

B7A BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI

Szemle

2008 DEC 19.

84. ÉVFOLYAM

2008. 5. SZÁM



Jubileum a Debreceni Bőrklinikán

DY

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 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.	Várkonyi Viktória dr.

TARTALOM

84. évf. 2008. 5. szám

Juhász István dr.:

Dr. Nagy Endre professzor úr köszöntése135

Remenyik Éva dr.:

Dr. Horkay Irén professzornő köszöntése137

Remenyik Éva dr., Balogh Attila dr., Törőcsik Dániel dr., Tamás Ildikó dr., Wikonkál Norbert dr., Horkay Irén dr.:

Az ultraibolya fény immunológiai hatásai139

Emri Gabriella dr., Remenyik Éva dr., Horkay Irén dr.:

A polymorph fény-exanthema pathogenezeise – tények és teóriák147

Jókay Ágnes, Bégány Ágnes dr., Emri Gabriella dr.:

Az UV index jelentősége a fényvédelemben151

Törőcsik Dániel dr., Irinyi Beatrix dr., Bégány Ágnes dr., Horkay Irén dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.:

Thalidomide alkalmazásával szerzett tapasztalataink a Debreceni Egyetem bőrklinikáján155

Kiss Flóra dr., Veres Imre dr., Udvardy Miklós dr., Szász Róbert dr., Remenyik Éva dr.:

Akut graft-versus-host betegség162

Könyvismertetés168

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 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	V. Várkonyi MD

CONTENTS

Vol. 84. N° 5. 2008.

István Juhász:

Greetings to Professor Endre Nagy135

Éva Remenyik:

Greetings to Professor Irén Horkay137

Éva Remenyik, Attila Balogh, Dániel Töröcsik, Ildikó Tamás, Norbert Wikonkál, Irén Horkay:

Immunologic effects of ultraviolet light139

Gabriella Emri, Éva Remenyik, Irén Horkay:

Pathogenesis of polymorphic light eruption — facts and theories147

Ágnes Jókay, Ágnes Bégány, Gabriella Emri:

The importance of the UV index in the sun protection151

Dániel Töröcsik, Beatrix Irinyi, Ágnes Bégány, Irén Horkay, Éva Remenyik, Andrea Szegedi:

Our experiences with thalidomide in the Department of Dermatology, University of Debrecen155

Flóra Kiss, Imre. Veres, Miklós Udvardy, Róbert Szász, Éva Remenyik:

Acute graft-versus-host disease162

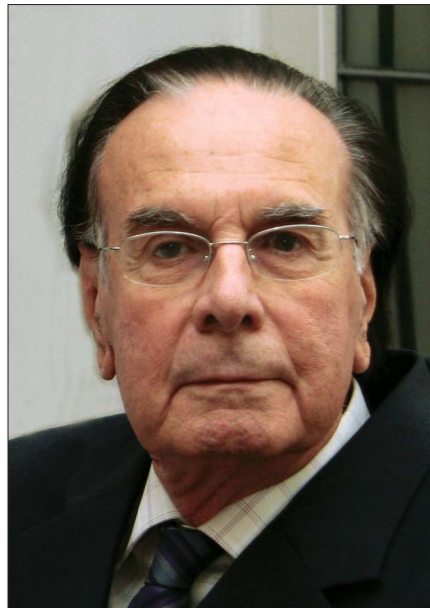
Book reviews168

Dr. Nagy Endre professzor úr köszöntése

Juhász István dr.

Greetings to Professor Endre Nagy

István Juhász dr.



Nagy Endre professzor úr 1923. május 26-án született, egyetemi tanulmányait Debrecenben végezte. 1947-ben itt szerzett orvosi diplomát, 1950-ben pedig dermatológiai szakvizsgát. 1974 és 94 között a Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinika igazgató egyetemi tanára volt. Csaknem húszesztendő pályafutása alatt az elődje, Szodoray Lajos által is képviselt, német mintára létrehozott, sokszínű bőrgyógyászati műhelyt építette tovább. Beosztottjainak önálló profilt szánt, és odaadóan segítette munkatársai szakmai előrehaladását. A 70-es és 80-as években a politikai rendszer már lehetővé tette a külföldi kollégákkal és kutatókkal való kapcsolattartást, az általa vezetett intézetből is sokan jutottak el külföldi kongresszusokra és hosszabb- rövidebb tanulmányutakra is. Széles látókörének és az általa igen nagy intenzitással ápoltnemzetközi kapcsolatrendszernek köszönhetően a külföldön éppen megjelent diagnosztikus és terápiás újításokat a klinikus beosztottak is nagyon hamar megismerhették. Az időszak csaknem valamennyi európai neves vezető bőrgyógyász klinikusa és kutatója megfordult az általa rendezett tudományos konferenciák díszvendégeként. Sohasem maradhattak el a rendszeres folyóirat referálók, melyek az internet és a digitális fényképezés korszaka előtt az információátadás legjelentősebb formáinak számítottak. Oktatómunkája legfőbb célja volt a dermatológiai és venerológiai kórképek korszerű szemléletének és modern kezelésének megismertetése a hallgatókkal és a szakorvosjelöltek-

kel. Az általa bevezetett kiscsoportos oktatás eredményezte a gyakorlatok rendszeres látogatottságát. A hallgatók számára tartott előadásai színvonalasak voltak, a fiatalok tisztelték. Fő tudományos munkája a szintetikus antimaláriás szerek hatásának vizsgálata volt autoimmun kórképekben. 117 tudományos közleménye jelent meg magyar, angol és német nyelven. Ezek javarésze az egyes kollagén betegségek különböző formáival és azok kezelésével foglalkozott. E témakörből írta meg kandidátusi disszertációját „*Szintetikus antimaláriás szerek alkalmazása a dermatológiában, különös tekintettel a lupus erythematosesre*” címmel. A kandidátusi fokozatot 1966-ban, az orvostudomány doktora fokozatot 1984-ben nyerte el. Vezetése alatt több kandidátusi értekezés született. Több alkalommal volt külföldön tanulmányúton, szerepelt kongresszusokon: a környező szocialista országok mellett Olaszország, Svájc, az NSZK számos városában, Hollandiában, Ausztriában, Spanyolországban és az Egyesült Királyságban is. A klinikán a fekvőbeteg ellátás mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapott a kozmetológiai, allergológiai, fotodermatológiai és a mikológiai szakrendelés. Magas óraszámában történt az autoimmun, a krónikus fekélyben szenvedő és a pikkelysömörös betegek kezelése, folyamatos gondozása. Jelentős szerepe volt abban, hogy az égett betegek színvonalasabb ellátása érdekében 1983-ban megalakulhatott a klinikán az égéstraumatológiai osztály. Felismerte a dermatoonkológiai betegek komplex ellátásának fontosságát és megterem-

