságuk lényegében a 21-hydroxyláz, illetve ritkább esetben a 11-hydroxyláz enzim genetikai defektusai miatt kialakult állapot ellensúlyozásra épül, melyek a mellékvese hormontermelését az androgén termelés irányába tolják el a glükokortikoidoké helyett. Az így kialakult hormonális egyensúly felborulását az alacsony dózisban - és a cirkadián rit-

mus miatt lefekvés előtt adott - per os prednisolon (2,5-5 mg/nap) vagy dexamethasone (0,25-0,75 mg/nap) képesek kivédeni. Szisztémás kortikoszteroid indikált még acne fulminans bevezető terápiájában is.

Bár a metformin nem tartozik szorosan a hormonterápiához, bizonyos hyperinsulinaemiával vagy hyperandrogenemiával kombinált esetben szintén jó hatásfokú lehet (8).

Összességében elmondható, hogy hormonterápia alkalmazása azoknál a nőbetegeknél ajánlott, akik nem mutatnak válaszkészséget a standard terápiaira, menstruációjukat megelőzően rendszeresen felerősödött acnés bőrtünetek vannak, klinikai tüneteket és laboreltéréseket okozó hyperandrogenemiában szenvednek, egyéb terápiát nem képesek tolerálni, illetve fogamzásgátlásra van szükségük (9).

### Antibiotikumok

Súlyos papulózus és közepesen súlyos noduláris acne, valamint enyhébb, de lokális terápiaira nem reagáló acne kezelésére már évek óta alkalmazunk szisztémás antibiotikum kezelést, részben az acne patomechanizmusában fontos szerepet játszó *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)-szal szembeni antimikrobiális, másrészt gyulladáscsökkentő hatásuknál fogva (23-25).

Irodalmi adatok alapján az antibiotikumok főszerepe nem a mikrobiális kolonizáció csökkentése, hanem a gyulladással járó folyamatok modulálása lehet, például számos pro-(IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12) és anti-(IL-10) inflammatorikus citokin termelésének befolyásolásán keresztül (26, 27). Bár magas dózisban való alkalmazásuk gyakran bakteriális rezisztencia kialakulásához vezethet, azonban az alacsony dózis nem befolyásolja a baktériumok antibiotikum érzékenységet, kevésbé zavarja meg a belső flóra egyensúlyát, miközben megfelelő antiinflammatorikus hatást fejt ki (28). Az ajánlott dózisokat táblázatban tüntetjük fel (2. táblázat).

Legelterjedtebbek a tetracyclin csoportba tartozó antibiotikumok alkalmazása, melyeket makrolid, tripethorim/sulamethoxazol vagy  $\beta$ -laktám antibiotikumokkal helyettesíthetünk kontraindikáció, tolerálhatatlan mellékhatások, vagy rezisztencia kialakulása esetében. Ugyanakkor a CYP450 gátlásán keresztül több esetben interakciókkal is szükséges számolni (makrolidok, sulfonamidok). Monoterápiaként nem javasolt alkalmazásuk, kombinációban lokális benzoyl peroxide (BPO) vagy retinoid kezeléssel adjuk, melyet az antibiotikus kezelés befejezését követően is folytatunk fenntartó kezelésként (3. táblázat). Az orális antibiotikum elindítását követően 6-8 héten értékeljük a beteg tüneteit, megfelelő hatás elérést követően az orális készítményt felfüggesztjük (7, 29). Minden esetben fontos a kezelés megkezdése előtt, valamint a terápia alatt a rendszeres májfunkció és vesefunkció ellenőrzése, trimethoprim/sulfamethoxazol esetén a vérképe is.

Az elsőként választandó antibiotikumok a *tetracyclin csoportba* tartoznak. Ezen csoport képviselői a tetracyclin, doxycyclin, minocyclin, lymecyclin (14). Bakteriosztatikus hatásukban a riboszóma 30S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist, de rendelkeznek anti-inflammatorikus hatással is, gátolva a chemotaxist és

Antibiotikum	Felnőtt dózis	Gyermek dózis	Ajánlás	Mellékhatás
Tetracyclin	1g/nap több részre elosztva 1-2 hétig, majd 125-500 mg/nap fenntartó dózis	25-50 mg/ttskg/nap 4 részre elosztva	8 évnél idősebb gyermek, felnőtt	fix gyógyszer exanthema, gastrointestinalis panaszok, fog elszíneződés, benignus intracranialis hypertenzió (BIH), vaginalis candidiasis
Doxycyclin	200 mg 2 részletben első nap, majd naponta 100 mg fenntartó dózis	1mg/ttskg első nap 2 részletben, majd 0.5 mg/ttskg/nap egy dózisban vagy két részletben	8 évnél idősebb, 23-52 kg testsúlyú gyermek, felnőtt, maximum 3 hónap	esophagitis, gastrointestinalis panaszok, fog elszíneződés, fotoszenzitivitás, BIH
Doxycyclin (mikronizált)	40-50 mg naponta 1x			
Minocyclin (immediate release)	50-100 mg x 1-3/nap	Először 4mg/ttskg majd 2mg/kg 12 óránként	12 évnél idősebb gyermek, felnőtt	bőr és nyálkahártya hyperpigmentáció, DHS, hepatitis, pneumonitis, LLS, vestibuláris toxicitás, fog elszíneződés, vaginalis candidiázis, BIH
Minocycline (extended release)	1mg/ttskg naponta 1x			
Lymecycline	300-600 mg naponta 1x	NA	felnőtt	
Erythromycin	250-500 mg 1-2x naponta		12 évnél idősebb gyermek (ha nincs más 8 éves kor alatt adható), terhesség esetén súlyos acneban	gastrointestinalis panasz, gyógyszer interakció
Azithromycin	500 mg x 1-3 egymást követő napon 12 héten át		12 évnél idősebb gyermek (ha nincs más 8 éves kor alatt adható)	gastrointestinalis panasz, gyógyszer interakció, QT intervallum megnyúlás, choleostasis
Abban az esetben ha a fentebb felsorolt készítmények nem adhatók:				
Trimethoprim/ sulfamethoxazol	160-800 mg x 2 naponta		12 évnél idősebb gyermek (ha nincs más 8 éves kor alatt adható)	toxikus epidermalis necrolízis, csontvelő szuppresszió, fix gyógyszerexanthema
Amoxicillin	250mg x 2/nap, maximális dózis 500 mg x 3/nap		terhesség esetén	gastrointestinalis panasz, choleostasis
Cephalexin	500mg x 2/nap	25-50 mg/ttskg/nap 6-8 óránként	8 éves kor alatt	gastrointestinalis panasz, vaginalis candidiasis, interstitialis nephritis, choleostasis

## 2. táblázat

Szisztémásan alkalmazott antibiotikumok dózisa, ajánlásai és legfontosabb mellékhatásai (7, 23, 31, 33, 34)

csökkentve a metalloproteinázok aktivitását (30). Tetracyclin allergia esetén, terhesség során (D kategória), 8 éves kor alatt (fog és csont fejlődési rendellenesség) valamint, mivel az anyatejjel kiválasztódnak, szoptatás alatt is kontraindikáltak (16, 31). A kezelés során jelentkező leggyakoribb mellékhatások gastrointestinalis panaszok, fotoszenzitivitás, de előfordulhat pseudotumor cerebri, nephrotoxicitás, hepatotoxicitás, nyálkahártya és bőr pigmentáció, hemolitikus anemia, thrombocytopenia, agarnulocytosis, eosinophilia és lupus-like szindróma is (32). Ez utóbbi mellékhatások főleg a hazánkban forgalomban nem lévő minocyclin esetén gyakoribbak. Alkalmazásuk során fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy divalens kationokat tartalmazó készítmények csökkentik a felszívódásukat, így a  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  tartalmazó anacidok, valamint a vas készítmények. Elővigyázatosnak kell lenni a kezelés alatt antikoaguláns és/vagy antikonvulzív gyógyszerek együttes alkalmazásakor is (28, 33). A minocyclin és doxycyclin hatékonysága és hasznosulása jobb mint a tetracycliné, vala-

mint ritkábban fordul elő gyulladásoos bélbetegség a használat során így az elmúlt évtizedben jobban előtérbe kerültek (33).

