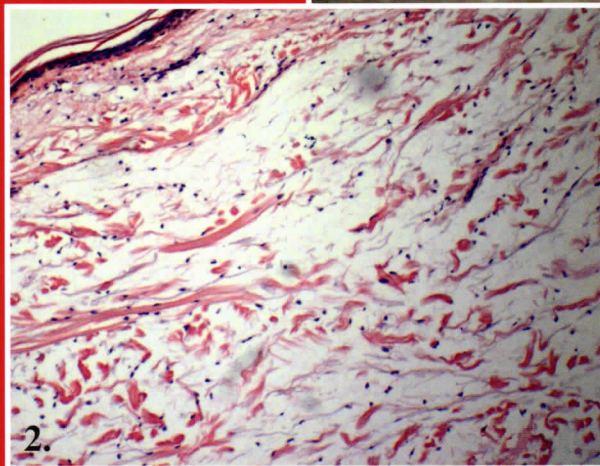


Horváth Krisztina dr., Veres Imre dr., Bodolay Edit dr.,
 Együd Katalin dr., Remenyik Éva dr.

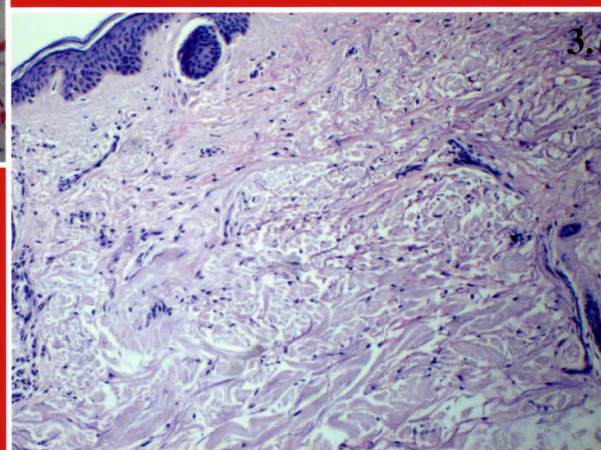
Idős betegen jelentkező mucinosis papulosa



1. ábra
 Testszerte sárgás,
 tömött tapintatú
 papulák, plakkok



2. ábra
 Kissé elvékonyodott, elsimult basalis sejtsorral
 rendelkező hám, elvértve enyhe basalis sejtsor
 dezorientációval. A kötőszövet teljes metszetbe
 került szélességében feltöredezett, elvékonyodott
 collagenrostok láthatók, közöttük HE festéssel
 virtuálisan üres területek, elvértve minimális
 halvány basophil festődéssel
 HE festés 100x



3. ábra
 A virtuálisan üres területek
 toluidinkék (pH 4) festéssel
 halványvörös metachromasiát
 mutatnak
 Toluidinkék festés, 200x

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Szerkesztő:

Ablonczy Éva dr.

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Marschalkó Márta dr.
Battyáni Zita dr.	Nagy Endre dr.
Black Anikó dr.	Nagy Károly dr.
Daróczy Judit dr.	Nebenführer László dr.
Farkas Beatrix dr.	Podányi Beáta dr.
Gyulai Roland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Vasas Livia dr.
Várkonyi Viktória dr.	

TARTALOM

87. évf. 2011. 3. szám

Hajas Ágota dr., Csipő István dr., Dezső Balázs dr., Soós Györgyike dr., Zöld Éva dr. Szodoray Péter dr.,
Végh Judit dr., Zeher Margit dr., Szegedi Gyula dr., Bodolay Edit dr.:
Fenotípusok kevert kötőszöveti betegségekben79

Pónyai Györgyi dr., Máté Borbála, Németh Ilona, Kárpáti Sarolta dr., Temesvári Erzsébet dr.:
Az inhalatív atopy patch teszt szerepe az atópiás dermatitis diagnózisában84

KAZUISZTIKA

Horváth Krisztina dr., Veres Imre dr., Bodolay Edit dr., Együd Katalin dr., Remenyik Éva dr.:
Idős betegen jelentkező mucinosis papulosa91

Gyulai Roland dr., Kui Róbert dr., Kemény Lajos dr.:
Depresszióval társuló súlyos psoriasis96

TERÁPIA

Kemény Lajos dr., Nagy Nikoletta dr.:
Új lehetőségek a gyulladásgátló kezelések terén98

Szegedi Andrea dr., Bodnár Edina dr., Remenyik Éva dr.:
Ustekinumabmal szerzett tapasztalatok a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán102

Tudományos emlékülés és szoboravatás Dr. Szodoray Lajos egyetemi tanár
a DE-OEC Bőrgyógyászati Klinika igazgatója emlékére107

Könyvismertetés110
Kongresszusi naptár111

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:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló MD I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD M. Marschalkó MD
Z. Battyáni MD E. Nagy MD
A. Black MD K. Nagy MD
J. Daróczy MD L. Nebenführer MD
B. Farkas MD B. Podányi MD
R. Gyulai MD É. Remenyik MD
I. Horkay MD I. Schneider MD
A. Horváth MD M. Simon Jr. MD
J. Hunyadi MD B. Somlai MD
S. Husz MD A. Szegedi MD
S. Kárpáti MD L. Török MD
L. Kemény MD L. Vasas PhD
V. Várkonyi MD

CONTENTS

Vol. 87. N° 3. 2011.

Ágota Hajas, István Csípő, Balázs Dezső, Györgyike Soós, Éva Zöld, Péter Szodoray, Judit Végh, Margit Zeher, Gyula Szegedi, Edit Bodolay:
Phenotypes in mixed connective tissue disease79

Györgyi Pónyai, Borbála Máté, Ilona Németh, Sarolta Kárpáti, Erzsébet Temesvári:
The role of inhalative atopy patch test in the diagnose of atopic dermatitis84

CASE REPORTS

Krisztina Horváth, Imre Veres, Edit Bodolay, Katalin Együd, Éva Remenyik:
Mucinosis papulosa on an aged man91

Rolland Gyulai, Róbert Kui, Lajos Kemény:
Depression and severe psoriasis96

THERAPY

Lajos Kemény, Nikoletta Nagy:
New options for antiinflammatory treatment98

Andrea Szegedi, Edina Bodnár, Éva Remenyik:
Our experiences with Ustekinumab therapy at the University of Debrecen, Department of Dermatology102

Scientific memorial session of Professor Lajos Szodoray, the head of department at the Dermatology Clinic in the University of Debrecen107

Book Reviews110

Congress calendar111

*Debreceni Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Prof. Dr. Zeher Margit egyetemi tanár)¹,
Debreceni Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet
(igazgató: Prof. Dr. Méhes Gábor egyetemi tanár)²,
Institute of Immunology, Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo, Norvégia
(igazgató: Prof. Dr. John Tovgils Vaage egyetemi tanár)³*

Fenotípusok kevert kötőszöveti betegségben Phenotypes in mixed connective tissue disease

HAJAS ÁGOTA DR.¹, CSÍPŐ ISTVÁN DR.¹, DEZSŐ BALÁZS DR.¹, SOÓS GYÖRGYIKE DR.¹,
ZÖLD ÉVA DR.¹, SZODORAY PÉTER DR.³, VÉGH JUDIT DR.¹, ZEHER MARGIT DR.¹,
SZEGEDI GYULA DR.¹, BODOLAY EDIT DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A kevert kötőszöveti betegség (MCTD) krónikus gyulladással járó szisztémás autoimmun kórkép. Az immunológiai centrumokban a mind nagyobb számú MCTD-s betegek követése során felmerült, hogy az MCTD-n belül eltérő fenotípusok lehetnek.

Betegek és módszerek: A szerzők a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán átlagosan 12,5 éven át követett 201 MCTD-s beteg adatait dolgozták fel. Öt klinikai paraméter és három autoantitest alapján klaszter analízist végeztek.

Eredmények: Az MCTD-s betegek 3 csoportba sorolhatók: az 1-es csoportban (77 beteg) a vaszkulátúra károsodásával járó eltérések domináltak, a 2-es csoportban (79 beteg) az interstitialis légzőszervi betegség, myositis és nyelőcső motilitászavar szignifikánsan gyakoribbak voltak a másik két csoporthoz képest. A 3-as csoport betegeire (45 beteg) az ízületi deformitással járó erozív arthritis volt a legjellemzőbb tünet.

A 1-es csoportban az anti-UI-RNP mellett az endothel sejt elleni antitestek és anti-cardiolipin antitestek jelenléte összefüggött a vaszkuláris érintettséggel, míg a 3-as csoportot az anti-CCP pozitívitás, az erozív arthritis jellemezte.

Összefoglalás: A nagyszámú MCTD-s betegcsoporton igazolták, hogy az MCTD-n belül fenotípusok lehetnek. Eredményeik arra utalnak, hogy az UI-RNP autoantitest mellett észlelt más típusú autoantitesteknek is meghatározó szerepük lehet az MCTD tüneteinek megjelenésében.

Kulcsszavak:

**kevert kötőszöveti betegség - fenotípusok -
klaszter analízis - autoantitestek**

SUMMARY

Objective: To examine autoantibodies and dominant clinical symptoms in MCTD which are characteristic for different phenotypes of MCTD.

Methods: The study involved 201 patients with MCTD who were followed-up longitudinally. Five clinical parameters and three antibodies beside the anti-UI-RNP, antiendothelial cell antibodies, anti-CCP, and anti-cardiolipin (anti-CL) were selected for analysis.

Results: MCTD patients were classified into 3 cluster groups. 'Cluster 1' included 77 patients, 'cluster 2' 79 patients, while 'cluster 3' 45 patients with MCTD. In 'cluster 1' the prevalence of PAH, Raynaud's phenomenon, and livedo reticularis was significant higher than in cluster 2 and 3. In cluster 2, the incidence of interstitial lung disease, myositis, and esophageal dysmotility was significant greater than that in cluster 1 and 3. In cluster 3 forty-five patients had erosive arthritis. In cluster 1 the presence of antiendothelial cell antibodies and anti-cardiolipin beside the anti-UI-RNP autoantibody associated with involvement of vascular events, while in cluster 3 anti-CCP characterized the erosive arthritis.

Conclusion: Cluster analysis is valuable to differentiate among various subsets of MCTD and is useful prognostic factor regarding the disease course.

Key words:

**mixed connective tissue disease - phenotypes -
cluster analysis - autoantibodies**

A kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease; MCTD) krónikus gyulladással járó poliszisztémás autoimmun kórkép. Sharp és mtsai (1) 1972-ben számoltak be egy elkülöníthető betegcsoportról, akikben a polyarthritis/polyarthralgia, Raynaud jelenség, myositis,

változatos megjelenésű bőrtünetek (fotoszenzitivitás, erythema, sclerodactylia, teleangiectasia), nyelőcső motilitási zavar, ritkábban serositis, nyirokcsomó-, máj-lépnagyobbodás, láz, anaemia volt a leggyakoribb eltérés. MCTD-s betegekben a glomerulonephritis előfordulása 10-20%,

ami lényegesen kisebb, mint szisztémás lupus erythematosusban (SLE), ahol 70-80%-ban észlelhető (2). Az MCTD-s betegek hosszú távú következők észlelték, hogy a kórfolyamat interstitialis légzőszervi betegség (ILB) formájában a tüdőt is érintheti (3).

Az 1980-as évek elején jelentek meg közlések az autoimmun betegségek között eleinte enyhe kórlefoyasúnak tartott MCTD-ben észlelt hirtelen halálozásról, aminek oka pulmonalis artériás hypertensio (PAH) volt. Az MCTD-ben meghalt betegek kórszövettani feldolgozásakor endothel sejt proliferációt észleltek a pulmonalis artériákban, ami klinikailag PAH formájában mutatkozott (4). Burdt és mtsai 47 beteget követtek átlagosan 15 éven át, és a 11 meghalt betegükből 9 esetben PAH volt a halálok (5).

A betegek szérumban kimutatható antitest a sejtmag uridinben gazdag ribonukleoprotein (U1-RNP) komponense ellen termelődik (6, 7). Az anti-U1-RNP antitestnek klasszikus patológiai megnyilvánulása, hogy kötődik az endothel sejthez, aktiválja azt, de novo adhéziós molekulák (E-szelektin, VCAM) szintetizálódnak, melyek elősegítik a limfociták és granulociták megtapadását és átjutását a szövetekbe. Az aktivált endothel sejtek által termelt citokinek (IL-1, TNF- α) gyulladást, és endothel sejt proliferációt provokálnak, aminek egyik legsúlyosabb következménye a pulmonalis artériás nyomásfokozódás. Az MCTD patomorfológiai sajátossága az érobliterációval járó vasculopathia (8).

Az anti-U1-RNP mellett az endothel sejt ellen termelődött antitesteknek (E-AT) is szerepe lehet a PAH kialakulásában (7, 9). Más tanulmányok az anti-U1-RNP antitest mellett az antifoszfolipid struktúrák ellen képződött antitestek patogén szerepét is feltételezik a PAH létrejöttében (10, 11).

A PAH előfordulása MCTD-ben 23-50% között van (12, 13). Gyakran rapid, progresszív formában kezdődik, és fatális kimenetelű lehet (5). Az MCTD-vel összefüggő halálokok között a pulmonális hypertensio áll az első helyen, és az MCTD-s betegek halálozásának közel felét okozza (14, 15).

Az MCTD-s betegek egy másik nagy csoportjában a tüdőrintettség interstitialis légzőszervi betegség (ILB) formájában nyilvánul meg. Az ILB-vel jellemzett MCTD-s betegekben gyakori a myositis és a nyelőcső motilitászavar (3,5). Előzetes munkánkban 179 MCTD-s betegünk közül 53,6%-ban észleltünk ILB-t magas felbontóképességű CT-vel (16).

Az irodalmi adatok alapján az U1-RNP antitest pozitív MCTD-s betegekben 75-95%-ban észleltek synovitist (17). Erozív arthritis a betegek 30%-ában alakult ki az MCTD kórlefoyasákor (18). Az elmúlt években az anti-U1-RNP autoantitest mellett ciklikus citrullinált peptidok ellen termelődött (anti-CCP) autoantitestek jelenlétét is kimutatták MCTD-s betegek szérumban (15,19).

Aringer és Smolen (20) észlelték, hogy az MCTD-s betegek egy részében a vaszkuláris károsodással jellemzett tünetek állnak előtérben, míg az MCTD-s betegek másik csoportjában az interstitialis légzőszervi betegség és myo-

sitis gyakoribb, és egyes MCTD-s betegekben pedig az erozív arthritis a kórkép legfőbb klinikai megnyilvánulása. Felvetették, hogy MCTD-ben az U1-RNP elleni antitestek mellett más típusú patogén autoantitestek jelenléte eltérő szervi károsodást provokálhat, ily módon eltérő klinikai jellegzetességet mutató alcsoportok valószínűsíthetők az MCTD-n belül.

Munkánk célja volt, hogy 201 MCTD-s beteg adatait feldolgozva vizsgáljuk azt, hogy valóban elkülöníthetők-e alcsoportok az MCTD-n belül. Arra kerestünk választ, hogy az anti-U1-RNP antitest mellett milyen típusú antitestek találhatóak az MCTD-s betegek szérumban. Amennyiben vannak, milyen gyakorisággal fordulnak elő, és jelenlétük esetén milyen típusú szervi eltérések a gyakoribbak, valamint az autoantitestek jelenléte módosítja-e az MCTD kórlefoyasát, és az alkalmazandó kezelést?

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Tanszékén 1979 óta gondozott 201 (190 nő és 11 férfi) magyar MCTD-s beteg adatait dolgoztuk fel. Minden beteg teljesítette az Alarcon-Segovia és Villarreal által leírt klasszifikációs kritériumokat (21).

A betegeket 3-4 havonta ellenőriztük a szakrendelésen. A részletes anamnézis és fizikális vizsgálat mellett minden vizit alkalmával történt vörösvértest süllyedés, C-reaktív protein, kreatin kináz meghatározás, teljes vérkép, máj és vese funkciók vizsgálata, vizeletvizsgálat. Minden betegben végeztünk légzésfunkciós teszteket (teljes test plethysmographia, DLCO), nyelőcső-, gyomor-bélpaszázst, echocardiographiát, EMG, ENG vizsgálatot, kéz-láb összehasonlító röntgen felvételt, a csukló ízületi MR-t és mellkas röntgen/CT/HRCT vizsgálatot.

Immunszerológiai vizsgálatok

Az autoantitestek szérumkoncentrációját ELISA módszerrel vizsgáltuk (anti-U1-RNP - Pharmacia and Upjohn, Freiburg, Németország; anti-Jo1, anti-cardiolipin [anti-CL], anti- β 2GPI- Cogent Diagnostics, Edinburgh, Anglia; Orgentec, Németország). Az endothel sejt elleni antitestek (E-AT) mérésére ELISA technikát alkalmaztunk, a korábban leírt módszerünk szerinti (11). IgM RF meghatározása nephelometriával történt, 50 U/l feletti értéket tekintettük pozitívnak. Az anti-CCP antitestek kimutatására ELISA módszert használtunk, a gyártó utasítása szerint (ImmunoScan CCPlus, Euro-Diagnostica, AB, Malmö, Svédország). 25 U/ml feletti anti-CCP szérumkoncentrációt vettük pozitívnak.

Statisztikai analízis

Nem hierarchikus K-közép klaszterelemzést (Stata Package, Stata Corp, 2007, Stata Statistical software: Release 10. College Station TX: Stata Corp LP) végeztünk az MCTD-n belül a hasonló klinikai tünetekkel és autoantitestekkel rendelkező betegcsoportok elkülönítésére. A klasszifikációs kritériumnak megfelelően minden beteg széruma U1-RNP elleni antitestet tartalmazott. A klaszterelemzéshez az MCTD-re karakterisztikus tüneteket és antitesteket használtuk: Raynaud jelenség, PAH, myositis, ILB, erozív arthritis, anti-CL, AECA és anti-CCP antitestek.

A betegek 3 klaszterbe sorolása különböző tünetekkel és antitestekkel rendelkező alcsoportokat eredményezett. A 3 alcsoport összehasonlítására folytonos változók esetén egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA), míg diszkrét változók esetén konvencionális khi-négyszet próbát alkalmaztunk. Szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb P értéket tekintettük.

Eredmények

A klaszter analízissel a vizsgált 201 MCTD-s beteg 3 alcsoportra osztható a megadott paraméterek alapján. Az MCTD klasszifikációs kritériumának megfelelően minden

	1-es csoport N = 77 (%)	2-es csoport N = 79 (%)	3-as csoport N = 45 (%)	Összes beteg N = 201	p
Klinikai tünetek					
Polyarthrititis erózió nélkül	74 (93,5)	71 (89,8)	2 (4,4) ^x	147 (73,1)	<0,001
Polyarthrititis erózióval	2 (2,5)	1 (12,6)	42 (93,3) ^x	45 (22,3)	<0,001
Kézhat-, ujjduzzanat	67 (87,0) ^x	55 (69,6)	34 (75,5)	156 (77,6)	0,0313
Raynaud jelenség	71 (92,2) ^x	53 (67,0)	34 (75,5)	158 (78,6)	<0,001
PAH	43 (55,8) ^x	4 (5,0)	1 (2,2)	48 (23,8)	<0,001
Myositis	28 (36,3)	61 (77,2) ^x	11 (24,4)	100 (49,7)	<0,001
ILB	17 (22,0)	78 (98,7) ^x	15 (33,3)	110 (54,7)	<0,001
Sclerodactylia	41 (53,2)	32 (40,5)	38 (84,4) ^x	111 (55,2)	0,01
Nyelőcső motilitászavar	42 (54,5)	71 (89,8) ^x	26 (57,7)	139 (69,1)	<0,001
Secunder APS	39 (50,6) ^x	17 (21,5)	9 (20,0)	65 (32,3)	<0,001
Fotoszenzitivitás	19 (24,6)	8 (10,1)	19 (42,2) ^x	46 (22,8)	0,01
Livedo reticularis	19 (24,6) ^x	7 (8,8)	4 (8,8)	30 (14,9)	<0,001
Autoantitestek					
Anti-CL IgG/IgM	56 (72,7) ^x	19 (24,0)	15 (33,3)	90 (44,7)	0,0131
E-AT	45 (58,4) ^x	8 (10,1)	5 (11,1)	58 (28,9)	<0,001
IgM RF	21 (27,2)	22 (28,5)	22 (48,5) ^x	65 (32,3)	0,0265
Anti-CCP	4 (5,2)	2 (2,5)	31 (68,8) ^x	65 (32,3)	<0,001
Meghalt betegek	11 (14,2) ^x	2 (2,5)	3 (6,6)	16 (7,9)	0,0216

Rövidítések: PAH = pulmonalis artériás hipertensio; ILB = interstitialis légzőszervi betegség; APS = antifoszfolipid szindróma; E-AT = endothel sejt elleni antitest; Anti-CCP = ciklikus citrullinált peptid ellen termelődött antitest; Anti-CL = anti-cardiolipin antitest
^x = az értékek szignifikánsan eltérnek a két másik csoporttól

1. táblázat

Az MCTD-s betegekben a klinikai tünetek és autoantitestek összehasonlítása klaszter analízissel

beteg szérumában a kórleflyás során U1-RNP ellen termelődött autoantitest volt jelen. Az 1-es csoportba 77 beteg, a 2-es csoportba 79 beteg, míg a 3-as csoportba 45 beteg került.