tette az alapját annak, hogy egy regionális feladatokat ellátó, jól működő dermatochirurgiai és dermatopathológiai profil alakulhatott ki a klinikán. Évekig megyei szakfelügyelő főorvosi funkciót látott el. Szakmai szervező feladatai közé tartozott a régió bőrgyógyászati továbbképzéseinek koordinálása, melyet 1957 óta a Magyar Dermatológiai Társulat Tiszántúli Szakcsoportjának titkára, majd vezetőjeként nagy odaadással végzett. Az MDT vezetőségének tagjaként (1969-től), valamint a Bőrgyógyászati és Venerológiai Folyóiratreferátumok c. lap szerkesztőbizottságának tagjaként (1967-től) jelentős befolyással bírt a hazai bőrgyógyász közélet alakulására is. 1981-ben az Osztrák Dermatológiai Társulat levelező tagjává választotta, 1983-ban *Kaposi-émlékérmét*, 1986-ban *Kiváló munkáért kitüntetés*, 1992-ben *Pro Universitate díjat* kapott. 1993 óta nyugalmazott professzor, azóta a Bőrklínikán, mint szaktanácsadó dolgozik.

Dr. Nagy Endre nyugalmazott egyetemi tanárt a Bőrgyógyászati Klinikán több évtizeden át végzett áldozatos munkája, az egészségügyi ellátás érdekében kifejtett tevékenysége, lelkiismeretes oktatói tevékenysége elismeréséül - születésének 85. évfordulója alkalmából szeretettel köszöntik tanítványai, munkatársai, kollégái és tisztelői.

*

This year the staff at the Department Dermatology, Medical and Health Science Center of Univ. Debrecen celebrates the 85th birthday of Professor Endre Nagy. His followers and former co-workers recognize the conscientious teaching and education he carried out throughout the almost twenty years of his chairpersonship. The diversified medicinal activities in the field of dermatology and the tireless pursuit of the scientific background of a large number of disease conditions is also acknowledged.

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: dr. Remenyik Éva, egyetemi tanár)*

Dr. Horkay Irén professzornő köszöntése Greeting of Professor Dr. Irén Horkay

REMENYIK ÉVA DR.



Horkay Irén egyetemi tanulmányait a Debreceni Orvostudományi Egyetemen folytatta mindvégig kitűnő eredménnyel, ahol 1963 májusában „Promotio sub Rei publicae popularis” kitüntetéssel avatták orvosdoktorrá. Életpályája a tanulóévek alatt nyújtott ígéretes teljesítménynek, céltudatosságnak és igényességnek megfelelően alakult mind az oktató, mind a gyógyító, mind a kutatómunka terén. A kiváló adottságok mellett a református lelkészcsaládból hozott szellemiség párosult a kitartó, szívós munkával, ez az, ami minden nehézség ellenére folyamatosan ívelő szakmai pályafutása záloga.

1962 óta a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán dolgozik, ahol bőr- és nemibetegségekből és orvosi laboratóriumi vizsgálatokból szerzett szakorvosi képesítést. 1980-ban elnyerte a kandidátusi, 1991-ben az MTA doktora tudományos fokozatot. 1992 óta egyetemi tanári munkakörben, intézetvezető helyettesként, 2008. júniustól professzor emeritusként dolgozik.

Tudományos tevékenysége, amelyet diákkörösként kezdett az Élettani Intézet keringés-fiziológiai laboratóriumában, végzése után a Bőrgyógyászati Klinikán kezdettől fogva a fotodermatológiára irányult. Experimentális és klinikai vizsgálatai számos új adattal járultak hozzá a fotoszenzitív kórképek patomechanizmusához. Egykét hónapos tanulmányútjain széleskörű tudományos együttműködést épített ki a fotodermatológia vezető

európai intézeteivel, szakembereivel, ennek révén munkacsoportja számára több tudományos grantot nyert el (NATO ösztöndíj, Glasgow; DAAD ösztöndíj, Mannheim; kormányközi együttműködés, Barcelona; European Multicentre Photopatch Test Study, stb.). Kutatómunkája eredményességét scientometriai adatain kívül (126 közlemény és könyvrészlet magyar, angol, német nyelven) nemzetközi elismertsége is bizonyítja: évtizedek óta európai kongresszusok rendszeresen meghívott előadója, szekcióelnöke, európai és tengerentúli neves kollégák által is nagyra becsült, respektált szakember. Tudományos munkássága a debreceni Bőrgyógyászati Klinikát a fotodermatológia nemzetközileg elismert hazai központjává tette. Négy évtizedes kutatási eredményeit és klinikai tapasztalatait a szakirodalom átfogó ismertetése mellett az ez évben megjelent „*Klinikai photodermatologia*” című, 500 oldalas monográfiában foglalta össze.

A tudományos munka mellett mindvégig nagy súlyt fektetett az oktatás magas szintű művelésére is. Mint kiváló pedagógiai képességű és elkötelezett oktató, szakterületén 15 éve szervez graduális alternációt és Ph D tanfolyamokat. Az elmúlt évtizedekben többen az ő indíttatására választották a bőrgyógyászati szakmát. 14 éve vezette be és azóta is koordinálja a klinikai képzésben a problémaorientált interdiszciplináris új oktatási módszert magyar és

angol nyelven, amely kivívta mind a hallgatók, mind az oktatók tetszését. 1994-től akkreditált témavezetője a DEOEC egyik doktori programjának, amelyben 3 munkatársa védte meg Ph D téziseit, 2 hallgató tézisei előkészületben vannak. A 90-es évek közepén 3 hazai és 4 európai intézettel hároméves TEMPUS S –JEP oktatási pályázatot nyert el, amelyben kontraktorként dolgozott. A támogatás révén önzetlen módon a klinika minden oktatója számára lehetővé tette a külföldi tapasztalatszerzést, a fotodermatológiai ismeretek és a nemzetközi kollegiális kapcsolatok elmélyítését.

Klinikusként 40 éve foglalkozik a hazánkban egyre gyakoribb photodermatosissal. Új diagnosztikus módszereket vezetett be, modern gyógyszeres és fototerápiás eljárásokat próbált ki és honosított meg. Több újonnan

felismert fotoszenzitív kórkép első hazai eseteit közölte az irodalomban. A klinikai munkában szakmai tudásán kívül a beteg emberekhez való viszonyulása is példát mutató, ahogyan az ápolók, asszisztensek, adminisztrátorok és az intézet minden dolgozójával tartott kapcsolata is.

Négy évtizedes munkásságát számos rangos kitüntetéssel ismerték el: „A magyar felsőoktatásért” plakett, Széchenyi professzori ösztöndíj, Kaposi Mór emlékérem, Hatvani István díj, Apáczai Csere János díj.