A makrolidok csoportjába tartozó erythromycin és azithromycin is alkalmazható az acne súlyosabb formáiban. Bakteriosztatikus hatásuk során a riboszóma 50S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist. Alkalmazásának abszolút kontraindikációi a makrolid allergia, más QT szegmentum megnyúlást okozó szer együttes alkalmazása és korábbi azithromycin kezelés során jelentkező choleostasis. Szoptatás alatti alkalmazás nem ajánlott, mert az anyatejbe kiválasztódik. Állatkísérletekben, egér embrióban, fejlődési rendellenességet okoz, de embereknél nincs rá evidencia (B kategória). Gyermekeknél való alkalmazásról, biztonságosságaról nincs pontos irodalmi adat. Leggyakoribb mellékhatások gastrointestinalis panaszok, QT intervallum megnyúlás, cholestatikus hepatitis, de előfordulhat erythema multiforme, eosinophilia, pseudomembranous

	Comedionalis acne	Enyhe/ mérsékelt papulopustulosus acne	Súlyos papulopustulosus/mérsékelt nodularis acne	Súlyos nodularis/acne conglobata
Elsősorban ajánlott	-	Adapalen+BPO vagy BPO+ lokális clindamycin	Isotretinoin	Isotretinoin
Másodlagosan ajánlott	Lokális retidoid	Azelainsav vagy BPO vagy Lokális retinoid vagy Szisztémás antibiotikum + adapalene	Szisztémás antibiotikum+ adapalene/azelainsav/ adapalene + BPO	Szisztémás antibiotikum + alaleic sav
Kevésbé ajánlott	Azelainsav vagy BPO	Kék fény vagy p.o cink vagy lokális erythromycin +isoretinoin/tretinoin vagy szisztémás antibiotikum + BPO/azelainsav/ adapalene+BPO (adjuváns szisztémás kortikoszteroid megfontolandó)	Szisztémás antibiotikum + BPO	Szisztémás antibiotikum+BPO/ adapalene/ adapalene+BPO (adjuváns szisztémás kortikoszteroid megfontolandó)
Alternatívák nő pacienseknek	-	-	Anti-androgén + lokális kezelés/ szisztémás antibiotikum	Anti-androgén + szisztémás antibiotikum

3. táblázat

Az acne súlyossága szerinti javasolt kombinációk a 2014-es Európai Dermatológiai Forum ajánlása alapján (7)

colitis, hallásvesztés paresthesia, nephrotoxicitás vagy hepatotoxicitás (23, 34).

Az acne kezelésére *trimethoprim és sulfamethoxazol* is alkalmazható kombinációban másodvonalbeli szerként. A sulfamethoxazol bakteriosztatikus antibiotikum a dihidropteroát szintetázát blokkolva gátolja a baktérium folát szintézisét. A trimethoprim szintén bakteriosztatikus vegyület, mely gátolja a bakteriális dihidrofolát redukciót. Gyakran alkalmazzák őket együtt a folát szintézis szekvenciális blokádjára, ezáltal gátolva a bakteriális nukleotid szintézist. Abszolút kontraindikáció trimethoprim vagy sulfonamid, sulfaszer allergia, gyógyszer indukálta ITP, folát deficiencia okozta megaloblasztos anemia, terhesség, szoptatás, súlyos májelégtelenség, veseelégtelenség, glükóz-6-foszfát deficiencia és 2 hónaposnál fiatalabb kor. Mellékhatásaik lehetnek gastrointestinalis panaszok, pseudomembranous colitis, stomatitis, glossitis, cholestasis, intersitialis nephritis, pancreatitis, agranulocytosis, fotoszenzitivitás, újszülötteknél kern icterus, tinnitus, hyperkalemia (23, 25).

A fentebb említett hatóanyagokkal szembeni érzékenység, tolerálhatatlan mellékhatások esetén és különleges helyzetekben *amoxicillin és cephalexin* is alkalmazható acne kezelésére adjuváns terápiaként, igaz az irodalmi evidencia limitált. Amoxicillin terhesség és szoptatás esetén, gyermekkorban, 8 éves kor alatt, pedig cefalexin adható.

Mindkét hatóanyag baktericid, a  $\beta$ -laktám antibiotikumok csoportjába tartozik, melyek gátolják a transzpeptidáz működését, ezáltal a sejtfal szintézist. Abszolút kontraindikáció penicillin vagy cephalosporin allergia. Mellékhatásaik eosinophilia, hemolyticus anemia, neutropenia, thrombocytopenia, gastrointestinalis panaszok, májenzim eltérések, interstitial nephritis (23).

Az antibiotikumok szisztémás alkalmazása során figyelembe kell vennünk a nemzetközi ajánlásokat, melyek a limitált alkalmazást szorgalmazzák a használat során előforduló gyulladással járó bélbetegség (IBD), pharyngitis, *Clostridium difficile* infekció és *Candida* okozta vulvovaginitis miatt. A kezelés során az antibiotikum használat rövidebb időtartama és fokozottabb hatékonyság elérése végett a legfontosabb a folyamatos kombinációban alkalmazott lokális kezelés (BPO, retinoid), mely az antibiotikus terápia felfüggesztését követően is képes fenntartani a tünetmentes állapotot (2. táblázat) (23).

### Retinoidok

A retinoidok, olyan A vitamin származékok, melyek önmagukban, vagy izomerjeik és/vagy metabolitjaik révén a retinod X (RXR) és a retinsav (RAR) magreceptorok ligandjai és így közvetlenül befolyásolhatják számos gén átíródását, transzkripcióját (35). Az A vitamin bőrre gyakorolt hatása régóta ismert az orvosi gyakorlatban és mint

bőrvédő vitamin a mai napig az egyik legkedveltebb, legszélesebb körben használt fiatalítást ígérő komponens a kozmetikumokban (36), de javasolják sebgyógyulás és ekzémák kezelésére is. Aktív hatóanyaga az all-transz-retinsav, mely a RAR ligandja, a keratinocták és a sebocyták differenciációját befolyásolja; ez a terápiásan is használható tulajdonság kap szerepet a promyelocytás leukémia kezelésében is (37). Bár irritatív hatásai miatt, mint lokális bőrgyógyászati készítményt már kivonták a forgalomból, de származékai továbbra is alap hatóanyagokként elérhetőek. Az isotretinoin az all-transz-retinsav 13-cisz izomere, amely szintén hat a sebocyták differenciációjára és apoptosira (38, 39), de egyre nyilvánvalóbb hogy immunológiai, ezen belül is gyulladást befolyásoló hatással is bír (40, 41). Klinikai vizsgálatokban hamar bizonyított a kifejezett hatékonyságát acnéban, ami alkalmazásának a fő indikációja. További molekulafejlesztéssel más bőrgyógyászati kórképek hatékony gyógyszerei is a retinoidok közül kerültek ki. Így a tretinoin, (aromás retinoid) keratinizációs, gyulladással járó betegségeknél hatékony, nemcsak az eredeti psoriasis indikációs körben. A bexaroten lymphoproliferatív betegségeknél CTCL-ben indikált (42).

Annak ellenére, hogy a szisztémás isotretinoin jelenleg a leghatékonyabb az acne kezelésében, tekintve hogy az acne patogenezisében szerepet játszó mind a négy alap tényező (keratinociták/faggyúszetek proliferációja, faggyútermelés, immunsejtek működése és a bakteriális flóra kialakulása) kedvezően befolyásolja, az európai gyógyszerügynökség a szisztémás isotretinoin kezelést csak másodlagos terápiaként ajánlja a szisztémás antibiotikum alkalmazásra nem reagáló súlyos acnés esetekben (43). Ugyanakkor tapasztalataink alapján fontos, hogy már időben észleljük az antibiotikum nem kellő hatásosságát (44) és elindítsuk az isotretinoint, csökkentve ezzel a kialakuló hegek számát és mértékét is. A gyakorló bőrgyógyászok, szaktekintélyek irodalomban is támogatott véleményével egyetértésben azonban lazább indikációval alkalmazzák a szisztémás isotretinoint. A súlyos hegesedésre hajlamos acnéban, vagy pszichésen kifejezetten érintett betegeknél elsődleges szerként is javallt. Miután komoly mellékhatás profillal rendelkezik, a kontraindikációk mérlegelése és a betegek szoros követése elengedhetetlen. Megfelelő compliance nélkül nőknél nem szabad elindítani.

### Hatékonyság

Az originális készítmény a 10 és 20 mg-os isotretinoint tartalmazó Roaccutan [Accutan (USA)] capsula volt. A védettség lejárta után számos hasonló dózis-kiszáradású generikum került forgalomba Magyarországon is (4. táblázat), melyek egymással helyettesíthetőek. Érdemes ugyanakkor tudni, hogy a biohasonlóság 80-125% között elfogadott, így az egyes generikumok hatékonyságában lehet különbség (45). A szisztémás isotretinoin terápiás hatása és mellékhatásai nagy részt dóziszfüggőek, klinikai vizsgálati adatok alapján, a dózis napi kétszeri elosztása kissé csökkentheti a mellékhatásokat (46). A felszívódását az élelmiszerek lipid tartalma javítja, ezért étkezés során érdemes

Név	Árkatagória
Aknenormin	3
Inerta	1
Isotretinoin -Teva	2
Sotret	4
Roaccutan	5

1 = legolcsóbb

### 4. táblázat

Magyarországon forgalomban lévő szisztémás isotretinoinok

bevenni. A kezdeti 1 mg/kg ajánlott adagok a klinikai gyakorlatban a mellékhatások tekintetében magasnak tűnnek ezért, inkább alacsonyabb napi dózisok használatosak, amelyek létjogosultságát vizsgálatok is alátámasztják (47, 48). A tartós eredményesség érdekében eleinte 120-150 mg/kg összdózis alkalmazását javasolta az irodalom (49). Gyakorlati tapasztalatok és kontrollált vizsgálatok ezt nem bizonyították, így a megfelelő tartós klinikai eredmény elérése után általában (6-8 hónapos terápiás idő) a gyógyszer kihagyható. Az esetek 70-80%-ában tartós remisszió várható, recidíva esetén újraindítása javasolható. Különösen a súlyos és háti lokalizációban gyakoribb a relapsus (50), bár arról is van adat, hogy magas összdózis esetén (220mg/tsk) szignifikánsan alacsonyabb volt a recidívák száma (51). Felnőttkori acnéban és egyéb indikációkban hosszú, de egészen alacsony napi, illetve heti dozírozás is teret nyert (52, 53). Enyhe acnéban is alacsony orális dózisok javasoltak, melyek kellően hatékony, a mellékhatások előfordulásának valószínűsége jelentősen csökkent (4). Az is vizsgálatokkal megerősített klinikai tapasztalat, és a gyógyszer előírataiban is kiemelt, hogy alacsonyabb dózissal indítva a mellékhatásként jelentkező pustulosus fellángolások (Pseudo acne fulminans) gyakorisága, súlyossága csökkenthető (54).