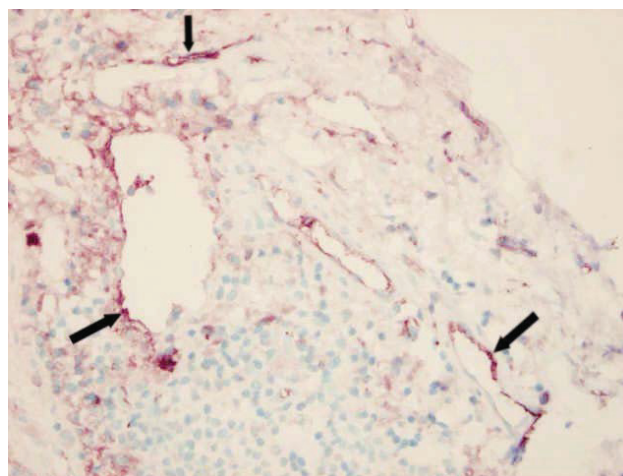
Az MCTD-s betegek életkora a vizsgálatkor átlagosan 52,9±12,4 év volt (31-88 év között). Az 1-es csoportba tartozó betegek életkora a felméréskor szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a 2-es és a 3-as csoportba sorolható betegeké (1-es csoport: 50,8±12,7; 2-es csoport: 55,1±9,7; 3-as csoport: 56,1±14,7 év; p < 0,001). Az MCTD fennállásának ideje átlagosan 12,5±7,2 év volt (1-30 év között), és a 3 csoportban a betegség fennállása között nem találtunk szignifikáns különbséget.

Az 1-es csoportban a tünetek közül a vaszkuláris eltérések álltak előtérben (1. táblázat). A PAH (55,8%; p < 0,001), Raynaud jelenség (92,2%; p < 0,001), a bőrtünetek közül a livedo reticularis (24,6%, p < 0,001) előfordulása szignifikánsan magasabb volt az 1-es csoportban, mint a 2-es vagy a 3-as csoportban. Az 1-es alcsoportba tartozó betegekben szoros összefüggést találtunk a PAH és az E-AT (p < 0,001, OD: 24,618; 5,206-116,42), valamint a PAH és az anti-CL antitestek jelenléte között (p < 0,001, OD: 12,0; 3,823-37,669). Az 1-es csoport betegeiben gyakoribb volt a secunder antifoszfolipid szindróma (APS), mint a 2-es és a 3-as csoportban (50,6%, p < 0,001).

A 2-es csoportban az ILB (98,7%; p < 0,001), myositis (77,2%; p < 0,001), és nyelőcső motilitás zavar (89,8%;

p < 0,001) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a másik két csoporthoz képest. A tüdőbiopsziás minta immunhisztokémiai elemzése IgM típusú immunglobulin depozíciót mutatott az alveoláris epithel sejtekben (1. ábra).

A 3-as csoportban a 45 betegből 42 esetben (93,3%) radiológiailag igazolt eróziív arthritis alakult ki. Az eróziív arthritises betegek 84%-ának a széruma az U1-RNP autoantitest mellett anti-CCP antitestet is tartalmazott. Az ízületi eróziók döntően a csukló, valamint a kéz interphalangeális



1. ábra

Interstitialis légzőszervi betegség MCTD-ben: IgM depozitum az alveoláris epithel sejtekben

és metacarpalis ízületeiben alakultak ki, ritkábban a lábón és a nagyízületekben. Az évente követett, radiológiailag kimutatható erozív arthritis az MCTD fennállásának 5-10. éve után jelentkezett. A 3-as csoportba tartozó anti-U1-RNP és anti-CCP pozitív betegekben az arthritis mellett gyakoribb volt a sclerodactylia, mint az 1-es és a 2-es csoportban.

Az 1-es és a 2-es csoport betegei cyclophosphamidot, azathioprint vagy cyclosporint, míg a 3-as csoport betegei methotrexát kezelést kaptak. A 3-as csoportban a methotrexát mellett a TNF-alfa MAB kezelés volt a leghatásosabb kombináció arra, hogy a synovitist csökkentse.

Az átlagosan 12,5 éves követés során 16 beteg halt meg, közülük 8 esetben, vagyis a betegek felében PAH volt a halál oka.

Megbeszélés

Az MCTD diagnózisának alapja és a kórkép sajátos jellemzője a nukleáris U1-RNP ellen termelődött autoantitestek jelenléte, ezért Smolen és munkacsoportja javasolta, hogy az MCTD-t anti-U1-RNP szindrómának nevezzék el (20). Felvetették annak a lehetőségét is, hogy az anti-U1-RNP pozitív MCTD-s betegeknek eltérő fenotípusa lehet, attól függően, hogy az anti-U1-RNP antitest milyen pathomechanizmussal károsítja a szöveteket, illetve az anti-RNP mellett milyen egyéb autoantitestek vannak jelen a betegek szérumában.

A vaszkuláris károsodásért citotoxikus, antitest dependens mechanizmusok a felelősek. Az U1-RNP autoantitest mellett az endothel sejtek aktiváló E-AT és az anti-CL antitestek jelenléte ebben a csoportban a leggyakoribb, míg a myositisben és az interstitialis pulmonalis gyulladásban az immunkomplexek patogén szerepét igazolták, amit saját eredményeink is alátámasztanak (22). Az erozív arthritis kialakulásának háttere az észlelt jelenségek leírásakor még bizonytalan volt.

MCTD-ben, hasonlóan a többi szisztémás autoimmun kórképhez, a marker autoantitestek mellett más típusú patogén autoantitestek, mint az anti-riboszomális protein SLE-ben, vagy a szisztémás sclerosisban az anti-RNS polimeráz III, az U3-RNP/fibrillarín módosítani képesek a tünettant és a kórlefolyást.

Az általunk klaszter analízissel feldolgozott 201 MCTD-s betegből az 1-es csoportba került betegek szérumában az esetek többségében az anti-U1-RNP mellett az anti-CL és az E-AT is jelen volt, és a szervi eltérések közül a PAH és a thrombotikus események előfordulása gyakoribb volt, mint a másik két alcsoportban. Több munkacsoport megfigyeléseihez hasonlóan a saját betegeinkben is a PAH szoros összefüggést mutatott az E-AT és anti-CL antitestek kimutathatóságával (5,10).

Anti-CL antitestek jelenlétében secunder antifoszfolipid szindrómával (APS) járó, fatálisan végződő eseteket is közöltek az irodalomban (7, 23, 24, 25). Az általunk feldolgozott 201 MCTD-s betegből 65 esetben észleltük secunder APS társulását.

Korábbi munkánkban 179 MCTD-s betegből 25 betegben diagnosztizáltunk PAH-ot (26). Az endothel sejt elleni

antitestek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a PAH-val kísért MCTD-s betegekben, mint a PAH nélküli MCTD-s csoportban. A PAH-val társult MCTD-s betegek túlélése lényegesen rövidebb volt, mint a PAH nélküli MCTD-s betegeké.

Az 1-es csoporton belül a vaszkulátúra károsodásában eltérő patomechanizmusok állhatnak. A Raynaud jelenség, a kapilláris károsodás, pusztulás háttérben citotoxikus mechanizmus állhat, míg az obliteratív vasculopathiával járó PAH létrejöttében az endothel sejt aktivációnak, a sérült endothel sejtől felszabaduló mediátoroknak, endothelinnek lehet szerepe.

A 2-es csoport betegekben a myositis, ILB és nyelőcső motilitási zavar gyakoribb volt a másik két csoporthoz képest. Az ILB az egyik leggyakoribb légzőszervi szövődmény MCTD-ben, az irodalmi adatok alapján előfordulása 40-85%, saját betegeinkben 66,6%-ban észleltük (3,16,27). A légzőszervi károsodással jellemzett MCTD-s betegekben a kórosan magas immunkomplex szint, és az alveoláris epithel sejtekben kimutatott IgM és C3 komplement depozíció alapján úgy véljük, hogy az immunkomplex-mediálta alveoláris károsodás okozhatja az ILB kialakulását MCTD-ben.

A 3-as csoportba tartozó 45 betegből 37 esetben az anti-U1-RNP antitest mellett anti-CCP antitestet is kimutattunk, és úgy véljük, hogy az erozív arthritis kialakulásában az anti-CCP antitesteknek is szerepe lehet. Meglepő volt, hogy az erózióval járó synovitis az MCTD 5-10 éves fennállása után alakult ki, míg a betegség kezdetén nem volt jelen.

Az MCTD-s betegek hosszú távú követéses vizsgálatai is alátámasztják, hogy a kórlefolyás során a betegek 30%-ában erozív arthritis jelentkezhet (18, 19, 28).

Az anti-U1-RNP antitest karakterisztikus MCTD-re, és meghatározza a betegség tüneteit, ugyanakkor az E-AT, az anti-CL és anti-CCP antitestek árnyalhatják az MCTD klinikai megjelenését.

Az MCTD-s betegek kezelése a szervi tünetektől és a betegség aktivitásától függ. Az 1-es csoportban a PAH jelentkezésekor pulzus kortikoszteroid kezelést és immunoszuppresszív szerek kombinációját kellett alkalmazni. Az antifoszfolipid szindrómával társult esetekben prostacyclin készítmények, endothelin receptor blokkoló szerek mellett thrombocyta aggregációt gátló kezelés és alacsony molekulásúlyú heparin adására volt szükség (29). A 2-es csoportban a kortikoszteroid és cyclophosphamid, míg a 3-as csoportban a methotrexát és TNF-alfa gátlók bizonyultak a leghatékonyabbnak az aktív arthritisre (30).

Összegezve eredményeinket, MCTD-ben az autoantitestek kimutatásának rendkívül nagy jelentősége van, mivel jelenlétük jórészt meghatározza a szervi eltérések típusát és a választandó terápiát.

IRODALOM

1. Sharp G. C. et al.: Mixed connective tissue disease- an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Is J Med (1972) 52, 148-59.

2. *Maldonado M. E. et al.*: Clinical and Immunologic Manifestations of Mixed Connective Tissue Disease in a Miami Population Compared to a Midwestern US Caucasian Population. *J Rheumatol* (2008) *35*, 1-9.
3. *Sullivan W. D. et al.*: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* (1984) *63*, 92-107.
4. *Singsen B. H. et al.*: A histologic evaluation of mixed connective tissue disease in childhood. *Am J Med.* (1980) *68*(5), 710-7.
5. *Burd M. A. et al.*: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* (1999) *42*, 899-909.
6. *Peterson I. et al.*: The use of immunoblotting and immunoprecipitation of (U) small nuclear ribonucleoprotein in the analysis of sera of patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus: a cross-sectional, longitudinal study. *Arthritis Rheum* (1986) *29*, 986-96.
7. *Greidinger E. L., Hoffman R. W.*: Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am* (2005) *31*, 437-450.
8. *Alpert M. A. et al.*: Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation.* (1983) *68*, 1182-93.
9. *Sasaki N. et al.*: A possible role of anti-endothelial cell antibody in the sera of MCTD patients on pulmonary vascular damage relating to pulmonary hypertension. *Ryumachi* (2002) *42*, 885-94.
10. *Nishimaki T. et al.*: Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. *J Rheumatol* (1999) *26*, 2357-62.
11. *Bodolay E. et al.*: Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. *Clin Exp Rheumatol* (2004) *22*, 409-15.
12. *Prakash UBS, Luthra H. S., Divertie M. B.*: Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* (1985) *60*, 813-21.
13. *Végh J. et al.*: Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Immunol* (2006) *64*, 69-76.
14. *Smolen J. S., Steiner G.*: Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum* (1998) *41*, 768-77.
15. *Venables P. J. W.*: Mixed connective tissue disease. *Lupus* (2006) *15*, 132-137.
16. *Bodolay E. et al.*: Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatol* (2005) *44*, 656-61.
17. *Ramos-Niembro F., Alarcon-Segovia D., Hernandez-Ortiz J.*: Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* (1979) *22*, 43-51.
18. *Piirainen H. I.*: Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies: a 10-year follow-up. *Br J Rheumatol* (1990) *29*, 345-8.
19. *Takasaki Y. et al.*: Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients in mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol* (2004) *14*, 367-75.
20. *Aringer M., Smolen J. S.*: Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* (2007) *21*, 1037-49.
21. *Alarcon-Segovia D., Villarreal M.*: Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science (1987) 33-40.
22. *Hall S., Hanrahan P.*: Muscle involvement in mixed connective tissue disease. *Rheumatic Disease of Clinics North America.* (2005) *31*, 509-517.
23. *Komatireddy G. R. et al.*: Antiphospholipid antibodies among anti-U1-70 kDa autoantibody positive patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* (1997) *24*, 319-22.
24. *Zuber M. et al.*: A patient with mixed collagen disease, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome. *Med Klin* (1998) *93*, 34-8.
25. *Gluck T. et al.*: Fatal sinus vein thrombosis in a patient with mixed connective tissue disease and secondary antiphospholipid syndrome. *Med Klin* (2001) *96*, 361-4.
26. *Végh J. et al.*: Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: successful treatment with Iloprost. *Rheumatol Int.* (2006) *26*(3), 264-9.
27. *Kozuka T. et al.*: Pulmonary Involvement in Mixed Connective Tissue Disease. High-resolution CT findings in 41 Patients. *J Thor Imaging* (2001) *16*, 94-8.
28. *Udoff E. J. et al.*: Mixed connective tissue disease: the spectrum of radiographic manifestations. *Radiology* (1977) *124*, 613-8.
29. *Jais X. et al.*: Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* (2008) *58*, 521-531.
30. *Rozenbaum M. et al.*: Therapeutic vignette: old and new drugs in mixed connective tissue disease. *IMAI* (2008) *10*, 831-2.

Érkezett: 2010. X. 20.

Közlésre elfogadva: 2011. III. 28.

Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány 2010. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, diagnosztizálás megszervezése, laboratóriumi háttér kiépítése
- orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel, valamint az érintettek és családtagjaik bevonásával a betegség súlyos szövődményeinek megelőzése
- a betegek érdekeinek képviselése

2010. évi eredmény

(adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele: 377

Összes közhasznú tevékenység ráfordításai: 312

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma

Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani- és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Prof. Dr. Kárpáti Sarolta, egyetemi tanár)

Az inhalatív atopy patch teszt szerepe az atópiás dermatitis diagnózisában

The role of inhalative atopy patch test in the diagnosis of atopic dermatitis

PÓNYAI GYÖRGYI DR., MÁTÉ BORBÁLA, NÉMETH ILONA,
KÁRPÁTI SAROLTA DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Háttér: A növekvő prevalenciájú atópiás dermatitis (AD) felnőttkori formájában az aeroallergének ismert és gyakori provokációs faktorok. Bőrtüneteket kiváltó szerepük az atopy patch teszt (APT) segítségével vizsgálható.

Célkitűzés: Az aeroallergén szenzibilizáció arányának, a jellemző allergének, valamint azok relevanciájának felmérése egy 37 fős (28 nő, 9 férfi) felnőtt AD betegcsoporton, az intrinsic és extrinsic AD betegcsoportok jellegzetességeit kiemelve.

Módszer: A szenzibilizáció felmérése inhalatív APT, valamint Prick teszt segítségével történt, szérum össz. IgE és specifikus IgE vizsgálatokkal kiegészítve.

Eredmények: A betegek közül 9 került az intrinsic, 28 az extrinsic csoportba. Atopy patch teszttel késői pozitívítás 35%-ban volt igazolható. A vizsgált összes betegre vonatkoztatva a háziporátka szenzibilizáció 18,9%-os, a pollen szenzibilizáció 24,3%-os, a macskaepithel 8,1%-os, a kutyaepithel 13,5%-os volt. Legnagyobb arányban a porátka pozitívítások bizonyultak relevánsnak (57%). Az extrinsic csoportban a betegek 14%-a porátka, 17,8%-uk pollen, 10,7%-uk macska illetve kutyaepithelre adott reakciót APT-ben. Extrinsic AD-ben a pozitív APT reakciók 46%-ában volt igazolható korreláció az APT és a specifikus IgE eredmények és /vagy Prick tesztek között.

Konklúzió: Felnőtt AD populációban az aeroallergén szenzibilizáció jelentős. A tesztelt aeroallergének száma (10) a korábbi közleményekhez képest kiemelkedően magas. Az aeroallergének vizsgálatára használt teszt felnőtt AD betegeknek a rutin diagnosztika hasznos és informatív vizsgálati módszere.

Kulcsszavak:
felnőttkori atópiás dermatitis -
aeroallergének - atopy patch test - kutya
epithel - macska epithel

SUMMARY

Background: The increasing number of adult atopic dermatitis (AD) cases observed in the last years has turned the attention to ascertaining factors eliciting skin symptoms. Of these, great importance is attached to aeroallergens (AA), but there are only a few investigations focusing on adult AD population.

Aim of the study: was to study the sensitivity rate, the common and relevant AA of adult AD patients divided into intrinsic and extrinsic groups.

Methods: A total number of 37 adult AD cases (28 women and 9 men) over 18 years were included in the study. AA were examined with Atopy Patch Test (APT) which were supplemented by Prick tests and in vitro allergy tests.

Results: We detected AA hypersensitivity in 35% of the patients. Most common AA were pollens (24,3%), the ratio of hypersensitivity to house dust mites was 18,9%, to dog epithel 13,5% and to cat epithel 8,1%. Most common relevant allergens were house dust mites (57%).

9 AD patients were classified into the intrinsic, 28 into the extrinsic group. In extrinsic AD 14% of the patients were sensitized to house dust mite, 17,8% to pollens and 10,7% to cat and dog epithel. Multiplex positivity by APT, specific IgE tests and/or Prick tests was shown in 46% of all positive reactions in EAD group.

Conclusion: Contact sensitization to aeroallergens is remarkable in adult AD. The number of the tested aeroallergens (10) is high compared to previous reports.

Key words:
adulthood atopic dermatitis - aeroallergens -
atopy patch test - dog epithelium -
cat epithelium

Az atópiás dermatitis fő jegyei a súlyos bőrvizketés, a krónikus, visszatérő lefolyás, az ekzémás bőrtünetek jellegzetes lokalizációja, valamint a gyakori egyéni

vagy családi atópiás anamnézis. Az intrinsic típusú atópiás dermatitist a jóval gyakoribb extrinsic formától elkülönböztíti a normál tartományban lévő szérum össz. IgE

(100IU/ml alatt), valamint az, hogy a betegnél hiányoznak a specifikus IgE pozitívítások, a környezeti allergénekre adott azonnali típusú bőrreakciók és bőrtüneteikhez rhinitis, conjunctivitis, vagy asthma bronchiale nem társul. Az AD felnőttkori formájának prevalenciája átlagosan 1-3%, de akár 10% is lehet. Az öröklött, fogékonyságot felelős gének mellett a kórkép kialakulásában a környezeti tényezők, a fertőzések, a bőr barrier funkciójának káros eltérései és a sajátos immunválasz a meghatározó. Felnőtteknél az aeroallergének (pollenek, poratkák és az állati epithelek) bőrtüneteket provokáló szerepe kiemelkedő (1, 2).

Anyag, módszer

Szerzők a SE Bőr-Nemikórtani- és Bőronkológiai Klinika *Atópia Ambulanciáján* gondozott 37, 18 éven felüli AD betegnél vizsgálták az aeroallergének szerepét. Az AD diagnózisának felállítása a Hanifin-Rajka kritériumok szerint történt (3, 4, 5, 6). Az aeroallergén szenzibilizáció felmérését inhalatív atopy patch teszt (*Stallergenes France*, Prick teszt (*Alk Abello Spain*)) (4. és 5. táblázat) segítségével végeztük, melyeket szérum össz. IgE (ELISA) és specifikus IgE (CLA-MAST) vizsgálatokkal egészítettünk ki.

A tesztelésre a betegek tünetmentes állapotában került sor. A teszt okklúziós ideje 48 óra volt. A tesztek értékelése 20 és 40 percen, 48, 72, 96 órában történt, a teszt eredményeket a 7. napig követtük (D1-D7).

A 37 beteg közül 28 nő (76%) és 9 férfi (24%), a legfiatalabb beteg 18, a legidősebb 43 éves volt. A nők között az átlagéletkor 26,6 év, férfiak esetében 27,6 év, míg a teljes mintára nézve 26,8 év volt.

Eredmények

Atopy patch tesztel korai választ nem észleltünk. Késői pozitívítást a vizsgált 37-ből 13 betegnél (35%) találtunk. A nők 32%-a, a férfiak 44%-a volt szenzibilizált aeroallergénre. A vizsgált összes betegre vonatkoztatva a házi poratka szenzibilizáció 18,9%-os, a pollen szenzibilizáció 24,3%-os, a macska epithel 8,1%-os, a kutya epithel 13,5%-os volt.

A kimutatott allergén relevanciája a bőrtünetek lokalizációja valamint az anamnézis alapján a 7 poratka- pozitív beteg közül 4-nél, a 9 pollen- pozitív beteg közül 1-nél, a macska epithel- pozitívak közül 3-ból 1-nél, az 5 kutya epithel- pozitív beteg közül 2-nél volt igazolható, illetve valószínűsíthető.

Az intrinsic csoport adatai

Az intrinsic és az extrinsic betegek aránya 9:28. Az intrinsic csoportba 6 nő- és 3 férfibeteg tartozott. Átlagélet-

azonosító	nem	APT	Prick teszt	bőrtünetek lokalizációja
P1	nő	Df. D4 ++ A. D4 ++	negatív	arc
P2	nő	negatív	negatív	végtagokon
P3	férfi	C. D3-4 ++, Dac. D3-4 ++, ++ B. D3-4 +++, Phl. D3-4	negatív	
P4	nő	negatív	negatív	
P5	nő	Dp., Df., C., Dac., Phle., B., Phl. D3-4 ++; 5GX D4 +++	negatív	
P6	férfi	Df., A., B. D3-4 +++, Phl. D4 ++	negatív	
P7	nő	negatív	negatív	kézfej, nyak
P8	nő	negatív	negatív	
P9	férfi	negatív	negatív	periorális

1. táblázat

Intrinsic csoport

koruk 28 év volt. Az APT tesztben négy, az intrinsic csoportba tartozó betegnél (P1,3,5,6) észleltünk késői pozitívítást. Házi poratkára 3, fekete ürömrre 2, kutya epithelre 2, nyírfára és útifűre 3-3, csomós ebírrre 2 páciensnél jelentek meg reakciók 72, illetve 96 órában. A poratka szenzibilizációt egy betegnél (P1) klinikailag relevánsnak tartjuk, a beteg kifejezett bőrtünetekkel rendelkezett az arcon, illetve a szemhéjakon (*1. táblázat*).