*

Professzornőt a 70. születésnapján rendezett fotodermatológiai tudományos ülésen szeretettel köszöntik a Bőrgyógyászati klinika jelenlegi és volt munkatársai, tanítványai, hazai és külföldi kollégái, barátai, és további munkájához jó egészséget kívánnak.

KITÜNTETÉS

Dr. Horkay Irén, a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika egyetemi tanára **Batthyány-Strattmann László díjban részesült** hosszú évtizedeken át nyújtott kimagasló, lelkiismeretes magas szintű oktató, gyógyító, tudományos és közéleti tevékenysége elismeréseként. A díjat 2008. június 30-án, a Semmelweis Nap alkalmából vette át Dr. Székely Tamás miniszter úrtól.

Professzornőnek a Magyar Dermatológiai Társulat szeretettel gratulál, s további munkájához jó egészséget kíván.

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

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr. egyetemi tanár)¹ és
Semmelweis Egyetem Bőr- és Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr. egyetemi tanár)² közleménye

Az ultraibolya fény immunológiai hatásai **Immunologic effects of ultraviolet light**

REMENYIK ÉVA DR.¹, BALOGH ATTILA¹, TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.¹, TAMÁS ILDIKÓ DR.¹,
WIKONKÁL NORBERT DR.², HORKAY IRÉN DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ultraibolya fény immunszuppresszív hatásáról harminc éve gyűlik a tudományos információ. Ismertté vált többek között, hogy gátolja az antigén prezentációt, antigén toleranciát idéz elő, immunszuppresszív hatású citokinek, lipid mediátorok, neuropeptidok termelődését, valamint antigén specifikus szuppresszor hatású lymphocytákat indukál. Egyre több adat utal arra, hogy befolyásolja a természetes immunitás elemeit is (D vitamin szintézis, NK sejtek, antimikrobiális peptidok). Az UV sugárzás közvetlen celluláris targetjei a keratinocyták, Langerhans sejtek, lymphocyták, idegvégződések, esetlegesen endotél sejtek, mastocyták, fibroblastok. Saját vizsgálatunkban kimutattuk, hogy az általunk alkalmazott állatmodellben az antigénspecifikus immunitásnak nincs szerepe a photocarcinogenesis igen korai szakaszában. A photoimmunológiai ismeretek előre vetítik az immunpatomechanizmusú kórképek terápiás lehetőségeinek szélesítését is.

Kulcsszavak:
**ultraibolya fény - immunszuppresszió -
photocarcinogenesis**

SUMMARY

Scientific information about the immunosuppressive effect of ultraviolet light (UVL) has been expanding over the past thirty years. It has been known that UVL inhibits antigen presentation, induces antigen tolerance, production of immunosuppressive cytokines, lipid mediators, neuropeptides and antigen-specific suppressor lymphocytes. More and more data indicate that UVL has an influence on the elements of innate immunity (e.g. vitamin D synthesis, NK cells, antimicrobial peptides), too. The first line cellular targets of UV radiation are keratinocytes, Langerhans cells, lymphocytes, nerve endings, occasionally endothel cells, mast cells, fibroblasts. In our investigation we succeeded in demonstrating that antigen-specific immunity does not play a role in the very early phase of photocarcinogenesis in the applied animal model system. Better understanding of photoimmunology projects broadening of the therapeutical possibilities of immune-mediated diseases.

Key words:
**ultraviolet light - immunosuppression -
photocarcinogenesis**

Az ultraibolya fény (UV) a napfény földfelszínre jutó elektromágneses sugárzásának biológiailag legaktívabb része. Az emberi szervezetet a szem és a bőrön keresztül éri. Hatása a sugárzás fizikai minőségétől (hullámhossz, intenzitás, besugárzás ideje), a környezeti módosító hatásoktól (légtér, földrajzi viszonyok), valamint az elnyelő közegtől függ. Biológiai rendszerekben ez utóbbi genetikailag meghatározott, de a környezet által módosított válaszkészség révén befolyásolt.

Az UV a látható fénynél rövidebb hullámhosszú tartomány. Állandó része környezetünknek; a napsugárzáson kívül mesterséges fényforrások is emittálják. Hullámhossz szerint az eltérő biológiai hatás alapján megkülönböztetünk UVC: 200-280 nm, UVB: 280-320 nm és UVA: 320-400 nm tartományokat. A sztratoszféra ózonrétege a rövidebb hullámhosszú, nagyobb energiát

hordozó sugárzást kiszűri, így a földfelszínre csak az UVB vagy annál hosszabb hullámhossz tartományok jutnak le.

A biológiai hatás szempontjából csak a szövetekben elnyelődött sugárzásnak van jelentősége. Az UV szöveti behatolásának mélysége a hullámhosszal arányos. A magasabb hullámhosszú fény az élő szövetbe mélyebbre hatol. Így például a mesterséges fényforrás UVC sávja a bőrben éppen csak a stratum granulosum sejtjeit éri el, míg az UVB elnyelődik a teljes epidermisben, az UVA pedig lejut az irha papillaris rétegébe.

Az abszorpció során a foton fizikai energiája biológiai energiává alakul. Az elnyelő molekulákat kromofóroknak hívjuk, melyek a fény hullámhosszától függően specifikusan nyelik el a fotonok fizikai energiáját és alakítják át kémiai energiává. Ilyen kromofórok a DNS, porfirinek,

membrán lipidek, proteinek, urokánsav, stb. A molekula változásával biológiai válasz jön létre. Így az UV befolyásolja a sejtek apoptosist, differenciációt, proliferáció képességét, hatással van a károsodást kijavító repair mechanizmusokra (a fényterheléshez való adaptációt indítja el), neuro-endokrin rendszerre (pl. D vitamin, alfa MSH), valamint befolyásolja az immunfunkciókat. A folyamatok szabályozása elengedhetetlen a szervezet integritásának megőrzése szempontjából.

Normális körülmények között az UV sugárzás káros hatásának a minimalizálása a cél. Erre számos eszköze van a szervezetnek: így a károsodások kijavítása (pl. DNS repair), megelőzése (scavenger molekulák). Amennyiben ez nem elégséges, akkor a károsodást hordozó sejt feláldozása (apoptosis, sunburn sejtkepződés) a szövet hosszú távú integritásának megőrzése érdekében, valamint a kóros antigének eliminálása (immunszuppresszió).

Ma már ismert, hogy az UV a természetes és szerzett immunitás elemeire egyaránt hatással van. A kezdeti vizsgálatok inkább az antigénspecifikus immunitásra irányultak, annak is a Th1 (kontakt és késői hiperszenzitivitás) szuppressziójával foglalkoztak. Az antitest mediált szerzett(1) és a természetes (innate) immunitás napjainkban került a figyelem középpontjába.