A hatás kialakulása fokozatos; általában 2-3 heti szedés után észleli a beteg az első pozitív jeleket, a faggyútermelés (a bőr zsírosságának) csökkenését, a gyulladással járó léziók megkevesbedését, kivéve, ha paradox pustulosus fellángolás észlelhető, ez magasabb kezdő dózisok esetén és a háton gyakoribb. A terápia eredményessége testtájanként eltér, egy publikáció az arcon 59% a háton, 78%-os javulást regisztrált, míg a két lokalizációban együttesen 43%-os eredményességet talált nőknél. Nőknél és alacsonyabb BMI esetén, valamint nem dohányzókon és kevésbé súlyos esetekben is hatékonyabb volt (55). Más tanulmány is megerősítette, hogy a relapsus a súlyossággal (magasabb nodus szám) függött össze (56).

### Mellékhatások

A *teratogenitás* a legfontosabb, amit a gyógyszer nőknek való felírásakor minden esetben figyelembe kell venni. A terhesség alatti alkalmazás szempontjából a retinoidok X kategóriájú gyógyszerek (43). Ez a gyógyszercsoportra jellegzetes mellékhatás, nemcsak az isotretinoinra, hanem minden retinoidra, sőt a nagy dózisú A vitaminra is jellem-



z. Miután célreceptora, ahogy arról már fentebb is írtunk, az apoptosis szabályozásában az egyedfejlődés folyamán is nagy jelentőséggel bír, így alkalmazásuk a magzati szövetek kialakulását (végtagok, ujjak, arc, koponya, szem, központi idegrendszer, szív, thymus) oly magas kockázattal befolyásolhatja, hogy terhesek retinoid expozíciója művi abortust indikál. Ezt a hatást olyan veszélyesnek ítélik meg, hogy pl. isotretinoint szedő egyén a terápia alatt és egy hónapig a gyógyszer alkalmazása után nem adhat vért, nehogy a vérkészítménnyel exponálódjon egy vért kapó lehetséges terhes. A teratogén hatás miatt az Egyesült Államok Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hatósága (FDA) komolyan fontolóra vette az isotretinoin betiltását, de a terápiás eredményesség egyedi volta a vélemény megváltoztatását hozta, viszont szigorú feltételekhez köti fogamzó korú nők esetében a gyógyszer felírását. 2006-ban regisztrert vezetett be az FDA („iPledge”) a terhesség megelőzése érdekében: regisztrált orvos írhat föl isotretinoint regisztrált és felvilágosított betegnek, aki csak a kijelölt gyógyszerárban kaphatja meg a gyógyszert. Bizonyítottan kettős biztonságos fogamzásgátlás és negatív terhességi teszt esetén adható recept a páciensnek. Sajnos a program sikeressége megkérdőjelezhető (57, 58), de a fogamzásgátlás fontossága nem. A hazai klinikai gyakorlatban ajánlott a terápia elkezdése előtt minimum egy hónappal - amennyiben nem kontraindikált - hormonális fogamzásgátlás elindítása. Súlyos, de nem conglobált acne esetén javasolható antiandrogént tartalmazó anticoncipiens indítása, amelytől terápiás hatás is várható. A kevésbé súlyos esetben, ha 3 hónap alatt nem ért el kellő eredményt a hormonális és lokális kezelés, akkor kiegészíthető szisztémás isotretinoinnal, barrier módszerrel is megerősített fogamzásgátlás mellett. A szigorú fogamzásgátlás elengedhetetlen nemcsak a retinoid kezelés mellett (59), de után is (isotretinoin esetén 1 hónapig). Az interneten orvosi vény nélkül hozzáférhető isotretinoin generikumok ezért veszélyt rejtenek magukban. Isotretinoint szedő férfi partnerének magzati károsodása nem alakul ki a mechanizmusból következően és az irodalomban nincs is ilyen publikáció.

A dózist leginkább és leggyakrabban limitáló mellékhatások a *muccután tünetek*. A faggyútermelés csökkentése (60) és a keratinocitára gyakorolt hatása (61) miatt a bőr és a nyálkahártyák szárazságát eredményezi. Ez a gyakorlatban leghamarabb az ajak szárazságában, hámlásában nyilvánul meg (cheilitis). Ezért már a kezelés elkezdésekor javasolni kell az ajakápolók rendszeres, napi többszöri folyamatos használatát. A nyálkahártya szárazság hátterében a mirigyek csökkent funkciója is áll (62), a megfigyelt gyakoribb orrvérzésekért is ez a felelős. A szemszárazság hátterében a Meibom mirigyek csökkent működése áll, komolyabb problémát a klinikai gyakorlatban nem okoz, de a kontakt lencse viselését megnehezítheti (63). A bőr szárazsága később, a folyamatos több hónapi kezelés során, különösen télen, egyébként is bőrszárazságra hajlamosabb egyéneken jelentkezik, legtöbbször emolliensekkel kedvezően befolyásolható, de élelmiszer kiegészítő antioxidánsok alkalmazásával is tapasztaltak kedvező eredményt (64). Az acneval érintett bőrterületeken speciá-

lis dermokozmetikumok javasoltak, melyek döntően hidratáló és kevésbé zsírozó és okkluzív hatásúak.

A retinoidok *fényérzékenyítő hatása* is közzismert, mely miatt a nyaralás alatti alkalmazásától voltak komolyabbak a félelmek kezdetben, ugyanakkor mára elmondható, hogy súlyos fototoxikus mellékhatás nem szokott előfordulni. Fényvédelem, fényvédő készítmények javasoltak (65), ehhez alkalmazkodva a fényvédőket gyártó kozmetikai cégek szinte mindegyike ajánl acne retinoid terápiaja mellé kevésbé zsíros és nem comedogén termékeket. Tartósabb napfényes területekre nyári szabadságra utazók esetén a dózis átmeneti csökkentése is megfelelő gyakorlat lehet a kellemetlenebb bőrszárazság és fotoszenzitivitás elkerülésére.

Miután a készítmény máj, ritkán vese funkciót és haematológiai eltéréseket, gyakrabban lipid (főleg triglicerid) szint emelkedést okozhat (66-68), ezért *laboratóriumi vizsgálat* az elindításkor és a terápia alatt is szükséges (69), kezdetben heti/havonkénti monitorozást javasoltak. Később egyes szerzők a laboratóriumi vizsgálatok szükségességét is megkérdőjelezték (70). Bár egy most megjelent metaanalízis több mint 1500 klinikai vizsgálatban részt vett acnés beteg laboratóriumi értékeinek elemzése során azt találta, hogy a lipid, fehérvérsejt és májfunkciós eredmények átlagai ugyan szignifikánsan változtak, de nem érték el a kóros határt, mely alapján a havi monitorozás szükségességét megkérdőjelezzik (71). A klinikai gyakorlatban az első hónap végén érdemes kontrollálni, majd, ha lényeges laboreltérés nem észlelhető magasabb dózis esetén három hónap múlva ismételni elégséges.

Érdekes kérdés az intenzív edzést, sportot űző fiatalok esetében fokozódnak-e a *mozgásszervi panaszok* (izomfájdalmak), csökken-e az izomerő, amely tünetekre vannak klinikai adatok. Ebből következően kell-e javasolni esetleg az edzés mértékének csökkentését? Egy tanulmány 1 mg/tskg isotretinoin dózis mellett, bár alacsony esetszámú fiatalon, de nem észlelt eltérést a paraméterekben (72). Izom és ízületi fájdalmak, CK emelkedés előfordulhat (73), de súlyos rhabdomyolysis csak egy esetben írtak le (74). Ha hátfájdalom, egyéb mozgásszervi panaszok jelentkeznek, azt komolyan kell venni. Gyermekkori alkalmazáskor az epiphysis fugák korai csontosodására kevés adat van, azonban ezek a csontosodási mellékhatások is acnén kívüli indikációban, nagyon hosszú alkalmazás során kerültek leírásra (31).