Az extrinsic csoport adatai

Az extrinsic csoportba 28 beteg, 22 nő és 6 férfi került. A vizsgálat idején átlagéletkoruk 26,4 év volt. Az extrinsic csoport tagjainak bőrtünetei jellemzően az arca, szemhéjra, periorális régióra, kezekre és a hajlatokra lokalizálódtak. A végtagok (karok, lábszár, combok), illetve a törzs ritkábban voltak tünetesek. A szérum össz. IgE 10 betegnél a normál tartományt meghaladta, 18-nál a normál tartományban volt, de utóbbi esetekben specifikus IgE pozitívítást mutattunk ki, illetve rhinitis és vagy asthma bronchiale szerepelt a beteg anamnézisében.

Atopy patch tesztel az extrinsic csoportban korai választ nem észleltünk. Késői pozitívítást 9 betegnél találtunk, többszörös szenzibilizációt 5 betegnél észleltünk. Egy aeroallergénre 4, két allergénre 3, hatra és nyolcra 1-1 beteg volt szenzibilizált. Az extrinsic csoportba tartozó nők közül heten, a férfiak közül ketten voltak aeroallergén szenzibilizáltak (*2. és 3. táblázat*).

Poratka

Dermatophagoides pteronyssinus és vagy *Dermatophagoides farinae* pozitívítást 4 betegnél észleltünk. A 4-ből egy beteg anamnézisében szerepelt, hogy poros helyen romlanak bőrtüneteik, 3-an rendelkeztek arcon és vagy szemhéjon bőrtünetekkel, mely lokalizációk gyakran házi poratka-asszociáltak. A házi poratka-pozitív betegek 75%-ánál valószínűsíthető az allergén relevanciája, csak egy olyan volt (P32), akinél sem a bőrtünetek lokalizációja sem az anamnézis nem igazolta azt.

azonosító	nem	APT	Prick	bőrtünetek lokalizációja	anamnesztikus adatok
P10	nő	negatív	Dp., Fd., Cf., Pp., Av., 5G		rhinitis, asthma bronchiale
P11	nő	Phle. D4 ++	Dp., Df.		Quincke-ödéma, ekzema, urticaria
P12	férfi	negatív	Dp., Df., Pp., 5G		
P13	férfi	negatív	5G		rhinitis
P14	nő	negatív	Dp., Fd., Pp., Pl., 5G		
P15	nő	Dp., Df. D3 +++++, D4 +++	Dp., Df., Fd., Cf., Pp., 5G	arc, szemhéj	
P16	nő	negatív	negatív	testszerte	dyshydrosis
P17	nő	Df. D2-4 +++	Dp., Df., Fd., Cf., Pp., 5G	arc	rhinitis, poros helyen romlik
P18	nő	C. D3-4 ++	Df., Cf., Pp., 5G	kezek, bal lábfej	rhinitis, kutya érintése után bőrtünetek
P19	férfi	negatív	Dp., Df., Av.	arc, nyak	
P20	nő	negatív	Pp., Av., Bp., 5G		rhinitis
P21	nő	F. D2 ++, D3-4 +++, C. D2-4 +++	Fd., Cf.	arc, szemhéj, periorálisan, nyak	laktóz intolerancia, gluténmentes diéta
P22	nő	negatív	Dp., Df., Fd., Pp., Av., 5G		rhinitis, asthma bronchiale
P23	nő	negatív	negatív		
P24	férfi	negatív	Pp., 5G	scrotum	pollen szenzibilizáció, rhinitis
P25	nő	negatív	Dp., Df.	felkar, lábszár, testszerte	
P26	férfi	B. D3-4 ++	Av.	periorbitális, könyökhajlat	tünetek pollenszezonban, macska expozíció, izzadás és textíliák provokálják a tüneteket
P27	nő	negatív	Av., Cs., 5G	periorbitális, ajak	rhinitis
P28	nő	negatív	Df., Fd., 5G		
P29	férfi	Dp., A., B. D2-4 +++, Df. D2 ++, D3-4 +++, Cs., F. D2 ++, D3-4 +++, Phle. D2-4 ++	Fd., Pp., Av., 5G	arc, hajlatok	rhinitis, conjunctivitis, macska érintése után bőrtünetek
P30	nő	negatív	negatív		
P31	nő	negatív	negatív		
P32	nő	Dp., Df., F. D3-4 +++, C., Dac. D4 +++, B. D2-4 +++, Phl., 5GX D2-4 ++	negatív	kezek, fenék	rhinitis, kutya érintése után bőrtünetek
P33	nő	negatív	Df.		
P34	nő	A. D3-4 ++, Phle. D4 ++	Df., Dp., Fd., Dac., Pp., Bp., 5G	testszerte	2 éve periorbitális dermatitis és conjunctivitis
P35	nő	negatív	Bp.		rhinitis
P36	nő	negatív	Bp.	periorális, kézfej	élelmiszer allergia
P37	nő	negatív	Av.	arc, szemhéj, periorális, nyak, könyökhajlat, kézfej	

2. táblázat
Extrinsic csoport

Pollen

Öt betegnél észleltünk egy vagy több pollenre pozitívítást az APT-ben az extrinsic csoportban. Összesen 11 pollen APT pozitívítást mutattunk ki. Egy betegnél pollen pozitívítást (P26 - nyírfa) mellett a bőrtünetek pollenszezonban romlottak. Kimutatott pollen-allergén relevanciája a reakciók 9%-ánál valószínűsíthető.

Állati epithelek

Három személynél észleltünk macska epithel-pozitívítást, egy beteg macskával való kontaktus után kéztünetei romlását észlelte (P29). Három betegnél észleltünk APT-ben kutya epithel pozitívítást, két esetben (P18,32) az állat-kontaktus után a beteg rendszeresen észlelte kéz és arci tüneteinek fellobbanását.

allergén	pozitív betegek aránya (összes extrinsic beteg)	pozitív betegek aránya (pozitivitást adó extrinsic betegek)	relevancia
Dermatophagoides pter./far.	14% (4/28)	44% (4/9)	3 eset: anamnézis ésvagy arc/szemháj/kéz tünet
pollen	17,8% (5/28)	55% (5/9)	1 esetben pollenszezonban bőrtünet fellángolás
macska epithel	10,7% (3/28)	33% (3/9)	1 esetben macska-kontaktus: bőrtünet romlás
kutya epithel	10,7% (3/28)	33% (3/9)	2 esetben kutya-kontaktus: bőrtünet romlás

3. táblázat

Aeroallergén atopy patch test pozitívítások az extrinsic csoportban

Latin név (rövidítés)	Magyar név	koncentráció
1. Dermatophagoides pteronyssinus (Dp.)	háziporátka	200 IR/g
2. Dermatophagoides farinae (Df.)	háziporátka	200 IR/g
3. Felis (F.)	macskaepithel	200 IR/g
4. Canis (C.)	kutyaepithel	200 IR/g
5. Dactylis (Dac.)	csomós ebír	200 IR/g
6. Phleum (Phle.)	réti komócsin	200 IR/g
7. Artemisia (A.)	fekete üröm	200 IR/g
8. Phlantaginaceae (Phl.)	útifű	500 IC/g
9. Betula (B.)	nyír	200 IR/g
10. 5 Grass mix (Dactylis, Lolium, Anthoxanthum, Poa, Phleum) (5GX)	5 fű keverék	200 IR/g
11. negatív kontroll (petrolatum)	negatív kontroll	
12. pozitív kontroll (0,5% Na-dodecylsulphate ad aquae destill.)	pozitív kontroll	

4. táblázat

Atopy patch test (Stallergenes France)

Latin név (rövidítés)	Magyar név
1. Dermatophagoides pteronyssinus (Dp.)	háziporátka
2. Dermatophagoides farinae (Df.)	háziporátka
3. Felis domesticus (Fd.)	macska epithel
4. Canis familiaris (Cf.)	kutya epithel
5. Cupressus sempervirens (Cs.)	ciprus
6. Phleum pratense (Pp.)	réti komócsin
7. Artemisia vulgaris (Av.)	fekete üröm
8. Plantago lanceolata (Pl.)	útifű
9. Betula pubescens (Bp.)	nyír
10. Pollens V. (5G) - Dactylis glomerata, Lolium perenne, Phleum perenne, Phleum pratense, Poa pratensis)	5 fűkeverék
11. negatív kontroll (glicerol, NaCl, Na diszódiumsulfát)	negatív kontroll
12. pozitív kontroll (hisztamin 10 mg/ml)	pozitív kontroll

5. táblázat

Prick-teszt (Alk-Abello Spain)

Korreláció az APT, valamint a Prick és/vagy specifikus IgE eredmények között

Az extrinsic betegcsoportban 7 betegnél észleltünk korrelációt valamely aeroallergénre az APT a specifikus IgE eredmények ésvagy Prick tesztek között (P15, P17, P18, P21, P29, P32, P34). Az összes pozitív APT reakció (24) közül 11-nél találtunk korrelációt az APT a specifikus IgE eredmények ésvagy Prick tesztek között (46%). A háziporátka 2 betegnél volt pozitív az APT mellett specifikus IgE-ben és Prick tesztben egyaránt (P15, P17). Mindkét betegnél észleltünk arci, illetve szemháj tüneteket. A macska epithel esetében a 3 APT pozitívításhoz 2 esetben (P21, P29) társult specifikus IgE és Prick teszt pozitívítás. A polleneknél 4 APT pozitívításhoz társult specifikus IgE ésvagy Prick teszt pozitívítás. A kutya epithel 2 betegnél volt pozitív az APT mellett specifikus IgE-ben és Prick tesztben egyaránt (P18, P21).

Megbeszélés

Az atópiás dermatitis klinikailag jól definiálható, gyulladásos, krónikus-intermittálóan zajló, genetikailag prediszponált, különféle környezeti faktorok által provokált viszkető dermatosis, mely elsősorban gyermekkori betegségnek számít. Az AD felnőttkori formája csak az utóbbi 10 évben került az érdeklődés középpontjába (7-9).

Az aeroallergének (háziporatkák, pollenek, állati epithel) által kiváltott, IgE-mediált kontakt reakció fontos patogenetikai tényező AD-ben. Ismert klinikai tapasztalat, hogy az AD bőrtüneteit aeroallergen-expozíció (háziporátka, állati epithel, pollen) kiválthatja, illetve fokozhatja. Atópiás betegek egy alcsoportja környezeti aeroallergén expozíció után pozitív bőrreakcióval válaszol. Az aeroallergének, melyek típusosan I. típusú reakciót indukálnak és következményes IgE termelődést váltanak ki, a késői, ekzematosus reakciók kialakulásában is fontosak (10-13).

Az atopy pach teszt (APT), mint a fenti reakció modellje során IgE közvetítette reakciókat kiváltó allergénekkal végzünk epicutan tesztelést. Az APT reakció IgE mediált, proinflammatorikus cytokinek és allergén specifikus T sejt klónok indukciójával kísért. AD betegekben az akut bőrtünetekben Th2 típusú, IL-4-et, IL-5-öt termelő sejtek dominálnak, a korai APT reakció 24 óráig szintén emelkedett IL-4, IL-5, illetve IL13 produkcióval, Th2 infiltrációval jellemezhető. A késői bőrreakciókban azonban (hasonlóan a AD krónikus lézióhoz) a lymphocyták többsége Th1 cytokin profillal rendelkezik, IFN γ -t termel. A késői APT reakció kialakulását az eredeti Th2 cytokin profilról a Th1 irányába történő átkapcsolás előzi meg, a folyamatot emelkedő IFN γ termelés kíséri. A Th1 szekréción profil egyben a krónikus AD lézióknak is sajátja (11, 13, 14-18).

Atópiás betegek nagy részében (66-88%) észleltünk specifikus IgE pozitívítást, vagy Prick teszt pozitívítást valamely aeroallergénre. Az APT eredményei, az anamnézis, a klinikai kép és egyéb vizsgálatok (Prick teszt, specifikus IgE, össz. IgE) egybevetése alapján megítélhető egy allergen ekzematás tüneteket kiváltó hatásának relevanciája (19-22).

Az APT-t hasonló módon végzik, mint a környezeti kontakt allergének vizsgálatát. A teszt idején az AD beteg bőrtüneteinek remisszióban kell lennie. A tesztet kontraindikáló kritériumok: antihisztamin, szteroid szedés, illetve lokális szteroid használat a vizsgálatot megelőző egy hétben, UV sugárzás a tesztet megelőző minimum 3 hétben, akut bőrtünetek. A lyophilizált allergént a tünetmentes, nem előkezelt hát bőrre kell felhelyezni. A vivőanyag vazelin, melyre nem, vagy csak a betegek nagyon kis százaléka alakul ki pozitív bőrreakció. A tesztet mindig negatív kontrollal együtt kell elvégezni, az allergén felhelyezés után 48 órás okklúzióban marad a bőrön. Leolvasás 48 órában, majd 72 órában javasolt (14, 23-25).

Az APT mellé javasolt párhuzamosan a Prick teszt és szérumspecifikus IgE vizsgálat elvégzése, valamint a részletes anamnézis felvétele. Bár egy adott allergénre mért specifikus IgE pozitivitás nem garantálja az APT pozitivitást, a legtöbb aeroallergénre korreláció mutatható ki a két teszt eredménye között. A tapasztalatok szerint atópiás populációban az APT-ban leggyakrabban a háziporatkák (39-45%) és a pollenek (15-32%) adnak pozitivitást, az állati epithelék jóval ritkábban (11, 15, 16, 19, 20, 22, 23, 26-28).

Az aeroallergén szenzibilizáció gyakoriságáról eddig közölt vizsgálatok döntő többsége vegyes életkorú AD populációkon készült, jelentős arányú gyermek-beteganyaggal. Célzottan felnőtt AD beteganyagon végzett vizsgálatokról igen kis számú közleményt publikáltak.

Samochocki és mtsai (19) egy vizsgálatukban 109 AD beteget teszteltek (63 nő, 46 férfi, 18-46 éves), akiknek 53,9%-a mutatott legalább egy pozitivitást az APT-ben, 80,7%-uk pedig a Prick tesztben. A *Dermatophagoides mixre* a betegek 45,8%-a, a nyírpollenre 31,2%, a fűpollenkeverékre 22%, és a macska epithelre 14,7% volt pozitív. Vizsgálataik szerint az atópiás légúti betegségek jelenléte nem befolyásolta az APT pozitivitását.

Darsow és mtsai (27) 253 felnőtt atópiás beteget teszteltek *Dermatophagoides pteronyssinus*, macskaepithel, fű-, nyír-, és fekete üröm pollen extractummal. *Dermatophagoidesre* a betegek 40%-a adott pozitiv reakciót. Az APT eredményei szignifikánsan korreláltak az anamnézissel, a Prick és specifikus IgE tesztekkel a háziporatká, macska epithel és fűpollen esetén.

Holm és mtsai (12), 81 atópiás dermatitisben szenvedő felnőttön végzett vizsgálatai során megállapította, hogy a háziporatká szenzibilizáció specifikus IgE-vel a betegek 56%-ban Prick tesztekkel 24%-ban, atopy patch teszttel pedig 47%-os volt.

Ingordo és mtsai (29) 95 extrinsic és 12 intrinsic felnőtt AD férfibeteget teszteltek *Dermatophagoides mix-el*. Az APT eredménye az extrinsic csoportban 47,4%-ban, az intrinsicben 66,6%-ban volt pozitív.

Kuljanac és mtsai (28) 20, 19-78 éves (átlagéletkor 46 év) felnőtt AD beteget teszteltek *Dermatophagoides pteronyssinus*-sal. A vizsgált betegek közül 6 fő adott pozitiv reakciót az allergénre APT-ben, ötnél a specifikus IgE és a Prick teszt is pozitív volt a háziporatkára. A 17 fős kontrollcsoportban (sem egyéni sem családi anamné-

zisben nincs atópia) senki sem adott pozitiv reakciót az APT-ben, de a Prick teszt és a specifikus IgE sem voltak pozitívak.

Samochocki adatai szerint 115 felnőtt AD beteg 45,2%-a adott pozitiv reakciót a háziporatkára, míg 32,2%-uk a nyírpollenre (30).

Az aeroallergének közül a levegőben szabadon szálló pollenek elkerülése a legproblémásabb a betegek számára. Szerencsés esetben az évnek csak egy rövid, meghatározott időszakára korlátozódnak a nehézségek. Japánban a populáció mintegy 10%-ánál alakulnak ki rhinitises tünetek a japán cédrus pollenjének hatására. A virágzás idején (januártól áprilisig) az AD betegek jelentős részénél fellángolnak a bőrtünetek (31). *Yokozeki és mtsai* (32) a Japán cédrus pollenjének AD tüneteket provokáló hatását vizsgálták. A vizsgálatukba bevont 74 beteg (40 nő, 34 férfi, átlagéletkor 23,5 év) közül 16-an figyelték meg a virágzási időszakban bőrtüneteik romlását. Közülük 11-en mutattak pozitivitást az APT-ben. A 19 AD-es, de bőrtünet-romlását a virágzás idején meg nem figyelő beteg közül 4-en, a csupán rhinitisben szenvedő öt betegből egy, és a 15 fős kontrollcsoportból egy volt pozitív az APT-ben (utóbbit a pollen-kivonat irritáló szerepe magyarázhatja). Minden atópiás beteg specifikus IgE-je pozitív volt a Japán cédrusra. A virágzás idején tünetes betegek mindegyike Prick tesztben is pozitív volt a Japán cédrusra, az ilyen anamnézissel nem rendelkező atópiásoknak pedig 86%-a. A vizsgálat eredménye szerint a Japán cédrus pollenje az AD tüneteinek fellángolásában kiemelt jelentőséggel bír, különösen azon betegeknél, akiknek a levegőnek kitett lokalizációban vannak bőrtünetei.

Az irodalom az aeroallergének közül célzottan leggyakrabban a háziporatká, legritkábban a pollenek szerepét vizsgálta az AD tüneteinek kiváltásában, fenntartásában. A pollenek bőrtüneteket kiváltó szerepe az eddig ismertnél valószínűleg jóval gyakoribb, bár ennek megítélése a beteg és a vizsgáló orvos számára is sokszor nagyon nehéz, mert a szél az apró szemcséket a növénytől, a virágzás helyéről nagy távolságokra is elhordhatja és így a pollen, mint provokáló tényező és a bőrtünetek közötti összefüggés nem feltétlenül egyértelmű.

Állati epithel szenzibilizációt elsősorban az állatorvosoknál, állatgondozóknál és laboratóriumi dolgozóknál, valamint a hobby-állat tartóknál lehet megfigyelni (33-35). *Susitaival* (35) vizsgálatai szerint kaliforniai állatorvosok körében leggyakoribb a kutya és a macska epithel szenzibilizáció. A macskák Feld1 allergénje azonban az állat távozása után is hosszabb ideig jelen van a lakótérben, így ilyen esetben nem várható azonnali javulás az állat eltávolítása után (31, 34, 36).

Jelen vizsgálat eredményei rávilágítanak az állati epithelék közül a kutya epithel fontosságára. Korábban a nemzetközi irodalomban csak munkacsoportunk közölte a kutya epithel szenzibilizáció előfordulását felnőtt atópiában (37). Jelen vizsgálatunkban a szenzibilizáció közel 14%-os gyakoriságot mutat. A kimutatott allergén relevanciája a kutya epithel- pozitívak 40%-ában volt igazolható.

Saját betegeinknél atopy patch teszttel korai választ nem észleltünk. Késői pozitívítást a vizsgált 37 beteg 35%-ánál találtunk. Ez az adat megfelel a célzottan felnőtt AD populációban (30%-53,9%) az irodalomban eddig közölt aeroallergén-szenzibilizáltsági értékeknek. A kapott adatok szerint a háziporátka szenzibilizáció alatta maradt az irodalomban felnőtt AD betegpopulációkon észlelt értékeknek (18,9% vs. 30-60%), a pollenszenzibilizáció (24,3%) megfelel a nemzetközi adatoknak (22-68%), a macska epithel szenzibilizáció is kisebb (8,1%), mint az irodalmi adatok (14,7-15,7%), a kutya epithel szenzibilizációra pedig a saját korábbi adatainkon kívül az irodalomban nem volt adat (12, 19, 20, 27, 29, 30, 32, 37).

Az irodalmi adatokkal összhangban betegeink 24%-a került az intrinsic, 76%-a az extrinsic csoportba (21, 38). Az intrinsic csoportban legnagyobb arányban porátka és utifű szenzibilizációt mutattunk ki, melyek közül porátka szenzibilizáció egy betegnél volt relevánsnak tekinthető. Az extrinsic csoportban legnagyobb arányban pollen szenzibilizációt igazoltunk APT-ben. A nők és a férfiak közel egyenlő arányban voltak APT-ben szenzibilizáltak (31,8-33%). Az extrinsic betegcsoportban a pozitív APT reakciók 46%-ában észleltünk korrelációt valamely aeroallergénre az APT valamint a specifikus IgE eredmények ésvagy Prick tesztek között.