Az UV immunszuppresszív hatását először 30 éve M. Kripke (2) bizonyította klasszikus kísérletével: UV besugárzással egérben indukált tumort azonos genetikai állományú (syngen) egérré ültetve az kilökődött, bizonyítva a tumor magas immunogenitását. Ha azonban a syngen egert az átültetés előtt immunszuppresszív kezelésben részesítették, a tumor megtapadt. Hasonlóan megtapadt és növekedett a tumor akkor is, ha az állatot előzőleg UV-vel sugarazták be. Ez a kísérletsorozat igazolta, hogy az UV sugárzásnak immunszuppresszív hatása van. Ezt az effektust lépesejtekkel másik állatba is át tudták vinni, igazolva a lymphocyták szerepét a folyamatban. Ezt követően állatkísérleti modellekben bizonyították, hogy az alacsony UV dózis lokálisan, míg a magasabb dózisok szisztémásan (a besugárzás helyétől távol is) képesek antigénspecifikusan a kontakt és a késői hiperszenzitivitást gátolni. Ezek a modellrendszerek a mai napig használatosak az UV okozta immunszuppresszió mechanizmusának tanulmányozására.

Az UV-nek az immunsejtekre gyakorolt közvetlen, direkt (pl. apoptosist) hatásán kívül indirekt mechanizmusok (pl. citokinek) is szerepet játszanak az immunszuppresszió kialakulásában.

Az UV sugárzás direkt molekuláris célpontjai

A legjelentősebb direkt UV-t abszorbeáló molekula (kromofór) a **DNS** (3). Mind az UVB okozta ciklobután pirimidin dimerek és 6-4 fototermékek, mind az UVA okozta oxidatív bázismódosulás (pl. 8 oxo guanin) génexpressziós változásokat indítanak el, melyek következtében felszíni molekulák, sejtermékek (immunszuppresszív citokinek) termelődése indul el. Ennek bizonyítéka például,

hogy DNS repair deficiens állapotokban és Xeroderma pigmentosumban szenvedő betegben is fokozott immunszuppresszió mutatható ki (4). Lizoszómába inkorporált repair (T4 endonukleáz) enzimet tartalmazó krém kivédi az UV okozta immunszuppressziót in vivo állatkísérletben (5). Egy további érdekes felismerés, hogy a kontakt és a késői hiperszenzitivitás (Th1 válasz) kulcs citokine, az IL12 csökkenti a DNS károsodást, mintegy fényvédő hatású (6).

UV hatására a stratum corneumban lévő kis molekula, az **urokánsav** transz-cisz izomerizációja jön létre. A cisz urokánsav immunszuppresszív, ic. és epicutan alkalmazva depletálja a Langerhans sejteket, csökkenti antigén prezentációs képességüket (7), keratinocytákon génexpressziós változásokat eredményez (pl. TNF-alpha, IL-6, IL-8) (8), 5-HT2A (serotonin) receptorhoz kötődik, melynek aktivációja immunszuppresszív hatású (9).

Az UV hatására (elsősorban UVA) létrejött szabadgyökök nemcsak a DNS-en keresztül, hanem **lipidek és fehérjék** módosításával is elindíthatnak olyan jelátviteli folyamatokat, melyek immunszuppresszív citokinek termelését eredményezik. Az UV besugárzásnak ezenkívül direkt fehérje hatása is lehet. Például a TNF receptor trimerizációját okozza, amely így ligand nélkül képes aktiválni a jelátviteli útvonalat, indukálni az apoptosist (10). Direkt membrán lipid (ceramid/cholesterol) változások UVA hatására szignál folyamatokat indítanak el (11).

Kis molekulású **lipid mediátorok** (platelet activating factor (PAF), gyulladás provokáció mellett immunológiai hatásokkal is rendelkeznek (12).

Rége ismert, hogy a D vitamin szintézis során a keratinocytákban az UVB sugárzás hatására alakul ki a **7-dehidrokoleszterolból** fotokémiai konverzió révén a D3-vitamin, mely a májban és vesében hidroxilálódik tovább az aktív 1,25-dihidroxi-D3 vitaminná. Az azonban az utóbbi évek kutatási eredményei közé tartozik, hogy az aktív D vitamin lokálisan a bőrben is keletkezik és kiterjedt immunmodulátor hatású (gátolja a T sejtek proliferációját, az antigén prezentáló sejtek MHC II expresszióját és csökkenti a Langerhans sejtek aktivitását), valamint számos sejtre antiproliferatív, így anticarcinogén (13). Szerepe van továbbá a bőr napfényhez való adaptációjában (14). Hatása nemcsak a klasszikus nukleáris receptoron keresztül valósul meg (15).

Az UV sugárzás celluláris célpontjai

A hám antigénprezentáló sejtjei, a **Langerhans sejtek** hamarosan a fotoimmunológusok látókörébe kerültek. Kimutatták, hogy UV hatásra számuk csökken a besugárzott hámban, de csökken antigén prezentációs kapacitásuk és a kostimulatorikus molekulák (CD 80/86), citokinek (IL12, interferon gamma) expresszállása is (16). Az utóbbi időben a figyelem a tolerogén antigén prezentáció, a regulatorikus T sejtek indukciója felé fordult (17).

A **keratinocytákban** az UV hatására biológiailag aktív molekulák, például citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10,

IL-4, TGF- β , IL-12)(18), lipid mediátorok (PAF, PGE2), neuropeptidek (α MSH,) termelődése, felszíni receptor expresszió változások (ICAM, MHC, Fas/Fas), is hozzájárulnak az UV szisztémás hatásához.

Az **idegvégződésekből** felszabaduló neuropeptideknek (calcitonin gén related faktor, P substancia) is van immunológiai hatása (19).

Lymphocyták normálisan a hámiban kis mennyiségben fordulnak elő. Gyulladásos (pl. psoriasis) vagy proliferatív (CTCL) betegségekben viszont jelentősen megnő a számuk. Így ezek a sejtek direkt UV hatásnak (apoptosis) lehetnek kitéve. A lymphocyták fokozott UV apoptosis érzékenységet ezen betegségek fototerápiája során ki is használjuk (20).

Hasonlóan a **mastocyták** is érzékeny targetjei az UV-nek (21).

A **fibroblasztok** kollagén termelése UV-re csökkent, a kollagénbontó matrix metalloproteinázok expressziója, aktivitása pedig fokozódik. Az elasztin metabolizmus is változik. Ezek a hatások jelentősek a bőr UV okozta öregedésében, a photoagingben (22), de terápiásan is kihasználjuk, pl. a morphea, a scleroderma fototerápiája során.