Rendkívül ritkán a terápia elején erős fejfájás, látásromlás jelentkezhet (*pseudotumor cerebri*), ez tetracyclin vagy doxycyclin terápia esetén is előfordul (75), az antibiotikum és isotretinoin együttes alkalmazáskor gyakrabban (76). Hátterében hirtelen kialakuló benignus agyi nyomásfokozódás áll, ami leginkább fiatal obes nőknél jelentkezik. Az előbb említett antibiotikumokat az isotretinoin elkezdése előtt szükséges kihagyni.

Az acne negatívan befolyásolja a tinédzserek életminőségét, magabiztosságát, fokozza a *depresszió* és öngyilkosságra való hajlamot, ezért a betegek ilyen irányú kikérdezése és szükség esetén pszichológus, pszichiáter bevonása fontos (77). Az isotretinoinról már korán felmerült, hogy

fokozza a depressziót és az öngyilkossági hajlamot. Molekuláris és állatkísérletes vizsgálatok adatokat is szolgáltatottak a vér-agy gáton átjutó retinoid limbikus rendszert befolyásoló képességéről, azonban a kontrollált tanulmányok nagyon megoszlanak: 150 depressziós beteg kezelésével nyert tapasztalata azt mutatta, hogy a depresszió skála nem hogy fokozódott volna, de még javult is a kezelés alatt (78). Másik tanulmány az életminőség javulását észlelte, de a depresszióét nem (79). A szakértők úgy foglalnak állást, hogy depresszióra hajlamos egyéneket még a kezelés megkezdése előtt azonosítani kell, majd érdemes pszichiáterrel együttműködve alacsony dózisu isotretinoinnal kezdeni a terápiát és csak két hónap után emelni, ha depresszív jelek nem észlelhetők. Az isotretinoin nem abszolút ellenjavallt pszichiátriai betegségekben, viszont egyéni mérlegelés szükséges (58, 80).

Korábban a potenciális fotoszenzitivitás miatt isotretinoin kezelés mellett ellenjavallták a *laseres kezeléseket* (ablatív és nonablatív heg kezeléseket, szőrtelenítés) is acnéban, azonban a laserek hullámhossza kívül esik a fotoszenzitivitásért felelős hullámhosszakon és újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy biztonságosan alkalmazhatóak (81–83).

A *gyulladásos bélbetegségeket* (IBD) bizonyítottan nem fokozza oly mértékben, amit azt az első publikációk valószínűsítették (58), sőt újabb tanulmányok nem is találtak összefüggést (84), tehát nem tekinthető az isotretinoin terápia kontraindikálnak IBD-ben.

A mellékhatásokról szólva fontos kiemelni, hogy a teratogenitást leszámítva, azok egyéni mértékben jelennek meg. Egy vizsgálat a RAR (alfa) gén polimorfizmusokkal összefüggésbe hozta a mellékhatások jelentkezését, előre vetítve a későbbiekben az esetleges farmakogenetikai előszűrés lehetőségét az egyénre vonatkozatható mellékhatás előrejelzést, esetleg kedvező dozírozás kiválasztását segítő (85).

#### Isotretinoin kombinációban való alkalmazása

Újabb adatok alapján *antihisztamin* szinergizálja a szisztémás isotretinoin acné ellenes hatását a faggyú lipogenezis csökkentésével, miközben a mellékhatás profil is kedvezően alakul egy 40 beteget magában foglaló kontrollált tanulmány szerint (86). Acné fulminans esetén szisztémás *steroid* (87), ritkábban esetleg más gyulladáscsökkentő [cyclosporin (88), *dapsone* (89)] szükséges a kezdetben alacsony dózisu isotretinoin terápia bevezetés előtt, vagy azzal párhuzamosan. Alacsony dózisu isotretinoin *antibiotikummal* (90) hatékonyabb és kevesebb mellékhatással kell számolni. Oralis isotretinoin terápia után fenntartó *lokális retinoid* (retinol) kezelés (91) és *BPO/retinoid* kezelés ajánlott a recidivák csökkentésére (92), nőknél a *hormonális* kezelés is segít a recidivák számának és mértékének mérséklésében (93).

A vitaminnal együttes adása ellenjavallt!

#### Terhesség és az acné szisztémás kezelése

A szisztémás gyógyszerek közül a terhesség második trimeszterétől súlyos acné fellángolásban szisztémás *steroid* és erythromycin (szoptatás alatt nem) esetleg amoxicillin

alkalmazható a nőgyógyással egyetértésben, szoros kontroll mellett. A szisztémás cink lehet még választás, de nem hosszabb, mint 3 hónap alkalmazásban (94).

#### Egyéb hazánkban nem forgalmazott acné gyógyszer

Az acné patomechanizmusában a gyulladásnak kiemelkedő jelentősége van. Az arachidonsav és lipoxigenáz metabolítja a leukotrien B<sub>4</sub>, potens lipid termelést indukáló anyag a faggyúsejtekben *in vitro*. Az 5-lipoxigenáz gátló zileuton, mely az asthma preventív kezelésére van forgalomban, kedvező hatásúnak bizonyult acnéban *in vitro* és *in vivo* tanulmányokban egyaránt (3, 95). Új, lipidtartalomtól független felszívódást biztosító szisztémás isotretinoin fázis III vizsgálata szintén folyamatban van (96).

#### IRODALOM

1. *Revol O, Milliez N, Gerard D.*: Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care. Br J Dermatol (2015) Jul; 172 Suppl 1,52-8.
2. *Gollnick H. P, Bettoli V, Lambert J, mtsai.*: A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients J Eur Acad Dermatol Venereol (2016) May, doi: 10.1111/jdv.13675. [Epub ahead of print]
3. *Zouboulis C. C., Bettoli V.*: Management of severe acne. Br J Dermatol (2015) Jul;172 Suppl 1,27-36.
4. *Sandoval L. F., Hartel J. K., Feldman S. R.*: Current and future evidence-based acne treatment: a review. Expert Opin Pharmacother (2014) Feb;15(2),173-92.
5. *Stein Gold L., Weiss J., Rueda M. J., mtsai.*: Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study. Am J Clin Dermatol (2016) Jun;17(3),293-303.
6. *Fruhauf J., Krock S., Quehenberger F., mtsai.*: Mobile tele dermatology helping patients control high-need acne: a randomized controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol (2015) May;29(5),919-24.
7. *Nast A., Dreno B., Bettoli V., mtsai.*: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV (2012) Feb;26 Suppl 1,1-29.
8. *Bettoli V., Zauli S., Virgili A.*: Is hormonal treatment still an option in acne today? Br J Dermatol (2015) Jul;172 Suppl 1,37-46.
9. *Thiboutot D., Chen W.*: Update and future of hormonal therapy in acne. Dermatology (2003);206(1),57-67.
10. *Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., mtsai.*: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol (2009) May;60(5 Suppl),1-50.
11. *Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., mtsai.*: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol (2003) Jul;49(1 Suppl), 1-37.
12. *Fritsch M., Orfanos C. E., Zouboulis C. C.*: Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. J Invest Dermatol (2001) May;116(5),793-800.
13. *Thiboutot D. M.*: Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. J Eur Acad Dermatol Venereol (2001); 15 Suppl 3,57-61.
14. *Ochsendorf F.*: [Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris]. J Dtsch Dermatol Ges (2010) Mar; 8 Suppl 1,31-46.
15. *George R., Clarke S., Thiboutot D.*: Hormonal therapy for acne. Semin Cutan Med Surg (2008) Sep; 27(3),188-96.
16. *Savage L. J., Layton A. M.*: Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. Expert review of clinical pharmacology (2010) Jul;3(4),563-80.