Az eredmények alapján anyagunkban a leggyakoribb releváns aeroallergén a háziporátka volt. Az állati epitheliek közül a kutya epithel bizonyult gyakrabban pozitívnak illetve relevánsnak. A pollenek, mint bőrtüneteket provokáló aeroallergének sokszor csupán valószínűsíthetők. A szenzibilizáció relevanciája az esetek egy részében az anamnézis és a tünetek lokalizációja alapján könnyen alátámasztható, máskor, a betegség hosszú fennállására és az atópiás beteg számtalan szenzibilizálódási lehetőségére tekintettel nehezen megítélhető.

IRODALOM

1. Roll, A., Cozzio, A., Fischer, B. és mtsai: Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* (2004) 4, 373-378.
2. Schultz-Larsen, F., Hanifin, J. M.: Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* (2002) 22, 1-24.
3. Hanifin J. M., Lobitz W. C.: Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* (1977) 113, 663-70.
4. Hanifin J. M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* (1980) 92, 44-7.
5. Rajka G.: The clinical aspect of atopic dermatitis. *Atopic dermatitis.* W.B. Saunders: London, (1975) 4-35.
6. Williams H. C., Burnet P. G. J., Pembroke A. C.: The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br Dermatol.* (1994) 131, 406-16.
7. Sandström, M. H., Faergemann, J.: Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long term follow-up questionnaire study. *Br. J. Dermatol.* (2004) 150, 103-110.
8. Ingordo V., D'Andria G., D'Andria C.: Adult-onset atopic dermatitis in a patch test population. *Dermatology.* (2003) 206, 197-203.
9. Ozkaya E.: Adult onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* (2005) 52, 579-582.
10. Darsow U., Vieluf D., Ring J.: The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol.* (1996) 135, 182-186.
11. Darsow U., Laifaoui J., Kerschenlohr K. és mtsai: The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy.* (2004) 59, 1318-1325.
12. Holm L., van Hage-Hamsten M., Ohman S., Scheynius A.: Sensitisation to allergens of house-dust mite in adults with atopic dermatitis in a cold temperature region. *Allergy.* (1999) 54, 708-715.
13. Beltrani V., Hanifin J.: Atopic dermatitis, house dust mites and patch testing. *Am J Cont Derm.* (2002) 13, 80-82.
14. Darsow U., Ring J.: Atopie Patch Test mit Aeroallergenen und Nahrungsmittel. *Hautarzt.* (2005) 56, 1133-1140.
15. Darsow U., Ring J.: Atopie Patch Test. Atopisches Ekzem und Allergie. *Hautarzt.* (2003) 54, 930-936.
16. Oldhoff J. M., Bihari I. C., Knol E. F., Bruijnzeel-Komen CAFM, Bruin-Weller M. S.: Atopy patch test in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome: comparison of petrolatum and aqueous solution as a vehicle. *Allergy.* (2004) 59, 451-456.
17. Grewe M., Walther S., Gyufko K., Czech W., Schopf E., Krutmann J.: Analysis of the cytokine pattern expressed in situ inhaled allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol.* (1995) 105, 407-410.
18. Thepen T., Langeveld-Wildschut E. G., Bihari I. C., van Wichem D. F., van Reijns F. C., Muddle G. C., Bruijnzeel-Komen C. A.: Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from initial Th2 response to a Th1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol.* (1996) 97, 828-837.
19. Samochocki Z., Owczarek W., Rujna P., Raczka A.: Hypersensitivity to aeroallergens in adult patients with atopic dermatitis develops to the different immunological mechanism. *Eur J Dermatol.* (2007) 17, 520-524.
20. Giusti F., Seidenari S.: Reproducibility of atopy patch tests with Dermatophagoides: study on 85 patients with atopic dermatitis. *Cont Derm.* (2004) 50, 18-21.
21. Dai Y. S.: Allergens in atopic dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* (2007) 33, 157-166.
22. Weissenbacher S., Bacon T., Targett D., Behrendt H., Ring J., Darsow U.: Atopy patch test-reproducibility and elicitation of itch in different application sites. *Acta Derm Venereol.* (2005) 85, 147-151.
23. Darsow U., Ring J.: Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol.* (2000) 25, 544-551.
24. Darsow U., Ring J.: Atopic eczema, allergy and the atopy patch test. *Allergy Clin Immunol Int.* (2002) 14, 170-173.
25. Turjanmaa K., Darsow U., Niggemann B. és mtsai: EAACI/GA LEN Position Paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy.* (2006) 61, 1977-1984.
26. Goon A., Leow Y. H., Chan Y. H., Ng S. K., Goh C. L.: Atopy patch testing with aeroallergens in patients with atopic dermatitis and controls in Singapore. *Clin Exp Dermatol.* (2005) 30, 627-631.
27. Darsow U., Vieluf D., Ring J.: Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* (1999) 40, 187-193.
28. Kuljanac I., Milavec-Puretic V.: Atopy patch test with Dermatophagoides Pteronyssinus (Dp1) in atopic dermatitis patients. *Coll Antropol.* (2006) 30, 181-183.
29. Ingordo V., D'Andria G., D'Andria C., Tortora A.: Results of atopy patch tests with house dust mites in adults with „intrinsic” and „extrinsic” atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2002) 16: 450-454.
30. Samochocki Z., Owczarek W., Zabielski S.: Can atopy patch test with aeroallergens be an additional diagnostic criterion for atopic dermatitis? *Eur J Dermatol.* (2006) 16, 151-154.
31. Oyama K.: Cutaneous late-phase reaction to environmental antigen in patients with atopic dermatitis. *Dermatology.* (1993) 187, 182-185.
32. Yokozeki H., Takayama K., Katayama I., Niohioka K.: Japanese cedar pollen as an exacerbation factor in atopic dermatitis: results of atopy patch testing and histological examination. *Acta Derm Venereol.* (2006) 86, 148-151.

33. *Skoet R., Olsen J., Mathiesen B., Iversen L., Duus Johansen J., Agner T.*: A survey of occupational hand eczema in Denmark. *Contact Dermatitis*. (2004) *51*, 159-166.
34. *deMeer G., Toelle B. G., Ng K., Tovey E., Marks G. B.*: Presence and timing of cat ownership by age 18 and the effect on atopy and asthma at age 28. *J Allergy Clin Immunol*. (2004) *113*, 433-438 .
35. *Susitaival P., Kirk J. H., Schenker M. B.*: Atopic symptoms among California veterinarians. *Am J Ind Med*. (2003) *44*, 166-171.
36. *Simpson B. M., Custovic A., Simpson A., és mtsai*: NAC Manchester Asthma and Allergy Study: risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy*. (2001) *31*, 391-399.
37. *Pónyai Gy., Hidvégi B., Németh I., Sas A., Temesvári E., Kárpáti S.*: Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. (2008) *22*, 1346-1355.
38. *Wütrich B., Schmid-Grendelmeier P.*: The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated („extrinsic”) and the nonallergic („intrinsic”) AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol*. (2003) *13*, 1-5.

Érkezett: 2011. I. 24.

Közlésre elfogadva: 2011. IV. 16.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Prof. Dr. Remenyik Éva egyetemi tanár),
III. Belgyógyászati Klinika, Debrecen
(igazgató: Prof. Dr. Zeher Margit egyetemi tanár),
Bőr- és Nemibeteg Gondozó Intézet, Nyíregyháza
(gondozóvezető: Dr. Együd Katalin főorvos)

Idős betegen jelentkező mucinosis papulosa **Mucinosis papulosa on an aged man**

HORVÁTH KRISZTINA DR., VERES IMRE DR. BODOLAY EDIT DR.,
EGYÜD KATALIN DR., REMENYIK ÉVA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A mucinosis papulosa ritkán előforduló, szisztémás tüneteket is okozó betegség. Egy 86 éves férfibetegen testszerete megjelenő sárgás, tömött tapintatú papulák, plakkok szövettani vizsgálata, valamint a laboratóriumi vizsgálatok igazolták a mucinosis papulosát. A 2001-ben észlelt malignus daganatot a bélből eltávolították, klinikailag remisszióban volt, onkológiai kezelést nem igényelt. A kórelőzményben a serositis, szimmetrikus polyarthritis, proteinuria, anaemia, ANF homogén pozitívitás, anti-Sm antitest jelenléte, a basalmembrán mentén a szakaszos IgG pozitívitás alapján szisztémás lupus erythematosus (SLE) fennállása igazolható volt. Mindezek mellett a szérumban anti-ENA, anti-SSA, anti-SSB pozitívítást, immunkomplex emelkedést észleltek, poliklonális immunoglobulin szaporulattal. A beteg közepes dózisu steroid és chloroquin terápiában részesült, melyre bőrtünetei regresszióba kerültek.

A szerzők a beteg kórtörténetének bemutatásával áttekintést adnak a mucinosis papulosa tüneteiről, differenciáldiagnosztikájáról, a hagyományos és a legújabb terápiás lehetőségekre is kitérnek.

Kulcsszavak:
**mucinosis papulosa - chloroquin - SLE -
terápia**

SUMMARY

Mucinosis papulosa is a rare dermatological disease with systemic symptoms. In our 86 year old male patient histological analysis of the dense, yellow papules and plaques identified mucinosis papulosa. His past medical history was significant for colorectal cancer status post surgical resection in clinical remission without chemo or radiation therapy. He was diagnosed with SLE based on the presence of serositis, symmetrical polyarthritis, proteinuria, anemia, homogenic ANF positivity, the presence of anti-Sm antibody and band like basal membrane IgG positivity. Moreover in the serum ENA, SSA and SSB antibody positivity was detected along with increased polyclonal IgG levels and immunocomplexes. The patient received intermediate dose corticosteroid therapy and chloroquin, which lead to regression of the skin lesions. The authors will provide an overview of the disease, differential diagnoses, and will summarize information on therapeutic approaches with the help of this case presentation.

Key words:
**mucinosis papulosa - chloroquine - SLE -
therapy**

A mucinosis papulosa ritka bőrbetegség, amit a mucin lerakódása okoz a dermisben, és lichenoid papulák, csomók és/vagy plakkok formájában mutatkozik. A kórfolyamat érintheti azonban a belső szerveket is, mint az izom, ízület, tüdő, központi idegrendszer. A betegség diagnosztizálása nem könnyű, és a kiterjedt formák kezelésének eredményessége is kétséges. Differenciáldiagnóziként több ritka betegség is felmerülhet, a szövettani vizsgálat végsőse elengedhetetlen. Egy idős betegen SLE-hez társultan jelentkező generalizált mucinosis papulosa esetét ismer-tetjük.

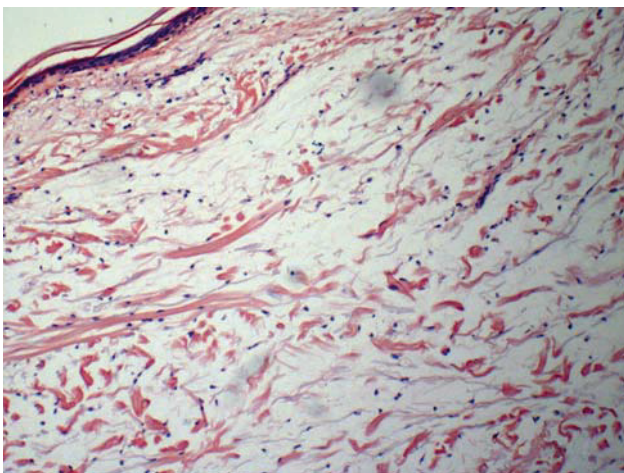
Esetbemutató

2007 márciusában a 86 éves férfibeteg testszerete sárgás, tömött tapintatú papulonoduláris bőrtünetekkel jelentkezett DEOEC Bőrgyógyászati Klinika ambulanciáján (1. ábra). Trözsén és végtagjain számos, sűrűn elhelyezkedő, apró, 0,5-1 cm-es viaszos fényű sárgás, tömött tapintatú papulák, nodulusok voltak láthatóak, melyek helyenként (a lábszárak feszítő felszínén és a háton) gyermektenyérynyi sárgás színű, tömött tapintatú plakkokká confluáltak. Az arcon, a halántéktájon néhány sárgás, tömött tapintatú papula és plakk volt látható, a hajas fejbőrön a tünetek nem érintették. A végtagok feszítő és hajlító felszínén egyaránt volt elszórtan néhány kisebb papula. Bőrtünetei nem fájnak, nem viszketnek, gyakori fejfájáson kívül más szubjektív panasza nem volt. A beteg kórelőzmé-



1. ábra

Testszerte sárgás, tömött tapintatú papulák, plakkok



2. ábra

Kissé elvékonyodott, elsimult basalis sejtsorral rendelkező hám, elvértve enyhe basalis sejtsor dezorientációval. A kötőszövet teljes metszetbe került szélességében feltöredezett, elvékonyodott collagenrostok láthatók, közöttük HE festéssel virtuálisan üres területek, elvértve minimális halvány basophil festődéssel
HE festés 100x

nyében colon descendens neoplasia miatt 2001-ben totalis colectomia, majd postoperatív adjuváns Ftorafur+Ca-Folinát kezelés szerepel. Ismert volt hypertoniája, cardiomyopathia, I. fokú AV blokk, postthrombotikus syndroma, cysta hepatis. Anamnézisében a recidív serositések, a kéz proximális és interphalangealis ízületeiben polyarthritist, gyorsult vörösvértest süllyedés (38 mm/ó), anaemia (118g/L), leukopenia (3,9 G/L), napi 0,5 g-ot meghaladó proteinuria, immunszerológiai leleteiben az ANF homogén pozitívítás, anti-Sm pozitívítás alapján szisztémás lupus erythematosus igazolódott.

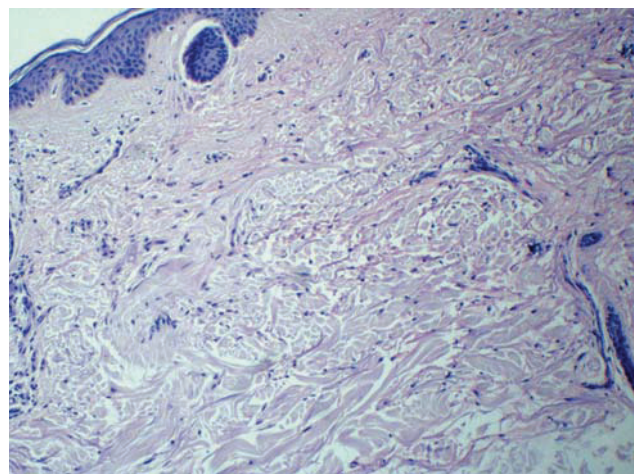
Tumor recidíva irányában végzett kivizsgálások (mellkas röntgen, hasi UH, gastroscopia, colonoscopia, koponya CT) negatív eredménnyel zárultak. Tünetei alapján klinikailag felmerült mucinosis papulosa, amyloidosis, ill. belső szervek tumorhoz társuló bőrtünetek lehetősége. Szöveti vizsgálat a mucinosis papulosa diagnózisát erősítette meg. A mikroszkópos képen haematoxylin-eozin festéssel elvékonyodott, elsimult basalis sejtsorral rendelkező hám, feltöredezett, elvékonyodott kollagénrostok láthatóak, közöttük virtuálisan üres területek, elvértve minimális bazophil festődéssel (2. ábra). A virtuálisan üres területek toluidinkék festéssel halványvörös metachromasiát mutattak (3. ábra). Zsírfestés az anyagban nem mutatott pozitívítást, Kongó festéssel amyloid nem volt feltűnhető. Immunhisztológiai vizsgálat a basalmembrán

Vizsgálat	Eredmény (normál tartomány)
Se elfo	Poliklonális gamma-globulin ↑, monoklonális komponens nincs
Immunglobulinok	IgG ↑ 22,9 g/L (7-16), IgA norm, IgM enyhén csökkent
Immunkomplex	463 (0-250)
CD4/CD8 arány	1,49 (megfordult)
ANF HEp-2	homogén
Anti-ENA	127 U/ml (0-8)
Anti-SSA	112,6 U/mL (0-10)
Anti-SSB	100,8 U/mL (0-10)
Rheuma f.IgM	56 IU/ml (0-20)
We: (mm/ó)	Gyorsult (érték)
Hb:	118 (130-165 g/l)
vesefunkciók	CN: 14 mmol/l (3,6-7,2),
creat: 190 μmol/l (62-106)	
vizelet	Proteinuria

1. táblázat

Laboreredmények

mentén szakaszos IgG finomrögös pozitívítás látható, IgA, C3 negatív (fotó nem készült). Laboratóriumi és immunszerológiai leleteit az 1. táblázatban összegeztük: anti-ENA, anti-SSA, anti-SSB autoantitestek pozitívítása mellett immunkomplex emelkedés, poliklonális gammaglobulinaemia, beszűkült vesefunkció (GFR: 26 mL/p/1.73m²), proteinuria, anaemia, gyorsult We igazolódott. Centromer ellenes antitest, anti-citoplazmatikus, anti-DNS, anti-Sm, anti-Sm/RNP, anti-Scl-70, anti-Jo-1 elleni antitest, c-ANCA, p-ANCA, atipusos ANCA, laktoferrin, BPI, chatepsin G, elastase, lysosoma elleni antitestek negatívak. Haematológiai vizsgálat, csontvelő punctio történt, mely eltérést nem mutatott. Belgyógyász károsodott vesefunkciót, cardiomyopathiát, arthritist írt le, egyéb a mucinosis kapcsolatba hozható belső szervek eltérése nem igazolódott. Invazív vizsgálatok a beteg korára és általános állapotára tekintettel nem történtek. Az SLE és mucinosis papulosa diagnózisok miatt a beteget alacsony dózisu steroid (napi 16 mg methylprednisolon) és chloroquin terápiában részesítettük. Az alkalmazott terápia hatására bőrtünetei néhány hónap alatt látványos javulást mutattak (4. és 5. ábra). Sajnos az elért bőrgyógyászati terápiás eredmények ellenére a beteg 88 éves korában cardiális elégtelenség miatt otthonában elhunyt.



3. ábra

A virtuálisan üres területek toluidinkék (pH 4) festéssel halványvörös metachromasiát mutatnak
Toluidinkék festés, 200x



4. ábra

Néhány hónapos alacsony dózisu szisztémás steroid és chloroquin kezelés hatására a tünetek jelentősen visszafejlődtek



5. ábra

Terápia (szisztémás alacsony dózisu steroid és chloroquin) hatására az arcbőr, nyak tünetmentessé vált

Megbeszélés

A mucinosis papulosa generalizált formája általában monoklonális gammopathiával társul. A mi betegünk esetében poliklonális gammopathia igazolódott, az irodalomban ritka kivételként hasonló esetek előfordulnak (29). A mucinosis ismeretlen etiológiájú, ritka, heterogén betegségszempont. Jellemzője a fibroblast proliferáció, és a bőrben abnormalis mennyiségű, speciális festéssel (alcian-kék, mucikármin stb.) kimutatható mucin fokális vagy diffúz lerakódása. Nomenklaturája nem egységes. Lichen myxoedematosusnak is nevezik, mely kifejezést gyakran a mucinosis papulosa és a scleromyxoedema szinonimájá-

ként is használják, azonban a scleromyxoedema megnevezést helyesebb a generalizált formára alkalmazni. Lehet primer, amikor a mucinlerakódás a fő hisztológiai jellemző, és másodlagos, amikor a mucin lerakódás más betegséghez társul. Másodlagos mucinosist eredményező betegségek pl. paraproteinaemia, diabetes, pretibiális myxoedema, SLE, dermatomyositis. Társulhat csontvelőbetegségekkel, (10%-ban myeloma multiplex), lymphomával, leukaemiával. Patogenezise ismeretlen. Egy hipotézis szerint az abnormalis monoklonális immunglobulin antitestként viselkedve autoimmun folyamatokat indít be. Ennek ellentmond, hogy egyes vizsgálatok szerint a paraprotein szérumszintje nem korrelál a mucinosis papulosa progressziójával, és a paraprotein szintje perzisztálhat a klinikai javulás ellenére is (5, 6). Harper és Rispler kimutatták, hogy scleromyxoedemában szenvedő beteg széruma in vitro stimulálja a fibroblast DNS szintézist és proliferációt. Azonban a paraprotein eltávolítása a táptalajból nem volt hatással a fibroblast proliferációra, így feltételezhető, hogy egy ismeretlen keringő szérum faktor felelős ezért a hatásért (30).

Csoportosítása (11) (2. táblázat).