A fotoimmunológia kezdetén a vizsgálatok antigénspecifikus szuppresszív hatású **T lymphocyták** keletkezését feltételezték UV besugárzás hatására. A szuppresszor T sejtek létét a fotoimmunológusok mindvégig fenntartották, az általános immunológiai fogalomtárból azonban kikerültek, mert nem sikerült in vitro kellőképpen karakterizálni őket. Majd az autoimmunitás vizsgálata az évszázad végén jutott oda, hogy ismételtelen feltételezték a szuppresszor hatású T sejtek létezését, melyeket **regulatorikus T (Treg)** sejteknek nevezték el. Ezeknek ma már különböző altípusai ismertek, a természetesen is jelenlévő CD4+ CD25+ Treg sejteknek pl. nagy jelentőségük van az autoimmunitásban, de az UV immunuszuppresszióban is. Ezek a sejtek antigén stimulusra nem proliferálnak, hanem citokin és granzym termelésük révén gátolják az effektor sejtek aktivitását. Egy másik indukálható Treg típus nagy mennyiségű IL 10 termelésére képes. Ezek a Tr1 sejtek, melyek citokintermelésük következtében direkt kontaktus nélkül a szomszédos sejteken (bystander) érvényesítik immunuszuppresszív hatásukat. A T sejtek aktivációja antigénspecifikus, de az aktiváció után a hatásuk már általános a környező sejtekre. A Treg sejtek további típusait folyamatosan ismerik fel (Tr3, NKTr) (23, 24).

A DNS károsodásnak, citokin produkciónak (IL12) szerepe lehet a Treg kialakulásában (pl. DNS károsodást hordozó LC-k).

Az immunrendszer nemcsak az idegen, hanem a saját szervezetben keletkezett kóros sejtek eliminálásában is szerepet tölt be: az immunfelügyelet (immune surveillance) általánosan elfogadott jelenség. Az immunrendszer ilyen irányú funkcióvesztésének (immune escape) a carcinogenesisben betöltött patogenetikai szerepe is ma már széles körben ismert (25), bár kevés közvetlen bizonyíték áll rendelkezésre a teória alátámasztására.

Az UV hatása a természetes/innate immunitásra

Az antimikrobiális fehérjék a közvetlen antimikrobiális hatáson kívül a cellularis immunválaszt is befolyásolják. A chatelicidinnek például a citokin felszabadításon és a saját DNS antigenitás módosításán keresztül gyulladást előidéző, érproliferációt eredményező hatása van. Így több bőrgyógyászati betegségben, mint például atopiás dermatitisben, rosaceában, psoriasisban patogenetikai jelentőséggel bírnak (26, 27).

Az UV természetes (innate) immunitás elemeire gyakorolt hatásáról az utóbbi években egyre több adat gyűlt össze. Kimutatták, hogy UVB hatására a chatelicidin (LL37) termelődése fokozódik és a folyamatban a D vitaminnak is szerepe van (13).

Új kutatási eredmény, hogy UV hatásra a keratinocyták az inflammosoma (innate protein komplex) aktiváláson keresztül interleukin 1 bétát szecernálnak és az apoptosis effektor fehérjéit (caspasokat) aktiválják (28, 29). Ezt saját még nem közölt eredményünk is alátámasztja.

A korábban részletezett cisz-urokánsav is tekinthető a természetes immunitás szereplőjének, akárcsak a regulatorikus NKT sejtek.

A napfény sugárzás utáni antigénspecifikus immunitás gátlásának „értelme” az, hogy az UV károsodott keratinocytákból felszabaduló új antigének ne tudjanak gyulladást vagy autoimmun folyamatokat elindítani. Míg az antigénspecifikus immunitás leszabályozódik, a természetes védekezés gyulladást nem indukáló elemeinek (antimikrobiális peptidek) termelődése fokozódik.

A megfelelő immunválasz kialakulásához az innate és az adaptív immunitás szoros együttműködése szükséges, melyben a DNS károsodás lényeges iniciáló tényező (30).

Kórképek, melyek patomechanizmusában a photo-immunoszuppressziónak patogenetikai szerepet tulajdonítanak

Idiopathiás photodermatosisek

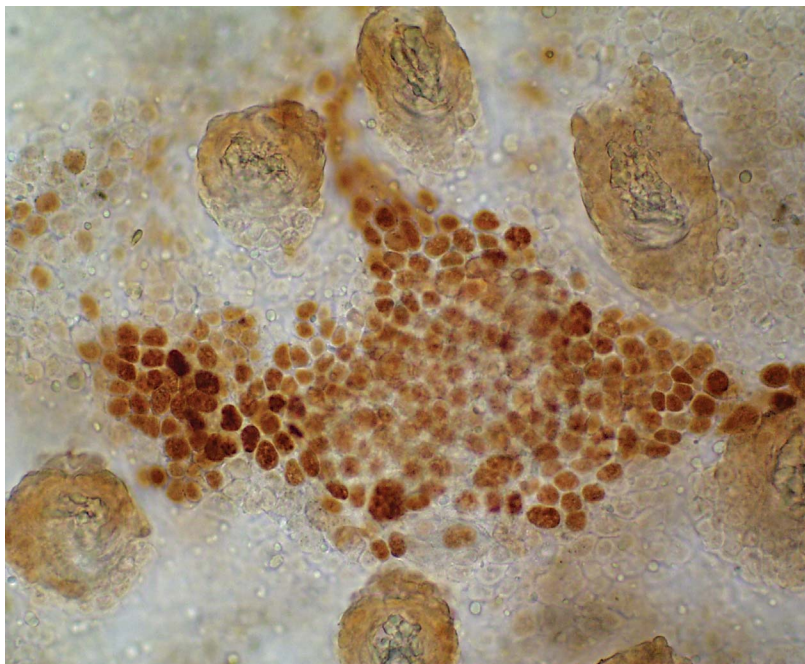
A gyermekeken (31) és fiatal felnőtteken előforduló, koratavasszal kezdődő polimorf fény-exanthema többnyire maculo-papulosus, ritkábban vesiculosus bőrtüneti-nek (32) patomechanizmusában központi szerepet tulajdonítanak az ezen betegek jellemző csökkent UV immunuszuppressziónak (33). A recidivák megelőzésére alkalmazott preventív fototerápia (fotokondicionálás) többek között az UV immunuszuppresszív hatásán alapul (34).