17. Kim G. K., Del Rosso J. Q.: Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris: Practical Considerations for the Clinician Based on Current Data and Clinical Experience. *J Clin Aesthet Dermatol* (2012) *Mar*;5(3),37-50.
18. Krunic A., Ciurea A., Scheman A.: Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol* (2008) *Jan*;58(1),60-2.
19. Thiboutot D.: Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* (2004) *Sep-Oct*;22(5),419-28.
20. Paradisi R., Fabbri R., Porcu E., mtsai.: Retrospective, observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with acne and seborrhea over a 15-year period. *Gynecol Endocrinol* (2011) *Oct*;27(10),823-9.
21. Adalatkah H., Poufarzi F., Sadeghi-Bazargani H.: Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; (2011) *4*,117-21.
22. Tyler K. H., Zirwas M. J.: Contraception and the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* (2013) *Jun*; 68(6), 1022-9.
23. Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., mtsai.: Guidelines of Care for the Management of Acne Vulgaris, *J Am Acad Dermatol* (2016) *May*. 74, (5), 945–73.
24. Lomholt H. B., Kilian M.: Population genetic analysis of *Propionibacterium* acnes identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS one* (2010) *5*(8),e12277.
25. Jen I.: A comparison of low dosage trimethoprim/sulfamethoxazole with oxytetracycline in acne vulgaris. *Cutis* (1980) *Jul*; 26(1),106-8.
26. Di Caprio R., Lembo S., Di Costanzo L., mtsai.: Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study. *Mediators Inflamm* 2015 *2015*,329418.
27. Murphy B. S., Sundareshan V., Cory T. J., mtsai.: Azithromycin alters macrophage phenotype. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* (2008) *Mar*;61(3),554-60.
28. Smith K., Leyden J. J.: Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clinical therapeutics* (2005) *Sep*;27(9),1329-42.
29. Andriessen A., Lynde C. W.: Antibiotic resistance: shifting the paradigm in topical acne treatment. *J Drugs Dermatol* (2014) *Nov*;13(11),1358-64.
30. Perret L. J., Tait C. P.: Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol* (2014) *May*;55(2),111-8.
31. Eichenfield L. F., Krakowski A. C., Piggott C., mtsai.: Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* (2013) *May*;131 *Suppl* 3,163-86.
32. Garner S. E., Eady A., Bennett C., mtsai.: Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) *Aug*;15/8,CD002086.
33. Moore A., Ling M., Bucko A., mtsai.: Efficacy and Safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. *J Drugs Dermatol* (2015) *Jun*;14(6),581-6.
34. Antonio J. R., Pegas J. R., Cestari T. F., mtsai.: Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety. *J Dermatolog Treat* (2008) *19*(4), 210-5.
35. Remenyik É., Töröcsik D., Paragh G., mtsai.: Magreceptorok. *Bőrgyógy Vener Szle* (2007) *83*(3),105-8. .
36. Afornali A., Vecchi R., Stuart R.M., mtsai.: Triple nanoemulsion potentiates the effects of topical treatments with microencapsulated retinol and modulates biological processes related to skin aging. *An Bras Dermatol* (2013) *Nov-Dec*;88(6),930-6.
37. Trayner I. D., Farzaneh F.: Retinoid receptors and acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Cancer* (1993) *29A*(14),2046-54.
38. Zouboulis C. C., Korge B., Akamatsu H., mtsai.: Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* (1991) *May*; 96(5),792-7.
39. Nelson A. M., Gilliland K. L., Cong Z., mtsai.: 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* (2006) *Oct*;126(10),2178-89.
40. Becherel P. A., Mossalayi M. D., LeGoff L., mtsai.: Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* (1994) *Dec* 3;344(8936),1570-1.
41. Plewig G., Wagner A.: Anti-inflammatory effects of 13-Cis-retinoic acid. An in vivo study. *Archives of dermatological research* (1981) *270*(1),89-94.
42. Beckenbach L., Baron J. M., Merk H. F., mtsai.: Retinoid treatment of skin diseases. *European journal of dermatology: EJD* (2015) *Sep-Oct*;25(5),384-91.
43. Ganceviciene R., Zouboulis C. C.: Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* (2010) *Mar*;8 *Suppl* 1,47-59.
44. Nagler A. R., Milam E. C., Orlow S. J.: The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* (2016) *Feb*;74(2),273-9.
45. Mutizwa M. M., Sheinbein D. M.: Are we underdosing acne patients with generic isotretinoin? *Dermatol Online J* (2013) *Jan*;19(1),12.
46. Ahmad H. M.: Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther* (2015) *May-Jun*;28(3),151-7.
47. Rao P. K., Bhat R. M., Nandakishore B., mtsai.: Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol* (2014) *May*; 59(3),316.
48. Rasi A., Behrangi E., Rohaninasab M., mtsai.: Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne. *Adv Biomed Res* (2014) *3*,103.
49. Thielitz A., Gollnick H.: Isotretinoin. How should it be used?. *Der Hautarzt*; (2013) *Apr*;64(4),263-8.
50. Layton A. M., Knaggs H., Taylor J., mtsai.: Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* (1993) *Sep*;129(3),292-6.
51. Blasiak R. C., Stamey C. R., Burkhart C. N., mtsai.: High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreat, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA dermatology* (2013) *Dec*;149(12),1392-8.
52. Dreno B.: Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) *Jun*;29 *Suppl* 5,14-9.
53. Rademaker M., Wishart J. M., Birchall N. M.: Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris—a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2014) *Jun*;28(6),747-54.
54. Grando L. R., Leite O. G., Cestari T. F.: Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* (2014) *Jul-Aug*;89(4),657-9.
55. Preneau S., Dessinioti C., Nguyen J. M., mtsai.: Predictive markers of response to isotretinoin in female acne. *Eur J Dermatol* (2013) *Jul-Aug*;23(4),478-86.
56. Cakir G. A., Erdogan F. G., Gurler A.: Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol* (2013) *Mar*;52(3),371-6.
57. Pierson J. C., Ferris L. K., Schwarz E. B.: We Pledge to Change iPLEDGE. *JAMA Dermatology* (2015) *Jul*;151(7),701-2.
58. Wolverson S. E., Harper J. C.: Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* (2013) *Apr*;14(2),71-6.
59. Lam C., Zaenglein A. L.: Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol* (2014) *Jul-Aug*;32(4),502-15.
60. Kmiec M. L., Pajor A., Broniarczyk-Dyla G.: Evaluation of biophysical skin parameters and assessment of hair growth in patients with acne treated with isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol* (2013) *Dec*;30(6),343-9.
61. Xing F., Liao W., Jiang P., mtsai.: Effect of retinoic acid on aquaporin 3 expression in keratinocytes. *Genet Mol Res* (2016) *Mar*;15(1).
62. Orsal E., Seven B., Erdem M. T., mtsai.: Evaluation of the effect of isotretinoin on salivary gland function by Tc-99m pertechn-

- tate imaging in acne vulgaris patients. *Turk J Med Sci* (2015) 45(3),674-7.
63. *Bozkurt B., Irkeç M. T., Atakan N., mtsai.*: Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* (2002) *May-Jun*;12(3),173-6.
  64. *Fabbrocini G., Cameli N., Lorenzi S., mtsai.*: A dietary supplement to reduce side effects of oral isotretinoin therapy in acne patients. *G Ital Dermatol Venereol* (2014) *Aug*;149(4),441-5.
  65. *Ferguson J., Johnson B. E.*: Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity. *Pharmacol Ther* (1989) 40(1),123-35.
  66. *Remenyik É., Paragh G., Kovács É., mtsai.*: Effect of retinoids on LDL metabolism by macrophages. *European Journal of Dermatology* (1997) 7(2),99-102.
  67. *Remenyik É., Paragh Gy., Hatvani J., Tasther Y.*: Lipidanyagcsere vizsgálatok retinoid kezelés során. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1994) 70(2),45-9.
  68. *Zane L. T., Leyden W. A., Marqueling A. L., mtsai.*: A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* (2006) *Aug*; 142(8), 1016-22.
  69. *Kızılyel O., Metin M. S., Elmas O. F., mtsai.*: Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis* (2014) *Nov*;94(5),234-8.
  70. *Altman R. S., Altman L. J., Altman J. S.*: A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* (2002) 204(3),232-5.
  71. *Lee Y. H., Scharnitz T. P., Muscat J., mtsai.*: Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology* (2016) *Jan*; 152(1),35-44.
  72. *Yildizgoren M. T., Rifaioglu E. N., Demirkapi M., mtsai.*: Isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris: does it impact muscle strength, fatigue, and endurance? *Cutis* (2015) *Jul*;96(1),33-6.
  73. *Kaymak Y.*: Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol* 2008 *Apr*;47(4),398-401.
  74. *Zhao S., Goodson N. J.*: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and isotretinoin in cystic acne. *BMJ case reports* (2015) Jun 23.
  75. *Friedman D. I.*: Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol* (2005) 6(1),29-37.
  76. *Lee A. G.*: Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* (1995) *Mar*;55(3),165-8.
  77. *Bhate K., Williams H. C.*: What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2011-2012. *Clin Exp Dermatol* (2014) *Apr*;39(3),273-7.
  78. *Gnanaraj P., Karthikeyan S., Narasimhan M., mtsai.*: Decrease in "Hamilton Rating Scale for Depression" Following Isotretinoin Therapy in Acne: An Open-Label Prospective Study. *Indian J Dermatol* (2015) *Sep-Oct*;60(5),461-4.
  79. *Fakour Y., Noormohammadpour P., Ameri H., mtsai.*: The effect of isotretinoin (roaccutane) therapy on depression and quality of life of patients with severe acne. *Iran J Psychiatry* (2014) *Oct*;9(4),237-40.
  80. *Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., mtsai.*: Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *International journal of dermatology* (2013) *Sep*;52(9),1040-52.
  81. *Chandrashekar B. S., Varsha D. V., Vasanth V., mtsai.*: Safety of performing invasive acne scar treatment and laser hair removal in patients on oral isotretinoin: a retrospective study of 110 patients. *Int J Dermatol* (2014) *Oct*;53(10),1281-5.
  82. *Kim H. W., Chang S. E., Kim J. E., mtsai.*: The safe delivery of fractional ablative carbon dioxide laser treatment for acne scars in Asian patients receiving oral isotretinoin. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* (2014) *Dec*;40(12),1361-6.
  83. *Yoon J. H., Park E. J., Kwon I. H., mtsai.*: Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars. *The Journal of dermatological treatment* (2014) *Apr*;25(2),142-6.
  84. *Coughlin S. S.*: Clarifying the Purported Association between Isotretinoin and Inflammatory Bowel Disease. *J Environ Health Sci* (2015)1(2).
  85. *Alzoubi K. H., Khabour O. F., Hassan R. E., mtsai.*: The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* (2013) *Aug*; 51(8), 631-40.
  86. *Lee H. E., Chang I. K., Lee Y., mtsai.*: Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* (2014) *Dec*; 28(12), 1654-60.
  87. *Zaba R., Schwartz R., Jarmuda S., mtsai.*: Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) *May*;25(5),501-7.
  88. *Giavedoni P., Mascaro-Galy J. M., Aguilera P., mtsai.*: Acne fulminans successfully treated with cyclosporine and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* (2014) *Feb*;70(2),38-9.
  89. *Lages R. B., Bona S. H., Silva F. V., mtsai.*: Acne fulminans successfully treated with prednisone and dapson. *An Bras Dermatol* (2012) *Jul-Aug*;87(4),612-4.
  90. *Hasibur M. R., Meraj Z.*: Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin for maximizing efficacy of acne treatment. *Mymensingh Med J* (2013) *Jan*;22(1),42-8.
  91. *Bettoli V., Zauli S., Borghi A., mtsai.*: Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. *G Ital Dermatol Venereol* (2016) Feb 18.
  92. *Bettoli V., Borghi A., Zauli S., mtsai.*: Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology* (2013) 227(2),97-102.
  93. *Morales-Cardona C. A., Sanchez-Vanegas G.*: Acne relapse rate and predictors of relapse following treatment with oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr* (2013) *Jan*;104(1),61-6.
  94. *Bayerl C.*: [Acne therapy in pregnancy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* (2013) *Apr*;64(4),269-73.
  95. *Zouboulis C. C., Seltmann H., Alestas T.*: Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp Dermatol* (2010) *Feb*;19(2),148-50.
  96. *Webster G. F., Leyden J. J., Gross J. A.*: Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol* (2014) *Jun*;13(6),665-70.