Létezik lokalizált és generalizált formája. A lokalizált formában általában nincs abnormalis paraprotein szint, és kedvezőbb kimenetelű a generalizált formához viszonyítva, mely más szer-

veket is involválhat, fatális kimenetelű is lehet. A generalizált mucinosis papulosa (sclerodermoid lichen myxoedematosus, scleromyxoedema) tünete a kiterjedt szimmetrikus, bőrszínű vagy sárgás, viaszos, tömött papulák, melyek érintik az arcot, törzset, végtagokat, gyakran lineáris elrendeződésben. A nyálkahártya és a fejbőr nem érintett. A folyamat előrehaladtával a bőr merevvé válik, az ujjak és a száj motilitása csökken. A belső szervek érintettsége súlyos következményekkel járhat, pl. nehezített nyelés, izomgyengeség, arthritis, Raynaud jelenség, veseelégtelenség, csontvelő érintettség, agyi és perifériás idegrendszeri károsodás. Szinte mindig társul hozzá paraproteinaemia, 10%-ban igazolható myeloma multiplex. Diagnosztikájában legfonto-

Generalizált scleromyxoedema
Lokalizált formái: diszkrét papulosus LM akrákra lokalizálódó mucinosis papulosa serdülőkori és felnőttkori forma, mely spontán gyógyul gyermekkori mucinosis papulosa noduláris lichen myxoedematosus
Atípusos formái: scleromyxoedema monoklonális gammopathia nélkül lokalizált LM monoklonális gammopathiával lokalizált LM a különböző altípusok kevert jellemzőivel nem besorolható

2. táblázat
Scleromyxoedema csoportosítása

sabb a bőrbioptia és a szövettani vizsgálat. A hisztológia a dermisben diffúz mucinlerakódást, felszaporodott kollagént és szabálytalan elrendeződésben elhelyezkedő fibroblast proliferációt mutat. A *mucinosis papulosa* diagnózisának felállításában a következő kritériumok segítenek:

1. generalizált papulák, sclerodermoid eruptiók
2. mucin depositio, fibroblast proliferáció, fibrosis
3. monoklonális gammopathia
4. pajzsmirigy betegség hiánya

A bemutatott esetben mind a négy kritérium teljesült, bár nem monoklonális, hanem poliklonális gammaglobulin szaporulatot észleltünk. A szövettani kép kevésbé volt markáns, mint azt a klinikai tünetek alapján várható lett volna, mert paraffin beágyazásra a fagyasztás után került az anyag. A beteg későbbiekben újabb biopsziától elzárkózott a kielégítő klinikai javulás miatt.

A *differenciáldiagnózisban* scleroderma, nephrogen fibrosis, lokalizált lichen myxoedematosus szerepel. Az előrehaladott mucinosis papulosa (scleromyxoedema) tünetei hasonlítanak a systemás sclerosishoz, de calcinosis és teleangiectasia nincs. Laboratóriumi vizsgálatok közül a pajzsmirigyfunkció, serum és vizelet elektroforézis paraprotein kimutatására, autoantitestek, antinukleáris faktor vizsgálata szükséges. Nagy kiterjedésű tünetek esetén a teljes belgyógyászati kivizsgálás elengedhetetlen.

A papularis mucinosis és SLE együttes előfordulásáról az irodalomban mindössze néhány eset ismert (31-33). Mariyama és mtsai 23 éves japán férfiban észlelték az SLE 11 éves fennállása után az infiltrált erythematosus plakkokat. Három hónapon át 30 mg/nap dózisban alkalmazott prednizolon hatásosan javította a bőrtüneteket, és a fenntartó napi 10 mg mellett meg is szüntek. Megfigyelésük, hogy az SLE-hez társuló atípusos bőrtünetek, mint a papularis és nodularis mucinosis lényegesen gyakoribb volt a férfiakban, mint nőkben (31).

A mucinosis papulosának nincs bevált *kezelési* sémája. Az irodalomban beszámolnak cyclosporin, systemás szteroid (21, 22, 23, 24), cyclophosphamid, isotretinoin (26, 27), melphalan (24), chlorambucil, interferon alfa (28), PUVA (6), methotrexat, thalidomid (16, 17, 18, 19, 20) alkalmazásáról.

Ezek a terápiák sok mellékhatással és bizonytalan eredményességgel járnak. Az IVIG terápia egyre inkább előtérbe kerül a mucinosis papulosa kezelésében (1, 2, 8, 9, 10). Hatásának pontos mechanizmusa ismeretlen, feltételezik, hogy gátolja az apoptózist, blokkolja a CD95-t, gátolja a komplement mediálta kaskádát, funkcionálisan blokkolja az Fc receptort a lép makrofágokon, semlegesíti az autoantitesteket és gátolja a termelésüket, modulálja a citokineket és a citokin antagonisták termelését, továbbá hatással van a dendritikus sejtekérésére és differenciálódására (30). A mucinosis papulosában is több esetben hatékonyan bizonyult. Egyes feltételezések szerint az IVIG csökkent vagy gátol egy ismeretlen keringő faktort, amely fibroblast stimulációt okoz (2). A leggyakrabban magas dózisu IVIG terápiát alkalmaznak, 2g/kg/ adagolásban 5 napon keresztül. A leghosszabb remisszió az IVIG terápia után 3 év volt, ami a leghosszabb közölt követési periódus. Alacsonyabb dózist is alkalmaznak, 0,4 -1,5 g/kg/hónap, melyet adjuváns terápiával egészítenek ki, pl. szteroiddal, thalidomiddal (3, 13, 14). Egyéb terápiákkal összehasonlítva a legbiztonságosabb mellékhatásprofilal rendelkezik. Általában enyhe mellékhatások jelentkeznek pl. fejfájás, hőemelkedés, hányinger, köhögés, hasi fájdalom, leukopenia, légzési nehézségek, torokfájás, rossz közérzet, eszméletvesztés, myalgia, nyugtalanság, kipirulás, urticaria. Ritkábban súlyosabb mellékhatások is jelentkezhetnek, pl. asepticus meningitis, acut veseelégtelenség, stroke, myocardialis infarctus, mélyvénás thrombosis, tüdőembolia, anaphylaxiás shock. Ezek a mellékhatások általában rizikófaktorral rendelkező betegeken alakulhatnak ki. Egy esetben közöltek feltételezett cardiális toxicitást, bár a beteg kórtörténetében már az IVIG terápia előtt hyperlipidaemia és EKG abnormalitás szerepelt (7). A kezelés ára korlátozza alkalmazhatóságát. Esetünkben a beteg kora és cardiális állapota miatt egyéb kezelési módot kerestünk. Közepes dózisu szteroid mellett chloroquin néhány hónap alatt eredményesnek mutatkozott az SLE-hez társult másodlagos mucinosis csaknem teljes tünetmentesítésére. A mucinosis általi belső szervi érintettség a beteg kora, társuló betegségek és a klinikai javulás miatt nem került igazolásra, vagy kizárásra. Halála otthonában következett be, sectoria nem került sor. Ekkor bőre tünetmentes volt.

A típusos klinikai tünetek, az eset ritkasága és a bőrgyógyászati szempontból sikeres terápia miatt tartottuk az esetet közlésre érdemesnek.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az IKUT-DERMINOVA, TÁMOP-4.2.2-08/1-2008-0019 számú pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. Blum M., Wigley F. M., Hummers L. K. Scleromyxedema: A case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)*. (2008) 87(1),10-20.
2. Lister R. K., Jolles S., Whittaker S., et al.: Scleromyxedema: Response to high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). *J Am Acad Dermatol*. (2000) 43(2 Pt 2), 403-408.

3. *Efthimiou P., Blanco M.*: Intravenous gammaglobulin and thalidomide may be an effective therapeutic combination in refractory scleromyxedema: Case report and discussion of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* (2008) 38 (3), 188-194.
4. *Dimheen A. M., Dicken C. H.*: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* (1995) 33(1), 37-43.
5. *Chanda J. J.*: Scleromyxedema. *Cutis.* (1979) 24 (5), 549-552.
6. *Farr P. M., Iye Fa.*: PUVA treatment of scleromyxedema. *Br J Dermatol.* (1984) 110(3), 347-350.
7. *Binitha M. R. Nandakumar G., Thomas D.*: Suspected cardiac toxicity to intravenous immunoglobulin used for treatment of scleromyxedema. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2008) 74 (3), 248-250.
8. *Kulczycki A., Nelson M., Eisen A., et al.*: Scleromyxoedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol.* (2003) 149 (6), 1276-1281.
9. *Righi A., Schiavon F., Jablonska S., et al.*: Intravenous immunoglobulins control scleromyxoedema. *Ann Rheum Dis.* (2002) 61 (1), 59-61.
10. *Karim A., Lawlor F., Black M, M.*: Successful treatment of scleromyxoedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol.* (2004) 29 (3), 317-318.
11. *Rongioletti F., Rebora A.*: Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* (2001) 44, 273–281.
12. *Cokonis Georgakis C. D., Falasca G., Georgakis A., Heymann W. R.*: Scleromyxedema. *Clin Dermatol* (2006) 24, 493–497.
13. *Majeski C., Taher M., Grewal P., Dytoc M., Lauzon G.*: Combination oral prednisone and intravenous immunoglobulin in the treatment of scleromyxedema. *J Cutan Med Surg* (2005) 9, 99–104
14. *Efthimiou P., Blanco M.*: Intravenous gammaglobulin and thalidomide may be an effective therapeutic combination in refractory scleromyxedema: case report and discussion of the literature. *Semin Arthritis Rheum* (2008) 38, 188–194.
15. *Sansbury J. C., Cocuroccia B., Jorizzo J. L., Gubinelli E., Gisondi P., Girolomoni G.*: Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients. *J Am Acad Dermatol* (2004) 51, 126–131.
16. *Amini-Adele M., Thieulent N., Dalle S., Balme B., Thomas L.*: Scleromyxedema: successful treatment with thalidomide in two patients. *Dermatology* (2007) 214, 58–60.
17. *Thyssen J. P., Zachariae C., Menne T.*: Successful treatment of scleromyxedema using thalidomide. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2006) 20, 1396–1397.
18. *Jacob S. E., Fien S., Kerdel F. A.*: Scleromyxedema, a positive effect with thalidomide. *Dermatology* (2006) 213, 150–152.
19. *Martins A., Paiva Lopes M. J., Tavares Belo R., Rodrigues J. C.*: Scleromyxedema – thalidomide therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) 22, 622–624.
20. *Rayson D., Lust J. A., Duncan A., Su W. P.*: Scleromyxedema: a complete response to prednisone. *Mayo Clin Proc* (1999) 74, 481–484.
21. *Kreuter A., Altmeyer P.*: High-dose dexamethasone in scleromyxedema: report of 2 additional cases. *J Am Acad Dermatol* (2005) 53, 739–740.
22. *Lin Y. C., Wang H. C., Shen J. L.*: Scleromyxedema: an experience using treatment with systemic corticosteroid and review of the published work. *J Dermatol* (2006) 33, 207–210.
23. *Harris R. B., Perry H. O., Kyle R. A., Winkelmann R. K.*: Treatment of scleromyxedema with melphalan. *Arch Dermatol* (1979) 115, 295–299.
24. *Bata-Csörgő Z., Husz S., Foldes M., Korom I., Molnar K., Morvay M., et al.*: Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* (1999) 41, 343–346.
25. *Milam C. P., Cohen L. E., Fenske N. A., Ling N. S.*: Scleromyxedema: therapeutic response to isotretinoin in three patients. *J Am Acad Dermatol* (1988) 19, 469–477.
26. *Hisler B. M., Savoy L. B., Hashimoto K.*: Improvement of scleromyxedema associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* (1991) 24, 854–857.
27. *Tschen J. A., Chang J. R.*: Scleromyxedema: treatment with interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* (1999) 40, 303–307.
28. *Paraproteinemia in scleromyxedema* *J Am Acad Dermatol* (1995) 33, 37 - 43.
29. *Intravenous immunoglobulin: Properties, Mode of Action and Practical Use in Dermatology* *Acta Derm Venereol* (2007) 87, 206 – 218.
30. *Harper R. A., Rispler J.*: Lichen myxoedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. *Science* (1978) 199, 545-7.
31. *Mariyama M., Miyauchi S., Hashimoto K.*: Massive cutaneous mucinosis associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* (1997) 137, 450-3.
32. *Kanda N., Tsuchida T., Watanabe T., Tamaki K.*: Clinical features of systemic lupus erythematosus in men. Characteristics of the cutaneous manifestations. *Dermatology* (1996) 193, 6-10.
33. *Ortiz G. U. M., Krishnan R. S., Chen L. L., Hsu S.*: Papulonodular mucinosis in systemic lupus erythematosus. *MD Dermatology Online Journal* (2004) 10 (2), 16.

Érkezett: 2010. IX. 30.

Közlésre elfogadva: 2011. IV. 20.

A Nékám Alapítvány 2010. 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

2010. évi eredmény

adatok eFt-ban

Összes közhasznú tevékenység bevétele:

477189

Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:

449431

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Prof. Dr. Kemény Lajos, egyetemi tanár)

Depresszióval társuló súlyos psoriasis* Depression and severe psoriasis

GYULAI ROLLAND DR., KUI RÓBERT DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 35 éves, súlyos psoriasisban szenvedő férfibeteg esetét ismertetik. A betegnél a bőrtünetek mellett rendkívül súlyos, szuicid kísérlettel is járó depresszió állt fenn. Klasszikus antipszoriaticus kezelések csak mérsékelt javulást eredményeztek bőrtüneteiben. Influximab kezelés során bőrtünetei komplett remisszióba kerültek, antidepresszáns kezelését el lehetett hagyni. Az eset kapcsán a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a súlyos psoriasisos beteg kezelése nem korlátozódhat csak a bőrtünetek ellátására. Kiterjedt pikkelysömör esetén a bőrgyógyász felelőssége is az esetlegesen fennálló pszichés betegségek felismerése, és a beteg megfelelő szakorvoshoz történő irányítása.

Kulcsszavak:
psoriasis - depresszió - infliximab

SUMMARY

The case of a 35 year-old male patient with severe psoriasis is presented. Apart from the skin symptoms, severe depression leading to suicidal intentions, was also present. Treatment with classic antipsoriatic agents resulted only in mild and transient improvement of his skin symptoms. During infliximab therapy his skin symptoms resolved completely, and his antidepressant treatment could be gradually tapered off. With the present case the authors would like to emphasize that severe psoriasis requires a holistic approach from the dermatologist.

Key words:
psoriasis - depression - infliximab

Esetismertetés

35 éves férfibeteg 2008. januárban jelentkezett először a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Pikkelysömör Ambulanciáján. Pikkelysömöre 12 éves korában kezdődött, családi kórtörténete psoriasis irányában pozitív (édesapa). Első észlelésünkör egyéb jelentős betegség nem szerepelt kórtörténetében. Psoriasis miatt kezdetben helyi kortikoszteroid kezelésben, majd a tünetek progressziója miatt több alkalommal 311 nm UVB fototerápiában részesült, azonban bőrtünetei rövid idő alatt recidiváltak. Tíz éven át acitretin kezelést kapott, amit a terápia hatástalansága és májfunkciós értékek emelkedése miatt hagytak el. Észlelésünkör 12 hónapja heti 10 mg methotrexat és napi 12 mg methylprednisolon kezelésben részesült. A beteg elmondása szerint néhány hete közérzete rossz volt, gyakran émelygett, jelentkezése előtti utolsó hetekben 9 kg-ot fogyott.

Jelentkezésekor kiterjedt, kifejezetten gyulladáshoz jelleget, jelentős életminőség romlást okozó súlyos psoriasisos bőrtüneteket (PASI 36, DLQI 30) észleltünk (1. ábra felső képek). Guttált jellegű tüneteire tekintettel góckutatást végeztünk, mely urológiai és légúti gócot nem igazolt. Carieses fogainak kezelése megtörtént. Súlyos gyulladáshoz jelleget psoriasisos bőrtünetei és a kifejezett gastrointestinalis panaszok miatt a methotrexat kezelést elhagytuk, a methylprednisolon dózist napi 40 mg-ra emeltük, és napi 4 mg/tskg dózisú cyclosporin kezeléssel egészítettük ki. Bőrtünetei a bevezetett kezelés mellett kezdetben javultak, azonban 2008. májusban állapot rosszabbodás miatt a cyclosporin dózist napi 5 mg/tskg-ra kellett emelni. Fél évvel a cyclosporin kezelés beállítását követően, 2008. júliusban, a betegnél depresszió tüneteit ész-

leltük, ezért pszichiátriai konzílium történt. Pszichiátriai gondozásba vétele megtörtént, depressziója miatt alprazolam és paroxetine került beállításra. Ezt követően a beteg az egyeztetett bőrgyógyászati kontroll vizsgálaton nem jelent meg. 2008. decemberben jelentkezett ismételt vizsgálatra, 5 nappal pszichiátriai osztályról történő elbocsátását követően, ahol szuicid kísérlet miatt állt kezelés alatt. Ekkor psoriasis miatt 2x200 mg cyclosporin, illetve depressziója miatt napi 75 mg clomipramine, 10 mg olanzapine és 10 mg zolpidem kezelésben részesült. Bőrtünetei az alkalmazott cyclosporin kezelés ellenére aktívok voltak, testszerte kiterjedt, kifejezetten infiltrált, erythemás papulákat, plakkokat észleltünk (BSA 50%, PASI 30,6 volt).

Tekintettel arra, hogy a klasszikus antipszoriaticus kezelésekkel nem lehetett hosszabb ideig tartó remissziót biztosítani, illetve a beteg életminőségét és depresszióját psoriasisos jelentős mértékben negatívan befolyásolta, 2009. januárban biológiai terápia bevezetése mellett döntöttünk. A biológiai kezelés bevezetését megelőzően a beteget részletesen kivizsgáltuk, melynek során fertőzések (TBC, hepatitis B és C, HIV), autoimmun, malignus és kardiológiai betegség kizárható volt. A súlyos bőrtünetek, a beteg magas terápiás elvárásai, illetve a rossz együttműködési készség miatt infliximab kezelést választottunk, a kezelést 5 mg/tskg dózisban alkalmaztuk. Az infliximab kezelés mellett a beteg a kezelés 16. hetére tünetmentessé vált (1. Ábra alsó képek). Bőrgyógyászati kezelését 8 hetente alkalmazott 5 mg/tskg dózisú infliximab infúziós terápiával folytattuk. A beteg a közlemény írásakor, csaknem két és fél évvel a terápia beállítását követően is tünetmentes, jelenleg is 8 hetente 5 mg/tskg infliximab kezelésben részesül. Antidepresszáns gyógyszeres kezelése fokozatosan mérsékelhető, majd elhagyható volt. A beteg elmondása szerint ebben a bőrtünetek tünetmentessé válása is jelentős szerepet játszott.

* Szponzorált közlemény



1. ábra

Súlyos psoriasisos beteg kezelés előtt (felső ábrák) és 16 hét infliximab kezelés után (alsó ábrák)

Megbeszélés

A pikkelysömörös betegek között bizonyos pszichiátriai rendellenességek, mint a depresszió, az anxiétás és a szuicid késztetések valószínűsége magasabb, mint az átlag populációban(1). A pszichés rendellenességek előfordulása korrelál a pikkelysömörös bőrtünetek súlyosságával: kiterjedt psoriasis esetén a depresszió előfordulása csaknem kétszer gyakoribb, mint a pikkelysömörben nem szenvedők között (2). A depresszió ugyancsak lényegesen gyakrabban érinti a fiatal psoriasisos betegeket, mint az idősebbeket.

A depresszió és a psoriasis patogenetikai kapcsolata ugyanakkor nem pontosan ismert. Kézenfekvő magyarázat, hogy a psoriasis miatti önértékelési zavar, a látható bőrtünetek miatti kiközösítettség érzés, izoláció vezet a depresszió kialakulásához. Ugyanakkor a gyakran hasonló mértékű esztétikai rendellenességet okozó bőrbetegségek (pl. súlyos acne, atopiás dermatitis) a psoriasisnál lényegesen kisebb gyakorisággal vezetnek szuicid késztetésekhez (1). Egyre több adat igazolja, hogy bizonyos gyulladáshoz vezető mediátorok, mint a tumor nekrosis faktor, fontos szerepet töltenek be a pszichés betegségek kialakulásában is (3, 4). A folyamatosan magas gyulladáshoz vezető citokin szint így psoriasisban nem csak a szív-érrendszeri és metabolikus betegségek, hanem a pszichés zavarok gyakoribb megjelenését is okozhatja (5).

A tumor nekrosis faktor inhibitorok jelentős áttörést eredményeztek a psoriasis kezelésében. Azt, hogy a pikkelysömörös bőrtünetek mellett a társuló betegségek (például a súlyos depresszió) kezelésében a TNF gátlók milyen direkt vagy indirekt hatást gyakorolnak majd, jelenleg csak feltételezni tudjuk. Esetünk jól példázza, hogy a súlyos psoriasisos beteg kezelése nem korlátozódhat csak a bőrtünetek ellátására. Kiterjedt pikkelysömör esetén a bőrgyógyász felelőssége is az esetlegesen fennálló pszichés betegségek felismerése, és a beteg megfelelő szakorvoshoz történő irányítása.

IRODALOM

1. Gupta, M. A. és Gupta, A. K.: Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br. J. Dermatol.* (1998) 139, 846-850.
2. Kurd, S. K., Troxel, A. B., Crits-Christoph, P. és Gelfand, J. M.: The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol.* (2010) 146, 891-895.
3. Soczynska, J. K. és msai.: The effect of tumor necrosis factor antagonists on mood and mental health-associated quality of life: novel hypothesis-driven treatments for bipolar depression? *Neurotoxicology* (2009) 30, 497-521.
4. Maes, M.: The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* (2008) 29, 287-291.
5. Adler, U. C., Marques, A. H. és Calil, H. M.: Inflammatory aspects of depression. *Inflamm. Allergy Drug Targets* (2008) 7, 19-23.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged
(igazgató: Prof. Dr. Kemény Lajos, egyetemi tanár)¹,
Magyar Tudományos Akadémia-Szegedi Tudományegyetem,
Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged

Új lehetőségek a gyulladásgátló kezelések terén* New options for antiinflammatory treatment

KEMÉNY LAJOS PROF. DR.^{1,2}, NAGY NIKOLETTA DR.^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

A palmitoil-etanolamint (PEA) – a foszfolipidek etanolamid-zsír-sav (FAE) családjának tagját – 50 évvel ezelőtt azonosították, mint a növényekben és állati szövetekben természetes módon előforduló gyulladáscsökkentő anyagot. A vegyület gyulladásgátló hatása a PPAR- α (peroxiszóma-proliferáció-aktivált – alfa-receptor) dependens géntranszkripció aktiválásában rejlik. A Stiefel Laboratories által támogatott klinikai vizsgálatok igazolták a PEA-t tartalmazó Physiogel® A. I. termékek hatékonyságát az UV indukálta bőrkárosodás megelőzésében, illetve gyulladásos bőrbetegségek – mint pl. az atópiás dermatitisz – kiegészítő kezelésében.