Photocarcinogenesis

Az UV bizonyítottan komplett karcinogén. A photocarcinogenesisben az UV sugárzás mutációt indukáló, apoptosist befolyásoló és immunuszuppresszív hatásának egyaránt szerepet tulajdonítanak. Ha a javító, repair mechanizmusok aktivitásánál több UV indukálta DNS károsodás jön létre, akkor a következő védekező mechanizmus, a károsodást hordozó sejtek eliminálása, az apoptosist kapcsolódik be (sunburn sejtek képződése). Mind a két

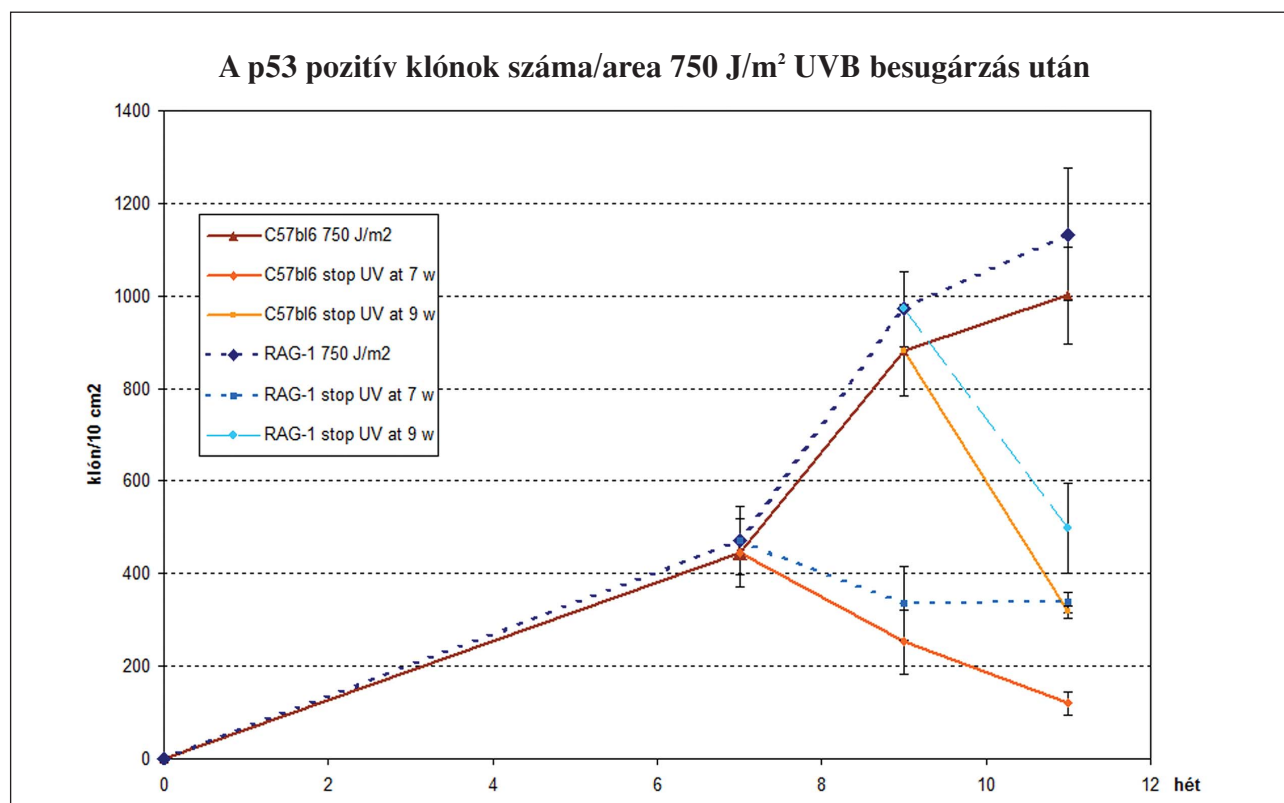
folyamatban kulcsfontosságú a p53 tumorszuppresszor fehérje. Ha a károsodott sejt nem tud kijavítódni és nem eliminálódik apoptosissal, akkor mutációkat őrizhet meg. Ha a mutáció a p53 tumorszuppresszor fehérjén jön létre, megakadályozza az UV káros következményeinek hatékony elkerülését, a mutációt hordozó sejtek túlélnek, proliferálhatnak. Klinikailag solaris keratosisok jönnek létre. Folyamatos UV irradáció következtében újabb más, a sejtciklus szempontjából fontos (tumorszuppresszor és onkogén) fehérjék mutációja halmozódhat fel, mely malignus proliferációt, spinocellularis carcinoma kialakulását okozza (35, 36).

Krónikus UV expozíciónak kitett egér bőrén a mutáns sejtek immunperoxidáz módszerrel p53 pozitív sejtcsoportok formájában detektálhatók (1. ábra). Ezek klonális eredete, premalignus volta igazolt (37). Az UV besugárzásnak azonban nemcsak a mutáns klónok kialakulására, hanem azok növekedésére, a környező sejtekre gyakorolt fiziológiás hatás révén is van befolyása. Így ha az UV besugár-