Érkezett: 2016. 05. 25.

Közlésre elfogadva: 2016. 06. 02.

## Az acnés bőr tisztítása és ápolása The role of skin care in acne vulgaris

ALTMAYER ANITA DR.

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

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az *acne vulgaris* egy gyakori krónikus gyulladós bőrgyógyászati betegség, melynek gyógyszeres kezelésére egyértelmű terápiás javaslatok vannak. Ezzel szemben az acnés bőr ápolása és tisztítása ma sem egyértelmű sem az orvosok, sem a betegek számára. A helyes bőrápolási stratégia nagymértékben javítja a betegek adherenciáját a gyógyszeres kezelése során. Hazánkban igen ritkán javasolják az adjuváns készítményeket megelőzésre és kiegészítő kezelésre.

**Kulcsszavak:**  
acne-, bőrápolás-, bőrtisztítás - surfactans, felületaktív anyag - hidratálás

### SUMMARY

*Acne vulgaris* is a common chronic dermatological disease. There are distinct therapeutic protocols for acne treatment. In contrary, the effect and value of good skin care and cleansing is not clear-cut neither for practitioners nor patients. Appropriate skin care strategies improves patients adherence during medical treatments. In our clinic, adjuvant preparations for preventive or complementary treatments for acne are rarely proposed.

**Key words:**  
acne - skin care - skin cleaning - surfactants - hydration

Az *acne vulgaris* a leggyakoribb krónikus gyulladós bőrbetegség, melynek prevalenciája a pubertáns korban majdnem 100%. Az acnés bőrtünetek és a gyulladást követően kialakuló hegek az életminőséget jelentősen rontják, a bőrgyógyászati kórképek közül leginkább hajlamosítanak a depresszióra, olykor szuicid készletésre (1). Nincs még egy ilyen önálló betegség, mely akkora lelki traumát, szülő és gyermek között konfliktust, bizonytalanság és kisebbségi érzést okozna, mint az *acne* (1).

Az enyhébb formák „fiziológiás *acne*”, néhány hónap, 1-2 év alatt spontán elmúlnak, azonban a beteg 40%-nak súlyosabb tünetei vannak, melyek gyógyszeres terápiát igényelnek. Azon betegek, akinek 3 évnél tovább van *acnéja* 95%-ban hegekkel gyógyul, melyek látható, funkcionális, szociális és emocionális hatásúak az életminőségre, ezért különösen fontos az időben elkezdett adekvát terápia (1).

Az irodalmi adatok alapján az acnés betegek 29% úgy gondolja, hogy az *acnéját* a helytelen bőrápolás okozza, még 18% fertőzésnek hiszi és 61%-uk a bőr szennyeződést tartja provokáló faktornak (1). Érdekeség, hogy a orvosok 25%-a is a rossz facialis higiénét gondolja az *acne* okának (2). Ezen adatok ellenére az *acnés bőr ápolása és tisztítása* még mindig nem kellően hangsúlyos sem az egészségügyi dolgozók, sem a páciensek számára.

### A bőrtisztítók története

Már az ősidőkben felismerte az emberiség, hogy a bőrfelszín tisztítani kell. Kezdetben kővel, csontokkal radírozták a bőrt, később növényi származékokat és vizet használtak. A szappanok az első században terjedtek el, míg a szintetikus detergensok a II. világháború után. Napjainkban a bőrtisztítók változatos formában érhetőek el (szappan, lotió, hab, krém, gél és bőrradírral). Az ideális tisztító nem irritál, nem károsítja a felszínét és kellően hidratálja a bőrt.

A bőrtisztítók fontos összetevői a felületaktív anyagok (detergens, emulzifikáló, szappan), melyek eltávolítják a szennyeződést, a faggyút, a kozmetikumokat, mikroorganizmusokat és az elhalt hámsejteket. A felületaktív összetevőknek anionos, kationos és nem-ionos formái ismertek. Az *anionos* formával leggyakrabban a tradicionális vagy natúr szappanok esetében találkozunk, amit olajos bőr tisztításához használnak. Hátrányuk, hogy megemelik a bőr pH-t, szárítanak és irritálnak, és a folliculus elzáródásához vezetnek. A pH eltolódása savas irányban bakteriosztatikus közeget teremt, mely fokozza a baktériumok szaporodását (1).

A *nem-ionos* felületaktív összetevők gyengédebb bőrápolást tesznek lehetővé, mivel kevésbé gyengítik a bőr barrier. A *kationos* felületaktív anyagok inkább a hajápolási termékekben vannak, azonban a bőrtisztítóknak való alkalmazásuk nem ideális, mert bevonatot képeznek a bőrön (1). A bőrtisztítók károsító hatásának ellensúlyozá-

sára újabb, gyengédebb felületaktív anyagokat fejlesztettek ki, és hidratáló összetevők (glycerin, mandula olaj) is kerültek a termékekbe (1). A legismertebb felületaktív anyag a nátrium-lauril-szulfát irritálhat és allergizálhat, míg az új generációs cink-szulfát anti-inflammatorikus hatása révén hasznos lehet az acnés bőr tisztításában (2,3)

A legújabb tisztítók kettős hatásúak, az olajos bázis az olajos szennyeződést (smink és faggyú), még a vizes bázis a vizes szennyeződést (izzadság, környezeti ágensek) távolítja el.

### A bőrápolás jelentősége a gyógyszeres kezelésekhez való adherenciában

A speciális lokális és szisztémás acne terápiák mind szárítják, irritálják a bőrt, gyakran okoznak égő és viszkető érzést. E miatt a betegek sokszor nem tolerálják a terápiákat, kiábrándulnak az acne kezelésből, így csökken a betegek adherenciája. A suboptimális gyógyszeres adherencia a terápiás kudarc leggyakoribb oka (4).

Igazolt tény, hogy az adjuváns, bőr barrier funkciót helyreállító specifikus emulziók és detergenszek hidratálják a bőrfelszínt, emolliens hatásúak, így csökkentik a mellékhatásokat és fokozzák a betegek adherenciáját (4).

A gyógyszeres terápia és az adjuváns készítmények szinergista hatása fokozhatja a páciensek komfort érzetét a terápia különböző fázisaiban. Lucas és munkatársai adatai alapján az adjuváns bőrápolás javítja a betegek adherenciáját a gyógyszeres terápia során és szignifikánsan, akár 50%-ban vagy magasabb arányban csökkenti az acne súlyosságát és az acnés léziók számát(4).

### A bőrtípusnak megfelelő arctisztítás

Az acne bármely bőrtípusban megjelenhet, társulhat száraz bőrhöz, ekzémához, rosaceához, seborrhoeas dermatitishoz és fénykárosodott bőrhöz is. A megfelelő kozmetikum kiválasztásához fontos meghatározni az alap bőrtípust. Zsíros, normál és száraz bőr a leggyakoribb beosztás. A legtöbb acnes betegnek kombinált bőrtípusa van, mely azt jelenti, hogy a T zónában zsíros, az U zónában száraz (5).

Az arctisztítás célja a fedő smink, a szennyeződés és a termelődött faggyú, olaj eltávolítása. Az arctisztítók segítenek a folliculusokban lévő faggyú eltávolításában, valamint megelőzik a szőrtüszők elzáródását, feloldják és eltávolítják a szennyeződést, és a kórokozókat (6). Az arc bőr kémélő tisztítása acne vulgaris esetén különös jelentőségű. A túlzott arctisztítás megbontja a bőr barrier, fokozza a transzepidermális vízvesztést (TEWL), irritálja a bőrt, fokozza a bakteriális kolonizációt, fokozza a comedoképződést, égő-, viszkető érzést okoz, exacerbálja az acnét. A leggyakoribb mellékhatása az arctisztítóknak, hogy túl tisztítják, szárítják, irritálják a bőrt (6).