Kulcsszavak:
gyulladáscsökkentő - természetes zsír-sav -
Physiogel® A. I.

SUMMARY

Palmitoylethanolamide (PEA), a member of the fatty acid ethanolamides (FAE) family of phospholipids, was first identified 50 years ago as a naturally occurring antiinflammatory constituent of plant and animal tissues. The antiinflammatory effects of this compound result from its ability to activate peroxisome proliferators-activated receptor-alpha (PPAR- α) dependent gene transcription. Clinical studies supported by Stiefel Laboratories confirmed the efficacy of PEA containing topical product Physiogel® A.I. for the prevention of UV-induced skin damage and for the treatment of inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis.

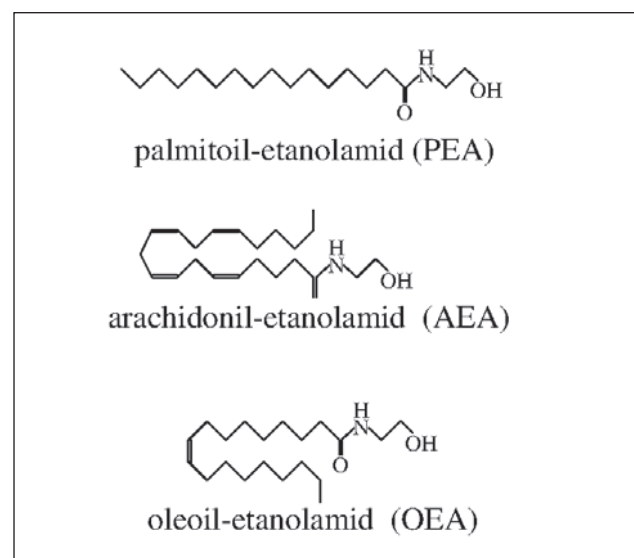
Key words:
antiinflammatory drug - naturally occurring
fatty acid - Physiogel® A. I.

Palmitoil-etanolamin (PEA) és foszfolipid metabolitjai

A foszfolipidek az emlős szervezetek alapvető összetevői. A foszfolipid metabolizmus kulcsenzime a foszfolipáz-D (PLD), melyet szinte az összes ismert stressz faktor aktivál (1). A PLD aktivációja N-acetil-etanolaminok termelődéséhez, és kisméretű vízdékony molekulák – úgynevezett organikus ozmolitok - felszabadulásához vezet. Az N-acetil-etanolaminok szinte minden aerob működésű sejtben megtalálhatóak. A bőr sejtjeiben megtalálható legfontosabb N-acetil-etanolamin az N-palmitoil-etanolamin (PEA) (2). A PEA foszfolipid prekursora, az N-palmitoil-foszfátidil-etanolamin – nagy mennyiségben van jelen a stratum granulosumban (3). Az endogén etanolamid-zsír-savak (FAE), a palmitoil-etanolamid (PEA), az oleoil-etanolamid (OEA) és az arachidonil-etanolamid (AEA, anandamid) kémiai struktúráját az 1. ábra szemlélteti.

A PEA és az anadamid gyulladásgátló hatásai

A PEA-t több, mint 5 évtizeddel ezelőtt azonosították (4, 5), mint az állati szervezetekben allergiás és gyulladásos reakciókat csökkentő anyagot (6). Azonban a vegyület



1. ábra

Az endogén etanolamid-zsír-savak (FAE), a palmitoil-etanolamid (PEA), az oleoil-etanolamid (OEA) és az arachidonil-etanolamid (AEA, anandamid) kémiai struktúrája

* Szponzorált közlemény

A palmitoil-etanolamid (PEA) farmakológiai hatásai	
gyulladáscsökkentő	hízósejt aktiváció
	iNOS expresszió
	COX-2 expresszió
	neutrofil influx
fájdalomcsillapító	akut fájdalom
	gyulladásos eredetű fájdalom
	neuropáthiás fájdalom
neuroprotektív	konvulziók
	neurotranszmitterek okozta
	túlzott stimuláció
antivirális	akut respiratórikus betegségek

1. táblázat

iránt mindaddig nem volt nagyobb érdeklődés, míg annak strukturális analógját – az anandamidot (AEA) fel nem fedezték. Az anandamid az endogén kannabinoid receptorok (endokannabinoid) ligandja, a receptor a marihuánában megtalálható 9-tetrahidrokannabinol (THC) molekuláris célpontja (7).

A PEA hatásai közül a perifériás gyulladásgátló (8, 9), hízósejt degranulációt gátló (10), neuroprotektív (11), és anti-nociceptív (12, 13) hatásait igazolták patkányokon és egereken. Emellett a PEA az interleukinok – IL-4,-6,-8 szintézisét és a p75 TNF- α receptorok képződését is gátolja, csökkenti a COX aktivitást, a nitrit/nitrát arányt és az eNOS szintjét a patkány-modellen (15, 16). A gyulladásgátló hatásokat az 1. táblázat összegzi.

A etanolamid-zsírsvak receptorai: CB1, CB2, PPAR α

Az anandamid volt az elsőként azonosított endogén ligandja a kannabinoid (CB) receptoroknak és a vanilloid receptornak, és számos kannabimimetikus hatással bír, így ezeket a lipideket endokannabinoidoknak nevezték el (7). Nemrégiben elvégzett vizsgálatok leírták, hogy az egerek, melyekben nem volt megtalálható a kannabinoid receptor, recidív allergiás bőrgyulladásokban szenvedtek. A kannabinoid receptor antagonisták elősegítik, az agonisták pedig gátolják az allergiás gyulladásokat. Ezek az eredmények – melyeket nemrégiben a *Science* c. szakmai lapban publikáltak – demonstrálták az endokannabinoid rendszer védő szerepét a bőr kontakt allergiás folyamataiban, így lehetséges célterületet jelentenek új terápiás beavatkozáshoz (17).

Az anandamid és a PEA közötti szerkezeti hasonlóság alapján valószínűsítették, hogy a PEA célpontja a CB2 receptor. Bár a PEA számos kannabinoid-szerű hatást indukál in vivo és in vitro is, valójában nincs affinitása a kannabinoid receptorokhoz (18). Állatkísérletek során a PEA gyulladásgátló hatással bírt a vad-típusú egerek esetén, azonban a PPAR- α defektussal bíró egereknél hatástalannak bizonyult (19, 20). Ezen eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a PEA a PPAR- α endogén ligandja.

A PPAR- α egy sejtmagban található receptor melynek fontos szerepe van a lipidtartalékok felhasználásában és a gyulladási folyamatokban (21, 22). Mint a magrecepto-

rok családjának más tagjai, a PPAR- α is ligandkötéssel aktiválódik, mely a receptor konformációs változását okozza, a 9-cisz-retinoinsav receptor heterodimer formációját, koaktivátorok multiprotein komplexekbe rendeződését, illetve a rezponzív gének szabályozott transzkripcióját. A PPAR- α génszabályozó szerepével konzisztensen olyan proteinek termelődését irányítja, melyek a lipid-metabolizmus és a gyulladási folyamatok kulcslépéseiben vesznek részt (22).

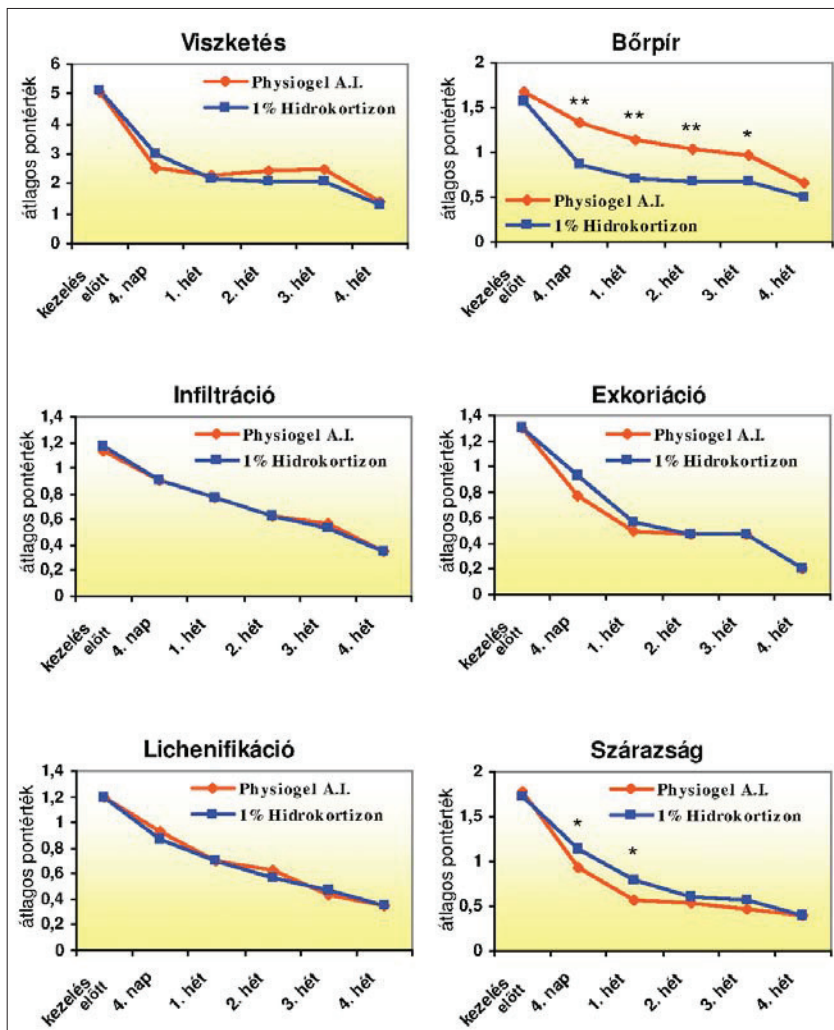
Physiogel® A.I.: új lehetőség a gyulladásgátló kezelések terén

Mivel a PEA és az organikus ozmolitok a stratum granulosumban találhatóak és gyulladásgátló illetve antioxidáns hatással bírnak, joggal merül fel a kérdés, hogy ezen foszfolipid metabolitok az emberi bőr gyulladási folyamatait is gátolhatják-e? Ezen gondolat alapján fejlesztette ki a Stiefel Laboratories a PEA és endogén organikus ozmolit (betain és szarkozin) tartalmú kozmetikai termékét. A hatóanyagokat a termék gél állapotú hidrogenizált foszfatidilkolin (HPC) mátrixban tartalmazza, a termék számos piacon Physiogel® A.I. néven van forgalomban.

A Physiogel® A.I. hatása az UV indukálta bőrkárosodásra

A Physiogel® A.I. UV indukálta eritémára, timin-dimer formációra, p53 tumorszuppresszor-gén aktivációra kifejtett hatását vizsgáltuk, csakúgy mint a fenti hatásra kialakuló intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1) és a Ki67 expressziót az emberi bőrben. Az UV indukálta eritémát spektrofotometriás módszerrel vizsgáltuk. A timin-dimer, p53, ICAM-1, és Ki67 immunhisztokémiai módszerrel került azonosításra bőrbioptiás specimenekből. A Physiogel® A.I. szignifikánsan csökkentette az UV indukálta eritémát és a timin-dimer formációt, de nem befolyásolta a Ki67 pozitív keratinociták proliferációját, a p53 expressziót, és az ICAM-1 mennyiségét. Az eredmények alapján valószínűsíthető, hogy a PEA és az organikus ozmolitok az UV indukálta károsító hatások elleni hatóanyagok új generációját alapozhatja meg (23).

A pontos hatásmechanizmus, amellyel a Physiogel® A.I. gátolja az UV indukálta bőrkárosító hatásokat, nem ismert egészében. A PEA fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatásaiért felelős receptorokkal intenzív kutatómunka folyik. A PEA-nak, mint az anandamid szerkezeti analógjának, elsődlegesen a CB2 receptorok jelentik a célterületét. A CB2 receptorok szelektív antagonistái a PEA antinociceptív hatását megszüntetik, ezzel is alátámasztva a korábbi teóriát (13, 24). A PEA-nak emellett az anandamid hidrolízisét felfüggesztő hatást is tulajdonítanak (25). A legutóbbi vizsgálatok eredményei igazolják, hogy a PEA hatásai PPAR- α mediáltak (19). Mivel a PPAR- α aktivátorai gátolják az UVB sugárzás okozta gyulladási citokin expressziót és MED elevációt, a PEA tartalmú Physiogel® A.I. valószínűleg elősegíti az UV indukált eritéma csökkentését, mint PPAR- α agonista (26).



2. ábra

A Physiogel A.I. krém és az 1%-os hidrokortizon krém klinikai hatásainak összehasonlítása (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

A Physiogel® A.I. terápiás hatékonysága atópiás dermatitisz esetén

Az atópiás dermatitisz a bőr krónikus gyulladással járó betegsége, melyet intenzív viszketés jellemez. A viszketés miatt az adott terület kivakarásához vezet, mely további másodlagos bőrelváltozásokat okozhat, mint pl. lichenifikációt, exkoriációt, és a bőrbarrier károsodását. Az atópiás dermatitisz kezelése helyileg alkalmazandó immunmodulánsokból, helyileg és szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidokból, bőrlágyítókból, antihisztaminokból, immunszuppresszív gyógyszerekből és fototerápiából áll. Vizsgálatunk a Physiogel® A.I. hatásait vizsgálta atópiás dermatitisz esetén. Nyílt, összehasonlító vizsgálatunkban a krém hatékonyságát hasonlítottuk össze a helyileg alkalmazott 1%-os hidrokortizon krémmel enyhe és közepesen súlyos atópiás dermatitisz esetén (27).

Összesen 18, 6 évnél idősebb atópiás dermatitiszben szenvedő páciens került bevonásra a vizsgálatba, akiknél a betegség a testfelület kevesebb, mint 20%-át érintette. A vizsgálati alanyok a bal testfélen Physiogel® A.I. krémet használtak, a jobb testfélen pedig 1%-os hidrokortizon

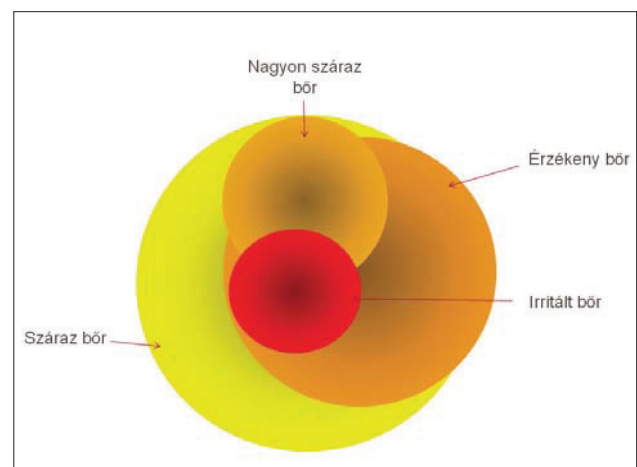
krémet, napi 2 alkalommal 4 héten át. A betegeket az első (baseline) és negyedik napon, illetve az 1., 2., 3., és negyedik hét végén vizsgálták. A hatékonyság megítélésében a vizsgáló által összesített, atópiás dermatitisz jellemző tüneteket (eritéma, infiltráció, exkoriáció, lichenifikáció és szárazság) és az általános terápiára adott választ összesítették.

A Physiogel® A.I. krém szignifikánsan ($p < 0,05$) jobb hatású volt az 1%-os hidrokortizzonnal a bőrszárazság tekintetében az első hét végén. A két összehasonlított készítmény egyaránt hatékony volt a viszketés, infiltráció, exkoriáció, és lichenifikáció csökkentésében az egész vizsgálat során. A hidrokortizon 1% krém a Physiogel® A.I. krémmel ekvivalens mértékben csökkentette az eritémát a negyedik hét végére, és az első három heti vizsgálat során szignifikánsan jobb eredményt mutatott ($p < 0,05$). Az eredmények alapján a Physiogel® A.I. hatékonyan alkalmazható atópiás dermatitisz esetén.

Következtetések

A száraz, érzékeny illetve irritált bőr bázisterápiáját a helyileg alkalmazandó emolliensek jelentik (3. ábra). A Physiogel® A.I. Az Egyesült Államok és Európa számos piacán jelen lévő, új generációs kozmetikai termék. Palmitoil-etanolamint tartalmaz,

amely egy gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatású endogén lipid, ezen kívül betaint és N-metil-glicint, melyek nitrogén-oxid felszabadulást gátló organikus ozmolitok. Számos klinikai vizsgálat igazolja a termék gátolja az UV fény indukált DNS károsító hatásokat (22/B) és



3. ábra

A száraz, érzékeny és irritált bőr egymáshoz való viszonya

hatékonyan használható atópiás dermatitisz esetén is (27). Csökkenti a viszketést hemodializált betegek esetén és perianális dermatitiszben fájdalmat, viszketést és égő érzést csillapító hatással bír (28, 29). Ezek alapján a Physiogel® A.I. új terápiás lehetőséget jelent a gyulladássos bőrbetegségek esetén.

IRODALOM

1. *Exton J. H.*: Regulation of phospholipase D. *Biochim Biophys Acta.* (1990) *1439*, 121-133.
2. *Lambert D. M., Vandevorde S., Jonsson K. O. és mtsai.*: The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? *Curr Med Chem.* (2002) *9*, 663-674.
3. *Gray G. M.*: Phosphatidyl-(N-acyl)-ethanolamine. A lipid component of mammalian epidermis. *Biochim Biophys Acta.* (1976) *431*, 1-8.
4. *Long D. A., Martin A. J.*: Factor in arachis oil depressing sensitivity to tuberculin in B.C.G.-infected guineapigs. *Lancet.* (1956) *270*, 464-466.
5. *Bachur N. R., Masek K., Melmon K. L. és mtsai.*: Fatty acid amides of ethanolamine in mammalian tissues. *J Biol Chem.* (1965) *240*, 1019-1024.
6. *Perlik F., Raskova H., Elis J.*: Anti-inflammatory properties of N(2-hydroxyethyl) palmitamide. *Acta Physiol Acad Sci Hung.* (1971) *39*, 395-400.
7. *Devane W. A., Hanus L., Breuer A. és mtsai.*: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* (1992) *258*, 1946-1949.
8. *Mazzari S., Canella R., Petrelli L. és mtsai.*: N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* (1996) *300*, 227-236.
9. *Berdyshev E., Boichot E., Corbel M. és mtsai.*: Effects of cannabinoid receptor ligands on LPS-induced pulmonary inflammation in mice. *Life Sci.* (1998) *63*, 125-129.
10. *Aloe L., Leon A., Levi-Montalcini R.*: A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions.* (1993) *39*, 145-147.
11. *Lambert D. M., Vandevorde S., Diependaele G. és mtsai.*: Anticonvulsant activity of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid, in mice. *Epilepsia.* (2001) *42*, 321-327.
12. *Calignano A., La Rana G., Giuffrida A. és mtsai.*: Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature.* (1998) *394*, 277-281.
13. *Jaggat S. I., Hasnie F. S., Sellaturay S. és mtsai.*: The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain.* (1998) *76*, 189-199.
14. *Berdyshev E. V., Boichot E., Germain N. és mtsai.*: Influence of fatty acid ethanolamides and delta9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur J Pharmacol.* (1997) *330*, 231-240.
15. *Conti S., Costa B., Colleoni M. és mtsai.*: Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol.* (2002) *135*, 181-187.
16. *Costa B., Conti S., Giagnoni G. és mtsai.*: Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclooxygenase systems. *Br J Pharmacol.* (2002) *137*, 413-420.
17. *Karsak M., Gaffal E., Date R. és mtsai.*: Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science.* (2007) *316*, 1494-1497.
18. *LoVerme J., La Rana G., Russo R. és mtsai.*: The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sci.* (2005) *77*, 1685-1698.
19. *Lo V. J., Fu J., Astarita G. és mtsai.*: The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol.* (2005) *67*, 15-19.
20. *D'Agostino G., La Rana G., Russo R. és mtsai.*: Acute intracerebroventricular administration of palmitoylethanolamide, an endogenous PPAR- α agonist, modulates carrageenan-induced paw edema in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* (2007) *33*, 12-14.
21. *Taylor B. K., Dadia N., Yang C. B. és mtsai.*: Peroxisome proliferator-activated receptor agonists inhibit inflammatory edema and hyperalgesia. *Inflammation.* (2002) *26*, 121-127.
22. *Kostadinova R., Wahli W., Michalik L.*: PPARs in diseases: control mechanisms of inflammation. *Curr Med Chem.* (2005) *12*, 2995-3009.
23. *Kemény L., Koreck A., Kis K. és mtsai.*: Endogenous phospholipid metabolite containing topical product inhibits ultraviolet light-induced inflammation and DNA damage in human skin. *Skin Pharmacol Physiol.* (2007) *20*, 155-161.
24. *Calignano A., La Rana G., Piomelli D.*: Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide. *Eur J Pharmacol.* (2001) *419*, 191-198.
25. *Jonsson K. O., Vandevorde S., Lambert D. M. és mtsai.*: Effects of homologues and analogues of palmitoylethanolamide upon the inactivation of the endocannabinoid anandamide. *Br J Pharmacol.* (2001) *133*, 1263-1275.
26. *Kippenberger S., Loitsch S. M., Grundmann-Kollmann M. és mtsai.*: Activators of peroxisome proliferator-activated receptors protect human skin from ultraviolet-B-light-induced inflammation. *J Invest Dermatol.* (2001) *117*, 1430-1436.
27. *Kemény L.*: Endocannabinoid als neuer Ansatz zur antiinflammatorischen Prävention. (2004) *Dermo Topics*, e1 /2004, Society of Dermopharmacy, Halle
28. *Szepietowski J. C., Szepietowski T., Reich A.*: Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenerol Croat.* (2005) *13*, 97-103.
29. *Rhode H.*: Behandlung des chronischen Analekzems mit einer endocannabinoidhaltigen Pflegecreme. *Haut.* (2003) *14*, 249-250.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

*Debreceni Egyetem OEC, Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Prof. Dr. Remenyik Éva egyetemi tanár)*

Ustekinumabbal szerzett tapasztalatok a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán*

Our experiences with Ustekinumab at the Department of Dermatology in the University of Debrecen

SZEGEDI ANDREA DR., BODNÁR EDINA DR., REMENYIK ÉVA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis vulgaris középsúlyos és súlyos formáinak kezelésében ma már rendelkezésünkre áll a biológiai terápiák egy újabb csoportja, az interleukin 12/23 gátló ustekinumab (Stelara). A psoriasis patomechanizmusának kutatása során feltárt új információk megismerését nagyon gyorsan követte a készítmény kifejlesztése és klinikai alkalmazása, így kiváló példát adott a valódi klinikai problémaorientált kutatás és a gyakorlati hasznosítás összekapcsolódására. A szerzők közleményükben bemutatják a psoriasis patomechanizmusában megismert új szereplőket, az ustekinumab hatásmechanizmusát, hatékonyságát és összefoglalják saját beteganyagukon szerzett tapasztalataikat.