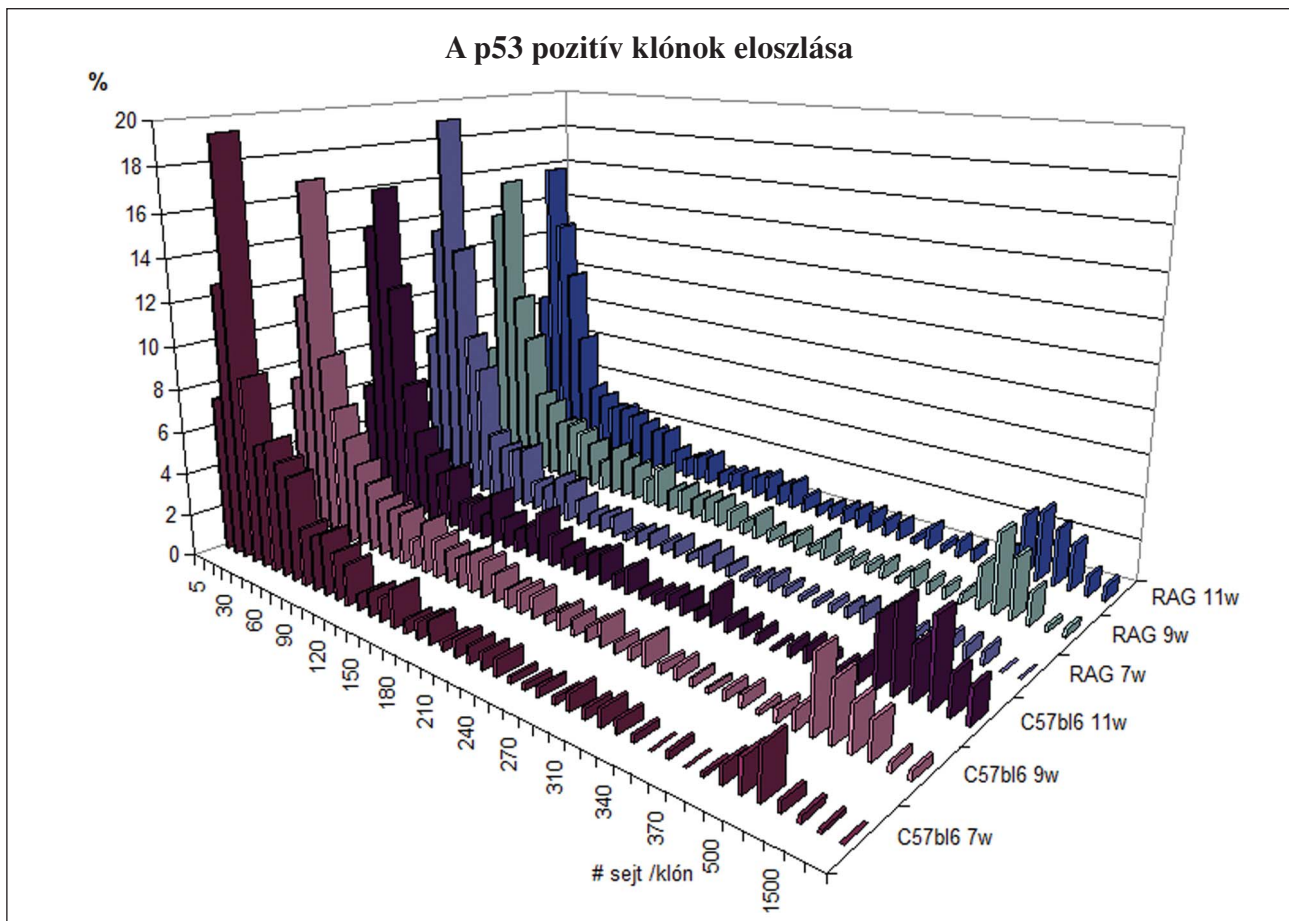
1. ábra

p53+ keratinocita klón egérbőrön krónikus UVB besugárzás után (1250J/m² heti 5x 7 héten át) a hám-lemez preparálása után immunperoxidáz festés anti-p53 (CM-5) antitesttel, diaminonenzidin kromogénnel.



2. ábra

A p53+ klónok számának változása az idő függvényében. 750 J/m² napi UVB irradáció heti 5x, B57/BL6 (vad egértörzs) (folyamatos vonal) és RAG1-/- (szagatott vonal) egerek leborotvált háti bőrén, UVB leállítása 7. hét (B57/Bl6 narancs, RAG kék) és 9. hétnél (B57/Bl6 mustár, RAG kék), majd a hám-lemez preparálása után immunperoxidáz festés anti-p53 (CM-5) antitesttel, a klónok számolása és ábrázolás. Az ábrázolt értékek nem mutattak szignifikáns különbséget (T próba: p7h= 0,84; p9h= 0,39; p11h=0,61; p7+2h= 0,49; p9+2h=0,16)



3. ábra

A klónok nagyságának és számának változása az idő függvényében.

750 J/m² napi UVB irradiáció heti 5x, B57/BL6 (vad egértörzs) és RAG1-/- egerek leborotvált háti bőrén. A 7, 9, 11 héten (7w, 9w, 11w) az állatok feláldozása után a preparált hám-lemezen immunperoxidáz festés történt anti-p53 (CM-5) antitesttel, a klónok és a klónokban lévő sejtek számolása után, gyakorisági diagrammal ábráztuk.

zást felfüggesztjük, akkor a klónok visszafejlődnek (38). Az in vivo laboratóriumi állatokon létrehozott mikroszkopikus mutáns sejtcsoportok (klónok) saját vizsgálataink alapján is kiváló modelljei az UV carcinogenesis igen korai szakának. Az elméletek a carcinogenesisben az immunrendszernek is kiemelkedő szerepet tulajdonítanak, mert a keletkezett mutáns, megváltozott antigenitású sejtek immunológiai eliminálását tulajdonítják neki. A hatékony daganat-immunterápia klinikai érv az immunrendszer felügyelő szerepe mellett. Egy vizsgálatunkban antigénspecifikus immunválaszra képtelen egérben (rekombináció aktivált gén knock out (RAG ko) a várakozással ellentétben nem találtunk eltérést az előbb leírt klónok keletkezésében, eliminációjában (2. ábra) és nagyságában (3. ábra) (39). Kísérleti eredményünk arra utal, hogy a photocarcinogenesis ezen korai szakaszában nincs szerepe az antigénspecifikus immunitásnak. Elképzelhető, amire egyre több irodalmi adat is utal, hogy a tumorképződés korai szakában inkább az innate, természetes immunitásnak van nagyobb szerepe, illetve az is lehetséges, hogy az immunkompetens állatban lokálisan az UV hatására kiala-

kult immunosuppresszió a felelős azért, hogy az immunkompetens és az immunhiányos állat egyforma mennyiségű UV mutációt hordozó kóros sejtet hordozott.

Az UV immunológiai hatásainak klinikai bizonyítékai

Bár az utóbbi években egyre több adat gyűlt össze az UV immunológiai hatásának mechanizmusáról, klinikai vizsgálatok nem minden esetben bizonyítják az immunosuppresszióra vonatkozó megfigyelést. A napfény **autoimmun betegségek triggere**, amennyiben új antigén keletkezése (40) és újabban a Treg-ek nem megfelelő működése látszik bizonyítottnak (41). Napozás után a **fertőzések reaktiválása** (pl. herpes simplex) jól ismert klinikai megfigyelés, azonban humán vakcinációs kísérletek az UV ilyen irányú hatását nem támasztották alá egyértelműen (42). Állatkísérletekben van adat vírus, baktérium és parazita fertőzések reaktiválására is. Van bizonyíték **kontakt és késői típusú** (tuberculin) **allergia** gátlására, tolerancia indukcióra is. Amennyiben a meglévő egyéni különbségek

magyarázatául például a TNF α polimorfizmus (43), a hízósejtek számának különbözősége szolgál (44). Az **erythema akciós spektruma** az UV immunszuppresszió akciós spektrumával paralel, de az erythema kivédése fényvédőkkel nem védi ki az immunszuppressziót, ilyen irányú hatása csak az UVA-ban is nagy hatékonyságú fényvédőknek van (45). További bizonyítékként szerepel, hogy a spinocelluláris carcinomás betegek 90%-a fogékony az UV immunszuppresszióra, szemben a normál populáció 42%-ával (46). Ez a **photocarcinogenesis** során az UV indukált immunszuppresszió adjuváns hatását támogatja. További igen erős érv az UV **phototerápia** hatásszáma lymphocytá mediatált betegségekben (47). Ez kezdetben csak Th1 immunválaszú kórképekre vonatkozott, de ma már a Th2 mediatált allergiás rhinitis sikeres phototerápiájára is van klinikai adat a szegedi bőrgyógyászok úttörő munkája alapján (48).