A hatékony arctisztításnak két fontos lépése van, a faggyú eltávolítása és a bőr hidratálása. Az acnés bőrt reggel és este a bőrtípusnak megfelelő alkoholmentes, savas vagy semleges vegyhatású, enyhén hámlasztó és könnyen lemosható dermokozmetikummal kell tisztítani. Az esti tisztítás a hidratálót, fényvédőkrémet és az egész napos szennyeződést távolítja el, míg a reggeli az éjszaka terme-

lődött anyagokat, valamint a retinoid és egyéb, fotoreaktív hatóanyagokat az éjszakai krémek használata után (1).

Zsíros arc bőr esetén könnyen leöblíthető, de hidratálót nem tartalmazó, anionos lemosót javasolt használni, mely eltávolítja a bőr felszínéről a faggyút, valamint csökkenti a termelődését és mérsékli a bőr fényesedését (matt hatás). Ilyenek például a nátrium-lauril-szulfát tartalmú tisztítók, melyek általában habzanak és használatot követően a bőr tiszta érzését nyújtják (1).

*Száraz vagy kombinált bőrtípusban*, rosacea hajlamos és időskori fénykárosodott bőr esetén illetve dohányosok számára nem comedogén, hidratáló, folyékony bőrtisztító javasolt. A készítményekben lévő emolliensek csökkentik az interakciót a felületaktív anyagok és a lipidek között és hidratálják a tisztítás során a bőrfelszínt (1).

*Az irritációra hajlamos, érzékeny bőrre* könnyű állagú, lemosható, hidratáló összetevőket tartalmazó lotió vagy krém állagú bőrtisztító javasolt, melyek filmszerű réteget képeznek a bőrfelszínen és nem irritálnak (1). Irritációra hajlamos bőrnél a legoptimálisabb a nem-ionos felületaktív anyagot tartalmazó szilikon alapú bőrtisztító, mely minimalizálja a barrierfunkció károsodását (1). A lotiók és krémek szintén emolliens tartalmúak, puhák és minimálisan irritálnak, a száraz és irritációra hajlamos bőrre javasoltak(1).

A lemosók közül több jót, benzoyl-peroxidot (BPO), retinoidot és antibakteriális hatóanyagokat tartalmaznak (6).

Hámlasztó hatású tisztítók (béta-hidroxisav, antibakteriális ágens, vagy BPO) főleg zsíros bőr esetén javasoltak. Az AHA és a tejsav keratolitikus és antibakteriális hatású, penetrál a folliculus infundibulumba és hatékonyabban csökkenti az acnét mint a szalicilsav (7).

A keratolitikus összetevőket (szalicilsav, a lipo-hidroxisav, AHA, retinol, linolénsav) tartalmazó lemosók nem javasoltak száraz, irritációra hajlamos, érzékeny bőr esetén illetve BPO vagy retinoid terápiával együttesen (1,3).

### Az acnés bőr ápolása, hidratálása

A bőrápolók adekvált hidratálók, melyek védik a bőrfelszínt az irritációtól, a környezeti ártalmaktól, puhává, selymessé teszik a felszínt és csökkentik a bőrön keresztüli vízvesztést. Ezen hidratálók legtöbbje már SP 30 fényvédő filtert is tartalmaz.

A *hidratálók* legfontosabb alkotóelemei az emolliens, az okkluzív és a humektáns összetevők. Ezen komponensek célja, hogy a bőr lipid barrierjének visszaállításával és a bőrön keresztüli vízvesztés csökkentésével helyreállítsák a bőr barrierfunkcióját, védjék a bőrfelszín épségét, fenntartsák sértetlenségét illetve, hogy optimalizálják az epidermis víztartalmát (2).

*Az okkluzív összetevők* (méhviasz, lanolin, paraffin, ásványi olajok, szilikon) a stratum corneum felszínén hidrofób filmet képezve csökkentik a bőrön keresztüli vízvesztést.

*A humektánsok* (glycerin, hyaluronsav, propylenglycol, urea, AHA) a bőr mélyebb rétegeiből vizet vonzanak és kötnek meg a stratum corneumban.

Az *emolliens* összetevők (linolénsav, stearinsav) simává teszik a bőrt azért, hogy kitöltik a corneocyták közötti réseket. Emulgeálókat szinte minden hidratáló, tisztító és folyékony makeup tartalmaz. A fényvédővel kombinált hidratálók ezen kívül még számos egyéb vegyületből állnak. Döntően ceramid előanyagot (pseudoceramid 5), glicerint (humektans), dimethiconet (okkluzív emolliens), és egyéb alkotórészeket (allantoin, panthenol, édesgyökér kivonat) is tartalmaznak, melyek tovább csökkentik az irritációt és gyulladáscsökkentő hatásuk is van (3). A fényesség, zsírosság, olajosság csökkentésére szilikon szemcséket és kukoricakeményítőt használnak. Az SPF 30 fényvédelemhez legtöbbször avobenzone 3%, octisalate 5%, octocrylene 7%-t alkalmaznak (8).

A hidratáló készítmények esetében fontos megjegyezni, hogy comedogén hatásúak lehetnek, mely hetekkel, hónapokkal az alkalmazást követően jelentkeznek. A folliculusok okklúziója zárt és nyitott comedok kialakulásához vezet, mely az acnés tüneteket tovább rontja. Az acnégén hatás papulák és pustulák képződését jelenti a bőrön. Bizonyos összetevők direkt follicularis irritáció révén vezetnek a gyulladással léziók kialakulásához, mely általában 2-3 napos használat után jelentkezik.

A *hidratálókat* legalább naponta kétszer ajánlott használni, nappalra a fényvédő tartalmú, könnyebb termékeket, még éjszakára a zsírosabb állagúak javasoltak. Egyes szerzők az arctisztítás után közvetlenül az aktív hatóanyag tartalmú lokális készítményeket (antibiotikum, BPO, retinoid, stb) javasolják, majd 15-30 perc múlva a hidratáló készítményeket (1). A gyakorlati tapasztalat azonban azt mutatja, hogy a megtisztított bőrre közvetlenül felhelyezett BPO és retinoid valamint a fix kombinációjú készítmények jobban irritálják a bőrt, égő -, viszkető érzést okoznak, így rosszul tolerálják a páciensek. Amennyiben a tisztítás után közvetlenül hidratálják az arcbőrt, majd 15-30 perc múlva használják a hatóanyagot tartalmazó készítményeket jobb adherencia érhető el a betegeinknél. A lokális retinoidok használata előtt már két héttel érdemes elkezdni a hidratáló kezelést, majd folytatni a terápia alatt (9).

Reggelre javasolt a nagyon népszerű, könnyű állagú BB (Beauty Balm) készítmény, mely fényvédőt tartalmazó színezett hidratáló, vagy a CC krém (Color Correct), ami hasonló összetevőkkel bír mint a BB krém, de a magasabb pigmenttartalma miatt jobban elfedi a színi eltéréseket.

A *fényvédelem* fontos kiegészítő terápiája mind a gyulladt acnés bőr ápolásának, mind az alkalmazott lokális és szisztémás terápiák fényérzékenyítő hatásának kivédése céljából (1). Az acnés bőr kiemelkedő UV védelmet igényel a postinflammatoricus hyperpigmentáció megelőzése céljából is. A fényvédelem minden bőrtípusban javasolt. A magas sun protective faktorról (SPF) rendelkező fényvédők vagy hidratálók gyakran sűrű állagúak, acnégének és comedogének, irritáló összetevőket, valamint erősen okkluzív hatású fizikai UV filtereket tartalmazhatnak, melyek nem ideálisak az acnés bőr számára. Szerencsére egyre több dermokozmetikai márka jelent meg a piacon speciális, acnés bőr számára kifejlesztett, magas faktorszámú,

könnyű állagú termékkel. A legoptimálisabb a gél, spray, vagy lotió állagú fényvédő lenne (1).

A fedőkozmetikumokat néha nehéz felvinni a hámló és irritált bőrre, valamint az eltávolításuk is problémás. A rosszabb minőségű, vagy nem megfelelően, esetleg helytelenül használt kozmetikum provokálhatja az acnét. Az ideális fedőkozmetikum acnéban olaj mentes, non-comedogén, non-acnégén, könnyű állagú és fényvédőt is tartalmaz. Az ásványi alapú makeuptól gyakran használják az acnésok, a bennük lévő zöld pigment segít a gyulladások okozat vörösséget elfedni.