Kulcsszavak:
psoriasis - ustekinumab

SUMMARY

In the treatment of moderate and severe psoriasis vulgaris, a new therapeutical modality is available nowadays, namely the interleukin 12/23 blocking ustekinumab (Stelara). The development and clinical application of this drug was a rapid consequence of the enormous amount of excellent scientific work on the field of psoriasis. Here we can be witnesses of the efficacy of well organized clinical problem oriented researches. The authors give a short overview on the pathomechanism of psoriasis, describe the therapeutical potential and mechanism of ustekinumab and also summarize their own experiences on treating psoriatic patients with ustekinumab.

Key words:
psoriasis - ustekinumab

A psoriasis kezelésében hazánkban jelenleg alkalmazható biológiai terápiáknak két csoportját lehet elkülöníteni. Az első csoport a már régebb óta alkalmazott TNF-alfa gátláson alapuló készítmények csoportja, ahová három biológiai terápiás szer tartozik (1). A második csoport, a citokin gátlók csoportja közel egy éve érhető el Magyarországon és jelenleg egy készítmény sorolható ide, az ustekinumab (Stelara). Hatékonysága az interleukin-12 (IL-2) és IL-23 gátlásán alapul.

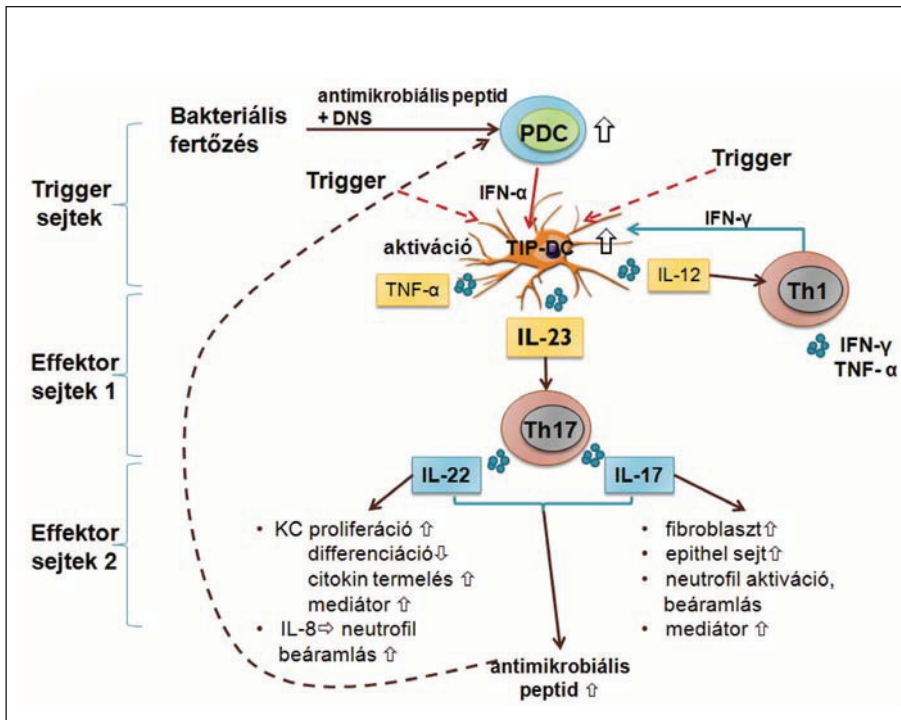
Új szereplők a psoriasis patomechanizmusában

A psoriasis egy olyan immunmediált gyulladási kórkép, melyben a veleszületett és az adaptív immunválasz egyaránt károsodott, működésük kórosan fokozott. Mai ismereteink szerint a psoriasisos plakk kialakulásának kulcsfontosságú első lépése a DNS-LL-37 komplexek képződése. Az LL-37 egy antimikrobiális peptid, mely fokozott expressziót mutat a psoriasisos betegek bőrében fertőzések során vagy sérüléseket követően. Ez az anti-

mikrobiális peptid komplexet képez az elhalt sejtekből kiszabadult saját-DNS-sel és saját-RNS-sel, amely aktiválja a bőrben lévő plasmocitoid dendritikus (pDC) sejteket. Ezen dendritikus sejtek INF- α termelésük révén aktiválják a myeloid dendritikus sejteket (TIP-DC), amelyek ezt követően bevándorolnak a környéki nyirokcsomókba, ahol a keringő, naiv T sejtek effektor-memória T sejtekké való átalakulását serkentik. A már aktivált T limfociták visszaáramolva a bőrbe különböző citokinek termelése útján kapcsolódnak be a gyulladási folyamatba.

A bőr dermisében és epidermisében immunhisztológiai vizsgálatokkal a CD3⁺ T sejtek és a CD11c⁺ dendritikus sejtek felszaporodását mutatták ki. A citotoxikus (Tc) és a helper (Th) T sejtek citokin mintázatának elemzése során kapott eredmények azt mutatják, hogy psoriasisos bőrben elsősorban a Th1, Tc1 és Th17 típusú sejtek jelenlétével kell számolnunk, melyek érése és aktiválásának kialakításában a TIP-DC által termelt IL-12 és IL-23 vesz részt. Ezen sejtek által termelt citokinek, az IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- α és INF- γ szerepet játszanak a keratinociták aktiválásában. Az aktivált keratinociták újabb proinf-

* Szponzorált közlemény



1. ábra

A psoriasis patomechanizmusa vázlatosan

lammatorikus citokinek, kemokinek és egyéb mediátorok (IL-1, IL-6, TNF- α , iNOS) termelése révén hatnak a dendritikus sejtekre, T sejtekre, valamint az innate immunválasz számos szereplőjére, s ezek eredményeként a keratinociták hiperproliferációja, differenciálódási zavara lép fel parakeratosiszt eredményezve és további gyulladásos sejtek (neutrofil granulociták) infiltrálják a bőrt (2, 3, 4) (1. ábra).

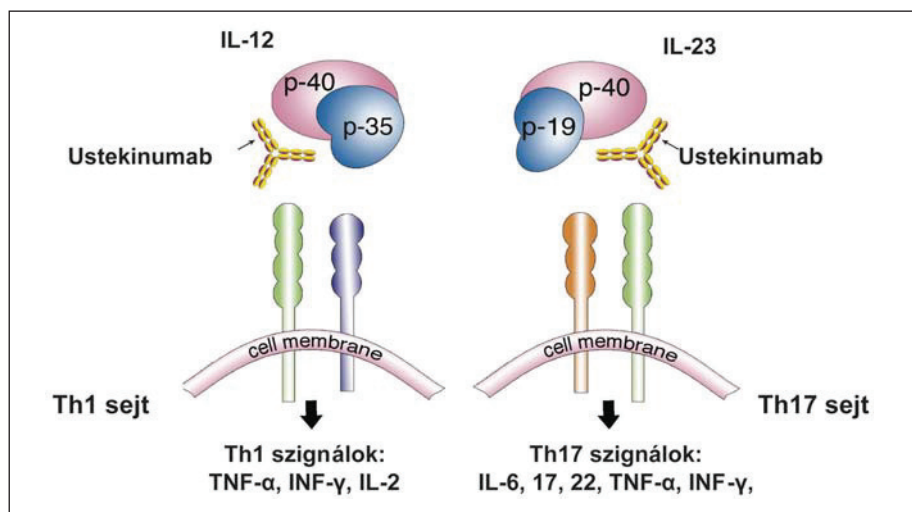
A kutatások és a terápiás eredmények összekapcsolódása psoriasisban

Korábbi kutatások a fentebb említett mediátorok közül elsősorban a TNF- α szerepét emelték ki psoriasisban. Magas szintjét kimutatták mind a bőrben, mind az ízületi folyadékban valamint a keringésben is. Jelenlétében fokozódik az adhéziós molekulák expressziója (ICAM-1, VCAM), és emellett számos citokin képződését indukálja (IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12). A TNF- α centrális kóros szerepet bír a psoriasisos arthritis (PsA) kialakulásában is azáltal, hogy emeli a keringő oszteoklaszt prekursorok, illetve az ízületbe jutott aktív oszteoklasztok mennyiségét (5). A TNF- α központi jelentőségét bizonyítják psoriasisban a TNF- α támadáspontú biológiai terápiás készítmények eredményei. A pikkelysömör mellett TNF- α gátlókat

egyéb gyulladásos kórképekben, például rheumatoid arthritisben (RA) és Crohn-betegségben is sikeresen alkalmaznak.

Az utóbbi években a psoriasis patomechanizmusát vizsgáló kutatások ismételtelen az adaptív immunválasz felé fordultak és a Th17 sejtek, valamint az érésükben, differenciálódásukban kiemelkedően fontos TIP-DC által termelt IL-23 szerepét emelik ki. A psoriasisos bőrben a korábban már ismert aktív Th1 sejtek mellett kimutatták a Th17 sejteket és az általuk termelt IL-17A citokint is nagy mennyiségben detektálták (6). Míg a Th1 sejtek differenciálásában elsősorban az IL-12, addig a Th17 sejtek differenciálásában az IL-23 játszik szerepet. Ez utóbbi proinflammatorikus citokin 2000 óta ismert és számos kutatás bizonyította kiemelt szerepét külön-

böző autoimmun betegségek és a psoriasis kialakulásában. Az IL-23 nagy mennyiségben mutatható ki psoriasisos bőrben, terápia hatására csökken szintje és egérmódelben psoriasisos bőrtünetek alakíthatók ki szubkután adásával. Az IL-23 heterodimer citokin két alegységből áll, p19 és p40 néven ismertek, melyek közül a p40 alegység alkotója az IL-12 citokinnek is. Az IL-23 és Th17 útvonal fontosságát jelzi az is, hogy az IL-23 receptorát vagy a p40 alegységet kódoló génszakaszokban bekövetkező mutációk és a pikkelysömör kialakulása között szoros összefüggést mutattak ki nagy beteganyagon végzett genetikai vizsgálatok (7).



2. ábra

Az ustekinumab hatása. A p40 alegységhez kötődve gátolja mind a Th1, mind a Th17 sejtek érését és citokineik termelését

Ustekinumab

Az ustekinumab egy teljesen humán, monoklonális antitest, mely nagy affinitással kötődik az IL12/23 közös p40-es alegységéhez. Ezáltal megakadályozza mind az IL-12, mind az IL-23 kötődését sejtfelszíni receptoraikhoz és blokkolja az általuk kifejtett hatásokat (8) (2. ábra). Elsősorban a naív T sejtek Th1 és Th17 irányú differenciálódását csökkenti. Kanadában törzskönyvezték először psoriasisban szenvedő betegek kezelésére 2008. decemberében, 2009 óta Európában is elérhető, hazánkban pedig 2010. júniusa óta tudjuk alkalmazni a biológiai terápiák ezen formáját. A készítmény szubkután injekció formájában kerül forgalomba, a betegek az első injekció után négy hét múlva, majd ezt követően 12 hetente kapnak egy injekciót. 100 kg testsúly alatt 45 mg, felette 90 mg dózisban kell alkalmazni.

Irodalmi adatok az ustekinumab hatékonyságáról

Az ustekinumab psoriasis vulgaris plakkos formájában kifejtett hatékonyságának vizsgálatára két III-as fázisú, multicentrikus, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatot folytattak le, a PHOENIX 1 és 2 vizsgálatokat (9,10). A PHOENIX 1 esetében 766 beteget választottak be, akik a 0. 4. és 12 héten 45 mg (A csoport) vagy 90 mg (B csoport) ustekinumabot, illetve placebót kaptak, majd ezután az aktív kezelés folytatódott 40, illetve 76 héten át. A 12. héten az A csoportban a betegek 67,1%-a, a B csoportban pedig 66,4%-a érte el a kezdeti tünetek 75%-os javulását (PASI 75). Mindkét kezelési csoportban a maximális hatást a 24. hétre érték el a betegek, ekkor a PASI 75 76,1% (A csoport) és 85% (B csoport) volt. A PASI értékek javulásával párhuzamosan javultak az életminőségi paraméterek. A 12 héten DLQI 0 vagy 1-es értéket ért el a betegek 53,1 (A csoport) és 52,4%-a (B csoport).

A PHOENIX 2-es vizsgálatban 1230 beteg vett részt és 52 hétig tartott. Az ustekinumab hatékonyságát ez is alátámasztotta, mivel a 12. héten a betegek 66,7 illetve 75,7%-a a 20. héten pedig 74,9 és 83,5%-a ért el PASI 75 javulást, attól függően, hogy 45 vagy 90 mg-os dózisban kapták a készítményt.

Saját adataink ustekinumab alkalmazása során

2009. november és 2011. március között 13 betegnél alkalmaztunk ustekinumab kezelést a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán. A betegek kezdetben gyógyszerkipróbálás keretében kapták a gyógyszert, később OEP engedéllyel folytattuk kezelésüket, illetve 2010. június óta az új betegek szintén támogatott formában részesülnek a kezelésben.

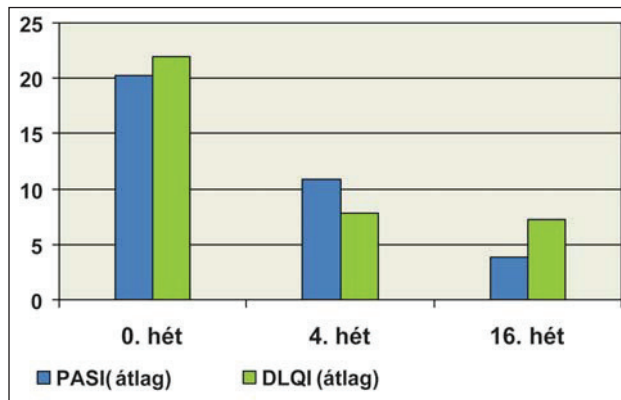
A betegek jellemzői:

A 13 beteg közül 8 férfi és 5 nő volt. A kezelt betegek közül a legfiatalabb 33, a legidősebb 77 éves volt, átlag életkoruk 51 év. A betegek közül 6-nak, tehát 46%-nak családjában fordult elő psoriasis. Az ustekinumabbal kezelt betegeknél átlagban a kezelés megkezdése előtt 25 évvel kezdődött bőrbetegségük, a legkevesebb 16 éve, a legtöbb 39 éve állt fenn. A 13 beteg közül 8-nak, tehát a

Kor (év)	51
Nem (férfi)	8 (61,5%)
Átlag súly (kg)	100
< 100 kg	9 (69%)
> 100 kg	4 (31%)
Pozitív családi anamnézis	6 (46%)
Psoriasis fennállása átlagosan (év)	25
Arthritis psoriatica	8 (61,5%)
Megelőző lokális kezelés	13 (100%)
Megelőző fénykezelés	12 (92%)
Megelőző szisztémás kezelés	
Methotrexat	13 (100%)
Acitretin	10 (77%)
Cyclosporin A	11 (85%)
Megelőző biológiai kezelés	9 (69%)

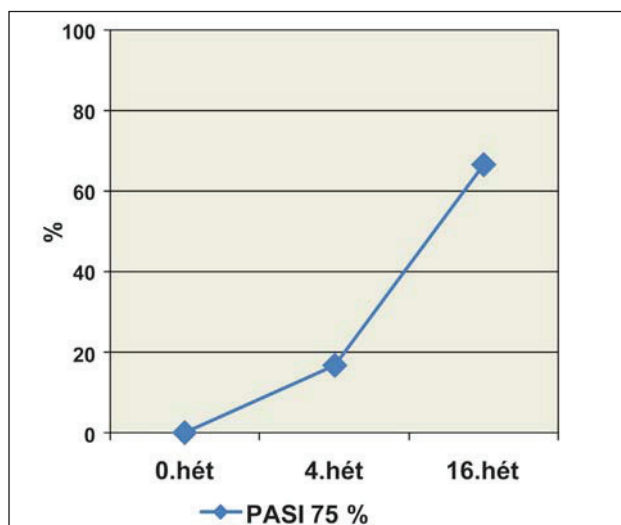
3. ábra

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán kezelt 13 beteg jellemzői



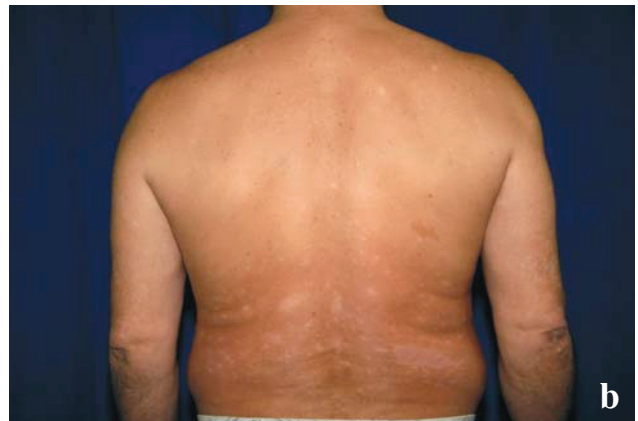
4. ábra

A PASI és DLQI átlagok alakulása ustekinumab kezelés mellett betegeinknél



5. ábra

A PASI 75 arányt elért betegek százaléka ustekinumab kezelés alatt betegeinknél



6. ábra

Ustekimumab kezelés előtt (a) és kezelés alatti (b) klinikai tünet



7. ábra

Ustekimumab kezelés előtt (a) és kezelés alatti (b) klinikai tünet

beteg 61,5%-ának volt korábban diagnosztizált arthritis psoriaticája, de az ustekinumab kezelés indításakor egy betegnél sem állt fenn aktív ízületi gyulladás. A betegek közül 9-en (69%) voltak 100 kg-nál kisebb súlyúak, míg 4-en (31%) 100 kg felettek (3. ábra).

A psoriasis megelőző kezelése:

A betegek közül a lokális kezelések mellett egy fényérzékeny beteg kivételével mindenki részesült fénykezelésben biológiai terápia indítását megelőzően. Az ustekinumab kezelés előtt az összes beteg részesült methotrexat

kezelésben, 11 beteg (85%) esett át cyclosporin A, 10 beteg (77%) acitretin kezelésén. Biológiai terápiaik közül 8 beteg (61,5%) kapott infliximab, 3-3 adalimumab és etanercept (23-23%) és 1 beteg (7,7%) efalizumab kezelést, 2 beteg (15%) mindhárom TNF- α gátló kezelésén átesett az ustekinumab kezelés indítása előtt. A 13 beteg közül 4 (31%) biológiai terápia szempontjából naivnak számított.

Ustekinumab kezelés eredményei:

Az ustekinumab kezelés megkezdésekor, a 0. héten az

átlag PASI érték 20,2 és az átlag DLQI 21,9 volt. A 4. hétre a PASI átlagban 10,9-re, a DLQI átlagban 7,8-ra változott. A 16. héten az átlag PASI 3,8, míg az átlag DLQI 7,2 volt (4. ábra). A betegek közül 12 esett át a 4. heti viziten, melyek közül 2 beteg (16,7%) ért el PASI 75-ös javulást. A kezelt betegek közül 9-nél történt már meg a 16. heti vizit, melyek közül 6 beteg ért el PASI 75-ös javulást, mely 66,7%-nak adódott (4., 5. ábra).

Ustekinumab kezelés során észlelt mellékhatások:

Betegeink átlagosan 27 hete részesülnek ustekinumab kezelésben, mely során 4 esetben figyeltünk meg vírusinfekciót, 1 betegnél alakult ki foggranuloma, míg egy idősebb betegnél, akinek az anamnézisében már szerepelt basalioma eltávolítás, röviddel a kezelés megkezdése után az arcon basaliomát észleltünk.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy klinikánkon is megfigyeltük az ustekinumab hatékonyságát (6., 7. ábra). Saját betegeinken, akiknél a psoriasis súlyos formában, régen állt fenn és számos korábban alkalmazott terápiára nem mutattak jó válaszkészséget, 66,7%-ban PASI 75 javulást tudtunk kimutatni a 16. hétre, mely megfelel a PHOENIX 1-es és 2-es vizsgálatban megfigyelt eredményeknek. Ugyancsak kedvezőnek találtuk az ustekinumab kezelés mellékhatás profilját.