### Dermokozmetikumok szerepe acnéban

Az elmúlt években speciális arctisztítók és hidratáló krémek (dermokozmetikumok) kerültek az acnés bőr tisztítása és ápolása céljából a piacra. Ezek elsődleges funkciója a tisztítás, hidratálás és a bőr barrier funkciójának a helyreállítása. A dermokozmetikumok nem minősülnek gyógyszernek, de számos olyan aktív alapanyagot tartalmaznak, melyek például megkötik a felszíni lipideket és csökkentik az olajosságot, sebostaticus, faggyúcsökkentő hatásúak (antioxidánsok, niacinamid), vagy a kóros keratinizáció ellen hatnak (AHA, linolénsav, szalicilsav, lipohidroxisav), vagy a P. acnes kolonizációt csökkentők (laurilsav, retinaldehid, cink), illetve gyulladáscsökkentők (édesgyökér kivonat, niacinamid, cink) (3). A készítmények hypoallergének, nem comedogének, biztonságosak és jól tolerálhatóak.

Acnés betegeknél a tünetek súlyosságától függően dermokozmetikumok használata javasolt önállóan vagy az acne kezelése kiegészítéseként kombinációs terápiában is. Alkalmazhatjuk *fenntartó kezelésként*, ahol segítenek a tünetmentesség fenntartásában, illetve a gyulladt, új léziók kialakulását csökkentik. *Szinergista hatásuk* a kombinációs terápiákban érvényesül pl. lokális tretinoinnal kombinációban gátolják az újabb microcomedók kialakulását. Alkalmassak a bennük lévő hatóanyagok miatt a gyógyszeres kezelés *mellékhatásainak csökkentésére is*.

### Összefoglalás

Az arcon lévő acne terápiájának legnagyobb buktatója a készítmények okozta irritáció, mely látható és érezhető tünetekkel jár, így a vörösség, hámlás, oedema, szárazság és égő -, viszkető érzés. Sajnos a betegek nagy százaléka a tájékozatlanság miatt ebben a fázisban feladja a kezelést, és csalódott lesz a készítményben, rossz esetben nem fogja többet használni. Érdekes, hogy a legtöbb bőrgyógyász nem javasol sem megelőző, sem adjuváns bőrápolást (csak 6%) a gyógyszeres kezelés során, sokszor még akkor sem, mikor már kialakult az irritatív dermatitis, inkább ők is a készítmény elhagyását preferálják (8). A lokális retinoid terápia mellé a bőrgyógyászok 47,8%-a nem javasol hidratálót. Ez nagyban hozzájárul a retinoid kezeléshez társuló negatív asszociációhoz a betegek részéről is (8). A felmérések szerint Spanyolországban az acnés betegek rutinszerűen alkalmazzák az adjuváns bőrápolást, a betegek 80%-a használ nem comedogén arcmosót és hidratáló készítményt (4).

Gyakorló bőrgyógyászként fontos, hogy a beteget tájékoztassuk a betegségről, az alkalmazott gyógyszeres kezelés várható mellékhatásairól, alternatívát nyújtunk, hogy melyek tisztítót, hidratálót használja és milyen intenzitással.

#### IRODALOM

1. *Goodman G.*: Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol* (2009) *10 Suppl* 11-6.
2. *Hensley D., Meckfessel M. H.*: Tolerability of a Skin Care Regimen Formulated for Acne-Prone Skin in Children. *Pediatr Dermatol* (2015) *32(4)*, 501-505.
3. *Araviiskaia E., Dreno B.*: The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2016).
4. *de Lucas R., Moreno-Arias G., Perez-Lopez M. és mtsai.*: Adherence to drug treatments and adjuvant barrier repair therapies are key factors for clinical improvement in mild to moderate acne: the ACTUO observational prospective multicenter cohort trial in 643 patients. *BMC Dermatol* (2015) *1517*.
5. *Choi C. W., Choi J. W., Youn S. W.*: Subjective facial skin type, based on the sebum related symptoms, can reflect the objective casual sebum level in acne patients. *Skin Res Technol* (2013) *19(2)*, 176-182.
6. *Isoda K., Takagi Y., Endo K. és mtsai.*: Effects of washing of the face with a mild facial cleanser formulated with sodium laureth carboxylate and alkyl carboxylates on acne in Japanese adult males. *Skin Res Technol* (2015) *21(2)*, 247-253.
7. *Scherdin U., Presto S., Rippke F. és mtsai.*: In vivo assessment of the efficacy of an innovative face care system in subjects with mild acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci* (2004) *26(5)*, 221-229.
8. *Del Rosso J.Q.*: The role of skin care as an integral component in the management of acne vulgaris: part 1: the importance of cleanser and moisturizer ingredients, design, and product selection. *J Clin Aesthet Dermatol* (2013) *6(12)*, 19-27.
9. *Del Rosso J.Q., Brandt S.*: The Role of Skin Care as an Integral Component in the Management of Acne Vulgaris: Part 2: Tolerability and Performance of a Designated Skin Care Regimen Using a Foam Wash and Moisturizer SPF 30 in Patients with Acne Vulgaris Undergoing Active Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol* (2013) *6(12)*, 28-36.

Érkezett: 2016. 04. 28.

Közlésre elfogadva: 2016. 05. 14.



## 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 ismeretinek bővítése és orvosi-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 eljáráson 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 Neve!  
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi- és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország;  
[levelezoszerzo.neve@email.hu](mailto:levelezoszerzo.neve@email.hu)
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttamozza,
- 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 írójának 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 dolgozat bevezetése exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* feje-

zetben 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 ábraalírás külön lapra írható, 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 kézirattal 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 frászmód az irányadó.

A kéziratokra vonatkozó irányelvek a „szponzorált” közlemények-re is érvényesek.

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

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

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

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

## A Nékám Alapítvány 2015. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

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

2015. évben az SE Bőrklínika-Őssejtlabor berendezését, kialakítását támogattuk. Építészeti, műszaki, orvostech-  
nikai terveket készítettünk. Országos hatáskörű allergológiai továbbképzést szerveztünk. Betegellátáshoz mű-  
szereket, reagenseket, ellenanyagokat, berendezéseket biztosítottunk. Betegedukációs programokat támogattunk.

**2015. évi eredmény (adatok e Ft-ban)**

**Összes közhasznú tevékenység bevétele: 28441**

**Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:39827**

Az Alapítványnak köztartozása nincs. Az Alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok meg-  
valósítására fordította.

*Az Alapítvány Kuratóriuma*

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

Az Alapítvány a befolyt összeget (2015. évben 176.717,- Ft, amely a 2014. évi SZJA 1 %-a) az Alapító Okiratban  
meghatározott, közhasznú célokra fordítja:

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

*Az Alapítvány kuratóriuma*

## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2016

### 16th World Congress on Cancers of the Skin

Rendezvény időpontja: 2016.08.31-09.03.

Helyszín: Bécs

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

### ESDR 2016 - 46th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2016.09.06-10.

Helyszín: München

Információ: [www.esdr.org](http://www.esdr.org)

### Magyar STI Társaság XXI. Nagygyűlése - X. Venerológiai Továbbképző tanfolyama és 30th IUSTI-EUROPE Conference

Rendezvény időpontja: 2016.09.14-17.

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.convention.hu/>

[Rendezveny/Reszletek/STI2016](http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/STI2016)

### ESCD 2016

#### 13 th Congress European Society of Contact Dermatitis

Rendezvény időpontja: 2016.09.14-17.

Helyszín: Manchester

Információ: <http://www.escd.org/meetings/>

### 25th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2016.09.28-10.02.

Helyszín: Bécs

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

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

Rendezvény időpontja: 2016.11.24-26.

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.derma.hu>

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

Rendezvény időpontja: 2016.12.01-04.

Helyszín: Budapest

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

### Vitiligo International Symposium

Rendezvény időpontja: 2016.12.02-03.

Helyszín: Róma

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

### AAD 75th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.03.03-06.

Helyszín: Orlando, FL

Információ: <https://www.aad.org/>

### 2nd International Dermatology and Cosmetology Congress (INDERCOS 2017)

Rendezvény időpontja: 2017.03.15-18.

Helyszín: Isztambul

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

### 14th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2017.05.25-28.

Helyszín: Brüsszel

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

### 26th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2017.09.13-17.

Helyszín: Genf

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

### ESDR 2017 - 47th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.09.27-30.

Helyszín: Salzburg

Információ: <http://www.esdr.org>

### AAD 76th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2018.02.16-19.

Helyszín: San Diego

Információ: <https://www.aad.org/>

### 15th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2018.05.03-06.

Helyszín: Montenegro, Budva

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

### 27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018.10.31-11.04

Helyszín: Párizs

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

### EADV Fostering training courses for residents 2016

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

### Bridging Dermatology and Rheumatology

Rendezvény időpontja: 2016.10.14-15.

Helyszín: Jesi

### Hair & Scalp

Rendezvény időpontja: 2016.10.18-20.

Helyszín: Bologna

### STIs

Rendezvény időpontja: 2016.11.23-25.

Helyszín: Amsterdam

### Lymphomas

Rendezvény időpontja: 2016.10.06-08.

Helyszín: Bordó

### Cosmetics

Rendezvény időpontja: 2016.12.16-18.

Helyszín: Brüsszel



NYOMDAIPARI KFT

1145 Budapest, Bosnyák u. 20-22.

Tel: 383-0773, 460-0105 • e-mail: folpress@t-online.hu

Felelős vezető: Várlaki Imre