IRODALOM

1. Gyulai R.: A psoriasis biológiai terápiája - amit a háziorvosnak tudnia kell. Családorvosi Fórum (2010) 10, 8-11.
2. Nestle FO et al.: Psoriasis. N Engl J Med (2009) 361 (5), 496-509.
3. Zaba L. C., Krueger J. G., Lowes M. A.: Resident and „inflammatory” dendritic cells in human skin. J Invest Dermatol (2009) 129, 302-308.
4. Nickoloff B. J., Qin J. Z., Nestle F. O.: Immunopathogenesis of psoriasis. Clin Rev Allergy Immunol (2007) 33, 45-56.
5. Szegedi A.: Psoriasis napjainkban. LAM (2008) 18 (2), 103-110.
6. Haider et al.: Identification of cellular pathways of “type 1,” Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. J Immunol (2008) 180 (3), 1913-20.
7. Barker J., Krueger J. G.: Translational research into the therapeutic role of targeting IL-12/IL-23: from bench to bedside. Dermatology News (2010) 11 (1), 1-8.
8. Krulig E., Gordon K. B.: Ustekinumab: an evidence-based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. Core Evidence (2010) 5, 11-22.
9. Leonardi C., Kimball A. B., Papp K. et al.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX1). Lancet (2008) 371, 1165-1174.
10. Papp K. et al.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX2). Lancet (2008) 371, 1675-1684.

Atópiás Bőrbetegekért Egyesület közhasznúsági jelentése 2010

Az Egyesület alakulásának időpontja: 2005. 05. 06.

Az Egyesület működésének kezdete: 2005. 05.06.

Bírósági bejegyzés száma: 12. Pk.60.280/2005/3

A nyilvántartást vezető bíróság: Fővárosi Bíróság Egyesület nyilvántartási száma: 11504

Az Egyesület székhelye: Budapest 1085 Mária u. 41.

Az Egyesület közhasznú szervezet.

Az Egyesület célja az atópiás dermatitissel kapcsolatos egészségmegőrző, betegség megelőző, gyógyító-, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, a betegséggel kapcsolatos tudományos tevékenység, kutatás, nevelés és oktatás, képességfejlesztés és ismeretterjesztés.

2010 évi eredmény

Állományi létszám és bérköltés, személyi jellegű kifizetés: nem volt

Anyagköltés: 399 Eft, melyből 383 Eft a tevékenységgel kapcsolatos anyagbeszerzés, 16 Eft nyomtatvány és irodaszer beszerzése

Igénybevett szolgáltatások:

Könyvelési szolgáltatás: 211 Eft Kongresszusi részvétel 57 Eft

– Egyéb: 5 Eft

– Bankköltés: 52 Eft

A Társaság bevételeinek összetétele:

– egyéb támogatás: 1000 Eft (Astellas Pharma Kft)

– tagdíjból: 18 Eft

– bank kamat: 1 Eft

Saját tőke:

2009 évi közhasznú eredmény: -287 Eft

2010 évi közhasznú eredmény: 226 Eft

Az Egyesület saját tőkéje: 820 Eft

Az Egyesületnek köztartozása nincs.

Az Alapítvány Kuratóriuma



Tudományos emlékülés és szoboravatás

Dr. Szodoray Lajos egyetemi tanár (1904 –1980)

a DE-OEC BŐRGYÓGYÁSZATI KLINIKA IGAZGATÓJA EMLÉKÉRE

Prof. Dr. Szodoray Lajos életrajza

1904. március 26-án, Budapesten született. Ott szerzett orvosi diplomát 1928-ban, majd 1950-ig a egyetemi Bőrkinikán dolgozott, ahol többek között vezetője volt a szövettani és a szerológiai laboratóriumnak. 1935-ben a Budapesten megrendezett 9. nemzetközi dermatológiai kongresszus titkáraként működött. Tudományos munkássága alapján az Egyetem 1938-ban magántanárrá habilitálta „Bőrkórtani laboratóriumi vizsgálati módszerek” c. tárgykörből, majd 1945-től egy éven át megbízta a budapesti Bőrkinika vezetésével.

A debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinika igazgatójává 1949. decemberében nevezték ki. 25 éves intézetvezetői működése alatt a klinika ágylétszámát kétszeresére emelte, új gyermek- és veneréas osztályokat állított fel, újból működésbe helyezte a klinika kórszövettani laboratóriumát. Megszervezte a Magyar Dermatológiai Társulat (MDT) tiszántúli szekcióját és a szakorvosok továbbképzését. 1974-ig, nyugdíjba vonulásáig a Debreceni Bőrkinikán 50 orvos dolgozott, közülük 1 professzor, 6 docens és ugyancsak 6 adjunktus, számos kórházi vagy BNGI főorvos nyert kinevezést, 37-en szereztek szakképesítést. Az orvostudományok doktora minősítést 1 munkatársa, kandidátusit 7, med. biol. doktori minősítést 1 munkatársa szerzett. Ordinariusi működése alatt a Debreceni Bőrkinikán megjelent cikkek száma: 628, a könyvek 7.

Az 50-es években egy-egy tanévben a DOTE dékánja, majd tudományos dékánhelyettese és több, mint 20 éven át a debreceni Szakvizsgabizottság elnöke volt. Egy éven át az Orvostudományi Könyvtár igazgatójaként is működött. 1954 és 1969 között tagja volt az ETT-nek, elnöke a TIT Hajdú- Bihar megyei tagozatának, 1958-tól pedig tagja, majd társelnöke a MTA Orvostörténeti Bizottságának. Az MDT-ben titkári, 1948-ban főtítkári, majd a 70-es években elnöki tiszteletet töltött be.

Rendkívüli érdemei vannak a tankönyvírás terén is. 1952-ben Rajka Ödönnel megírta a négy kiadást megért Bőr- és Nemigyógyászat tankönyvet, majd 1970-ben tanszékvezető társaival együtt egy újabbat állítottak össze. Ő írta az Onkológiai tankönyv bőrdaganatokkal foglalkozó fejezetét, szerkesztője és társszerzője volt az Orvosi Mycologia kiadványnak. Munkatársával, Vezekényi Klárával együtt írták meg a 70-es években az „Iconographia selecta dermatopathologica histologica” c. hézagpótló kórszövettani atlaszt.

Tudományos munkásságát könyvein kívül 228 magyar, német, angol és francia nyelven megjelent publikáció fémjelzi. Kutatóként elsősorban morfológus volt. Foglalkozott a bőr normál és patohisztológiájával, többek között a bőr elszarusodási kérdéseivel és reticuloendothel funkciójával, a naevusok idegrendszeri összefüggéseivel. De tanulmányozta a porphyria cutanea tarda hátterében álló hepatopathia etiológiáját is, amelyben az irodalomban elsőként vetette fel még 1943-ban a krónikus alkoholizmus és a syphilis szerepét. Debrecenben dermatoonkológiával és dermatomycológiával, valamint az akkor kötőszöveti betegségeknek nevezett autoimmun kórképekkel foglalkozott. 1955-ben védte meg a psoriasis pathomechanismusáról szóló doktori disszertációját, benne számos, ma is idézett fontos, új adattal. Érdekelték a foglalkozási dermatosisok, a mezőgazdasági dolgozók bőrbetegségeinek epidemiológiája, a napfény- okozta bőrkárosodások.

Kutatómunkája eredményeit, az irodalomban elsőként publikált experimentális adatait és újonnan felismert kórképeket a külföldi kézikönyvek (Jadassohn, Urbach) és közlemények a mai napig méltatják és idézik. Megjegyzendő, hogy olyan publikációk szerzői közé sohase írta be a nevét automatikusan, ahol a munkában maga is nem vett részt tevékenyen.

Számos külföldi dermatológiai és tudományos társulat: a francia, svéd, lengyel, NDK és nyugat-német, bolgár, jugoszláv és csehszlovák társaság választotta elismerése jeléül *tiszteletbeli tagjává*. Külföldi tanulmányúton és nagyszámú kongresszuson képviselte hazánkat nemcsak Európában, hanem a tengerentúlon is: az USA-ban, Kanadában.

Kiemelkedő tudományos működéséért 1948-ban „Kiváló munkás”, 1955-ben „Munkaéremrend”, orvostörténeti munkásságáért 1959-ben „Weszprémy emlékérem”, 1963-ban „Kiváló orvos”, 1964-ben és 1974-ben ismételtlen a „Munkaéremrend aranyfokozata”, 1976-ban pedig „Kaposi Mór” emlékérem *kitüntetésben* részesült. 1974-től mint professzor emeritus 1980-ig, élete utolsó évéig aktívan, töretlen lelkesedéssel munkálkodott.

Tudományos emlékülés és szoboravatás

Régen várt eseményre került sor 2011. május 13-án a DE-OEC Bőrgyógyászati Klinikán. Az ünnepi tudományos emlékülést a klinika tantermében *Dr. Paragh György* centrumelnök nyitotta meg, aki a bevezető gondolatok után ismertette *Dr. Szodoray Lajos* professzor életútját. Ezután *Dr. Fésüs László* prorektor, a szoborpark megalapítója tartotta meg köszöntő beszédét. Kiemelte, hogy professzor úr indította el a dermatológiai kutatómunkát az egyetemen kollaborációban elméleti intézetekkel és más klinikákkal, amelynek alapján hazai és nemzetközi elismertséget szerzett. Ezt követte *Dr. Horkay Irén* emeritus professzor, az egykori tanítvány előadása „*Szodoray professzor úr élete és példája*” címmel, amelyből az életrajzi adatokon túl megismerhettük az európai híru dermatopatológust, amint az a szobor talapzatán is olvasható, a kiváló oktatót, a széles műveltségű polihisztort, a református hitét megtartó professzor puritán, tiszta erkölcsű személyiségét. *Dr. Remenyik Éva* professzornő, a klinika igazgatója beszédében kiemelte, ma is követendő példaként tekint a professzorra, hiszen az emberi és szakmai mércét egyaránt magasra helyezte. Utalt arra is, hogy a mai, megváltozott társadalmi környezetben az egészségügynek, a klinikának egyaránt újabb és újabb kihívásoknak kell megfelelni. Az emlékezések sorát *Dr. Szállási Árpád* egyetemi tanár folytatta, „*Szodoray Lajos professzor, az orvosi kultúrtörténész*” címmel. Más megközelítésben hallhattunk a professzor életútjáról fia, *Dr. Szodoray Péter* főorvos visszaemlékezésében, aki „*Gondolatok apám életútjáról*” címmel foglalta össze emlékeit. Majd az egyetem egyik orvostanhallgatója az intézmény munkatársai és hallgatói nevében virágcsokrot adott át a professzor úr lányának, *Szodoray Évának*. Az ülés záróakkordjaként *Dr. Vitéz Ferenc* főiskolai docens ismertette a szobor alkotójának, Juha Richárd debreceni szobrászművésznek életútját és a Magyar Művelődési Intézet és Képzőművészeti Lektorátus véleményét. Az emlékülés *Dr. Paragh György* centrumelnök úr szavaival zárult, aki felhívta a résztvevők figyelmét arra, hogy *Szodoray Lajos* professzor életének dokumentumai a DE-OEC Tudományos Konferencia Központban nyílt kiállításon is megtekinthetők.

A program második részében következett az emlékszobor felavatása és koszorúzása. A mellészobor, amely a szoborpark legújabb, tizedik tagja, a DE-OEC, a Magyar Dermatológiai Társulat, a Bőrgyógyászati Klinika Szodoray Alapítványa és a Szodoray család támogatásával valósult meg, talapzatán az „*Ars longa, vita brevis*”, a professzor által is sokszor emlegetett latin mondat olvasható. A szobrot *Dr. Paragh György* centrumelnök, *Dr. Remenyik Éva* klinikaigazgató és *Dr. Szodoray Péter* főorvos leplezték le. Ezt követően a Debreceni Egyetem nevében *Dr. Fésüs László* prorektor, az Orvos- és Egészségtudományi Centrum nevében *Dr. Paragh György* centrumelnök, az Általános Orvostudományi Kar nevében pedig *Dr. Csernoch László* dékán helyezte el az emlékezés koszorúját. Majd *Dr. Remenyik Éva* igazgató és *Dr. Horkay Irén* emeritus professzor a Bőrgyógyászati Klinika, *Dr. Remenyik Éva* elnök, *Dr. Juhász István* egyetemi docens, *Dr. Légrádi Mária*, a Pécsi Tudományegyetem munkatársa, valamint *Dr. Holló Péter*, a Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati Klinika adjunktusa, a Társulat pénztárosa a Magyar Dermatológiai Társulat nevében koszorúztak. A tanítványok nevében *Dr. Mészáros Csilla* egyetemi docens, *Dr. Ladányi Éva* egyetemi adjunktus és *Dr. Szabó Éva* főorvos helyezték el az emlékezés koszorúját. A hallgatók nevében *Ardai Anna*, a Hallgatói Önkormányzat elnöke és *Juhász Péter*, a Tanulmányi és Szociális Bizottság elnöke, a Közművelődési Titkárság nevében *Krénné Cserép Zsuzsa* titkárságvezető és *Katona Bálint* alkotóművész koszorúztak. A család koszorúját *Dr. Szodoray Péter* főorvos helyezte el. Végül lehetőség nyílt arra, hogy azok is elhelyezhessék a tisztelet virágait, akik magánszemélyként jelentek meg az ünnepségen.

Az emlékülést és a szoboravatást centrumelnöki fogadás zárta.



Az ünnepi emlékülés elnöksége



Az ünnepi emlékülés résztvevői



Dr. Szodoray Péter, Szodoray Éva és Horkay Irén professzornő, az egykori tanítvány



Dr. Paragh György centrumelnök koszorúz



Koszorúzás a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika nevében



Koszorúzás az MDT képviselőjében



Az egykori tanítványok koszorúznak



Juha Richárd szobrászművész és a családtagok

Összeállították:
A DE OEC Bőrgyógyászati Klinika munkatársai és az MDT Vezetősége

KÖNYVISMERTETÉS

Hunyady János:

ISTENNEL ÉS ISTEN NÉLKÜL.

Radnai Kiadó 2011-05-30

ISBN 978-963-7146-46-6

www.istennelesistennelkul.hu

Az enciklopédia jellegű könyv az olvasónak számos olyan információt nyújt melyek egy részét talán ismeri, de a szerző követte sajátos filozófiai összefüggések ezen ismereteknek más dimenziót ad. A Vígh István festőművész képeivel demonstrált fejezetek az Univerzum-, az élet kialakulására alkalmas Föld keletkezésével, az első élő szervezet és az élővilág létrejöttével, az élőlények törzsfajlásával, az emberi faj kialakulásával, az értelem, a hit létrejöttével, a Homo sapiens kifejlődésével és a *végző kudarc* felé vezető *sikertörténet*-vel foglalkozik.

A szerző az emberi tudás és a hit kialakulásának és egymással kapcsolatos viszonyának történetét „a tudás fájának” gyümölcséből történő fogyasztástól, „azaz első paradicsomi kiűzetéstől” az írásbeliség megjelenésén át napjainkig, azaz „a második paradicsomi kiűzetési” követi. Évezredekben keresztül a hit és a tudás elválaszthatatlanul összetartoztak. A szerző a tudás és a hit elválasztásának következményeként értékeli a napjainkra jellemző, környörtelen, környezet-, élet-, család- és emberromboló világot. A környezet iránti kíméletlenség elsődleges okaként a korábban humanusnak, humanitáriusnak tartott *Homo sapiens* tartja, aki emellett önző, környezetét saját számára könyörtelenül felhasználó, rövidtávra gondolkodó lény, „kik közül csupán csak a kisebb hatékonyságúak a valóban humanitárius tulajdonsággal rendelkezők”.

Az örökölt tudásanyag az elmúlt 200 évben történő változások eredményeként a korábban Istennel együtt szerzett tudás, „Isten megismerése nevében indult.” Az újkor hajnalán az Isten-hívő emberek a tudás által olyan információhoz jutottak, melynek révén sokan megkérdőjelezték isten létezését. Napjainkban a tudás felhalmozás Istennel és isten nélkül folytatódik. Az emberiség örökségét fenyegető veszély részben kozmikus eredetű potenciális lehetőség, részben napjaink realitásaként, az ember által létrehozott pusztulás, mely a légkör szennyezettség, a felmelegedés és a tenger pH változásában nyilvánul meg.

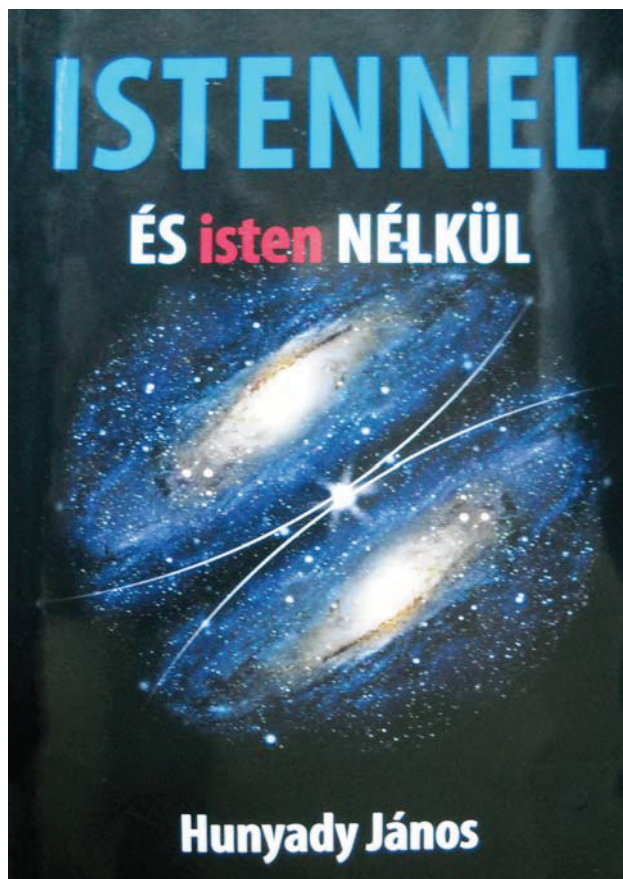
Ezen utóbbi elváltozásokat a modern, önző ember környezetére és családjára nézve is felelőtlen *hit nélküli* pusztítása váltja ki, mely egyben az emberiség paradicsomból történő *második* kiűzetéshez vezet.

Bár a könyv tartalmi ismeretanyaga nem kizárólag orvosoknak készült, a káros tényezők között a környezetváltozással összefüggő kórokozók (bakteriális és virális infekciók) valamint a környezetváltozással összefüggésbe hozható betegségek (allergiás kórképek, fénykárosodások, bőr tumorok) is részletezettek.

A szerző minden sora az utolsó fejet mondanivalóját szolgálja „A modern világ alapja a tudáson alapuló hit”.

Hunyady János professzor úr könyvének információs adata és elgondolkodtató szemléletmódja minden „e világban élő” olvasójának megszívlelendő olvasmányként ajánlott.

Temesvári Erzsébet dr.



KONGRESSZUSI NAPTÁR 2011

41st Annual ESDR Meeting

Rendezvény kezdete: 2011.09.07-10.
Helyszín: Spanyolország- Barcelona
www.esdr.org

Lymphoedema drainage kezelés elmélete és gyakorlata

Időpont: 2011.09.12-15.
Helyszín: Főv. Önk. Egy. Szent István és Szent László Kh.
- Lymphoedema Rehabilitációs Osztály
Tudományos információ:
Prof. Dr. Daróczy Judit
Tel.: 280-1368

II. Harkányi Psoriasis Konferencia

Időpont: 2011.09.30-2011.10.02
Helyszín: Harkány
Rendező: Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdő
Kórház
Szervező: Dr Hortobágyi Judit

Magyar Sebkezelő Társaság XIV. és a SEBINKO Szövetség XV. kongresszusa

Időpont: Budapest, 2011. október 12-13-14.
Helyszín: Novotel Budapest Congress
1123 Budapest, Alkotás u. 63-67.
Információ: Várhegyi László ügyvezető igazgató
É+L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft.
Egészségügy + Üzlet tematikus portál főszerkesztője
1364 Budapest 4, Pf. 354.
<http://www.kozerdeku-hirdetmenyek.hu>
<http://www.euuzlet.hu>

III. Esztétikai Dermatológiai Továbbképzés és Workshop

Időpont: 2011.10.14-16.
Helyszín: Magyarország- Budapest
Szervező: Magyar Magánbőrgyógyászok Közhasznú
Egyesülete
Általános szervező adatai:
G-Management Zrt.
Telefon: (1) 320-4848
info@gmrt.hu

Psoriasis Világnap

Időpont: 2011.10.29.
Tudományos információ:
Prof. Dr. Kemény Lajos,
Dr. Gyulai Rolland
SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
6720 Szeged Korányi fasor 6.
Telefon: 62/ 54-59-96, 54-52-60
Fax: 62/ 54-59-54
rpg4@mail.derma.szote.u-szeged.hu

Magyar Dermatológiai Társulat 84. Nagygyűlése és X. Dermato-Pharma Szakkiállítás

Időpont: 2011.12.08-10.
Helyszín:
Magyarország- 1089, Budapest Nagyvárad tér 4. NET
(Nagyvárad téri Elméleti Tömb)
Tudományos információ
Dr. Wikonkál Norbert
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani, és
Bőronkológiai Klinika
1085, Budapest, Mária u. 41.
office@derma.hu, secretary@derma.hu
Általános szervező adatai:
Bagdi Károly ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
1461 Budapest, Pf: 11.
Telefon: 06-1-2990184, -85, -86
Fax: 06-1-2990187
kbagdi@convention.hu

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot
a hirdetések elfogadására,
de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.



1145 Budapest, Bosnyák u. 20-22.
Tel.: 383-6760, 383-6922, Fax: 222-4797