A klinikai gyakorlatban az UV akut és krónikus hatásával kell számolnunk. Akut esetben ez a napégést, pigmentációt, D vitamin szintézist, a fertőzésekre való hatást jelenti. Krónikus következmény a photodermatosisk kialakulása, a bőr idő előtti öregedése (photoaging), a daganat és a cataracta képződés. A fény terápiás lehetőségeit is egyre szélesebb körben használjuk. Mindezekben a folyamatokban az UV okozta immunszuppresszió szerepének megértéséhez és a terápiás lehetőségek kibővüléséhez a photoimmunológiai kutatások eredményei jelentősen hozzájárulnak.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az ETT pályázat (Malignus bőrdaganatok prevenciója. Klinikai és genetikai epidemológiai tanulmány, 255/2006) és az Apponyi Albert Program (Fotodermatológia, fotobiológia 2008, PH_REM08) keretében elnyert pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. Wang, L., Toda, M., Saito, K. és mtsai: Post-immune UV irradiation induces Tr1-like regulatory T cells that suppress humoral immune responses. *Int Immunol.* (2008) 20 (1), 57 - 70.
2. Kripke, M. L.: Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst.* (1974) 53 (5), 1333 - 1336.
3. Horio, T., Miyauchi-Hashimoto, H., Okamoto, H.: DNA damage initiates photobiologic reactions in the skin. *Photochem Photobiol Sci.* (2005 Sep) 4 (9), 709 - 714.
4. Morison, W. L., Bucana, C., Hashem, N. és mtsai: Impaired immune function in patients with xeroderma pigmentosum. *Cancer Res.* (1985) 45 (8), 3929 - 3931.
5. Wolf, P., Cox, P., Yarosh, D. és mtsai: Sunscreens and T4N5 liposomes differ in their ability to protect against ultraviolet-induced sunburn cell formation, alterations of dendritic epidermal cells, and local suppression of contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* (1995 Feb) 104 (2), 287 - 292.
6. Schwarz, A., Ständer, S., Berneburg, M. és mtsai: Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol.* (2002 Jan) 4 (1), 26 - 31.
7. Beissert, S., Rühlemann, D., Mohammad, T. és mtsai: IL-12 prevents the inhibitory effects of cis-urocanic acid on tumor antigen presentation by Langerhans cells: implications for photocarcinogenesis. *J Immunol.* (2001) 167 (11), 6232 - 6238.
8. Kaneko, K., Smetana-Just, U., Matsui, M. és mtsai: Cis-urocanic acid initiates gene transcription in primary human keratinocytes. *J Immunol.* (2008) 181 (1), 217 - 224.
9. Walterscheid, J. P., Nghiem, D.X., Kazimi, N. és mtsai: Cis-urocanic acid, a sunlight-induced immunosuppressive factor, activates immune suppression via the 5-HT2A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2006) 103 (46), 17420 - 17425.
10. Schwarz, A., Bhardwaj, R., Aragane, Y. és mtsai: Ultraviolet-B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells. *J Invest Dermatol.* (1995 Jun) 104 (6), 922 - 927.
11. Grether-Beck, S., Salahshour-Fard, M., Timmer, A. és mtsai: Ceramide and raft signaling are linked with each other in UVA radiation-induced gene expression. *Oncogene.* (2008).
12. Wolf, P., Nghiem, D., Walterscheid, J. és mtsai: Platelet-activating factor is crucial in psoralen and ultraviolet A-induced immune suppression, inflammation, and apoptosis. *Am J Pathol.* (2006 Sep) 169 (3), 795 - 805.
13. Segaert, S.: Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol.* (2008) 128 (4), 773 - 775.
14. Ellison, T. I., Smith, M. K., Gilliam, A. C. és mtsai: Inactivation of the Vitamin D Receptor Enhances Susceptibility of Murine Skin to UV-Induced Tumorigenesis. *J Invest Dermatol.* (2008 May 29 : E-pub).
15. McCarty, C. A.: Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr.* (2008) 87 (4), 1097S - 1101S.
16. Rattis, F. M., Concha, M., Dalbiez_Gauthier, C. és mtsai: Effects of ultraviolet B radiation on human Langerhans cells: functional alteration of CD86 upregulation and induction of apoptotic cell death. *The Journal of Investigative Dermatology.* (1998) Sep 111 (3), 373-379.
17. Timares, L., Katiyar, S. K., Elmets, C. A.: DNA damage, apoptosis and Langerhans cells-activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol Sci.* (2008) 84 (2), 422 - 436.
18. Ullrich, S., Schmitt, D.: The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J Dermatol Sci.* (2000 Mar) 23 Suppl 1, S10 - 12.
19. Khalil, Z., Townley, S. L., Grimbaldeston, M. A. és mtsai: cis-Urocanic acid stimulates neuropeptide release from peripheral sensory nerves. *J Invest Dermatol.* (2001) 117 (4), 886 - 891.
20. Novák, Z., Bónis, B., Baltás, E. és mtsai: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B.* (2002) 67 (1), 32 - 38.
21. Hart, P. H., Grimbaldeston, M. A., Swift, G. J. és mtsai: A critical role for dermal mast cells in cis-urocanic acid-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses in mice. *Photochem Photobiol.* (1999) 70 (5), 807 - 812.
22. Bennett, M. F., Robinson, M. K., Baron, E. D. és mtsai: Skin immune systems and inflammation: protector of the skin or promoter of aging? *J Invest Dermatol Symp Proc.* (2008) 13 (1), 15 - 19.
23. Beissert, S., Schwarz, A., Schwarz, T.: Regulatory T cells. *J Invest Dermatol.* (2006 Jan) 126 (1), 15 - 24.
24. Schwarz, T.: 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol.* (2008) 84 (1), 10 - 18.
25. Kim, R., Emi, M., Tanabe, K.: Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology.* (2007 May) 121 (1), 1 - 14.
26. Schaubert, J., Büchrau, A. S., Gallo, R. L.: 1,25-dihydroxy vitamin D3 regulates cutaneous innate immune function. *Exp Dermatol.* (2008) 17 (7), 629 - 630.
27. Schaubert, J., Gallo, R. L.: The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol.* (2008) 17 (8), 633-639.
28. Feldmeyer, L., Keller, M., Niklaus, G. és mtsai: The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol.* (2007) 17 (13), 1140 - 1145.
29. Faustini, B., Reed, J. C.: Sunburned skin activates inflammasomes. *Trends Cell Biol.* (2008) 18 (1), 4 - 8.
30. Xu, Y.: DNA damage: a trigger of innate immunity but a requirement for adaptive immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* (2006 Apr) 6 (4), 261 - 270.

31. Horkay, I., Emri, G., Varga, V. és mtsai: Photosensitivity skin disorders in childhood. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2008) 24 (2), 56 - 60.
32. Horkay, I., Emri, G., Varga, V. és mtsai: Photodermatosisok gyermekkorban. *Gyermekorvos Továbbképző.* (2008) 7 (3), 173-178.
33. Palmer, R. A., Friedmann, P. S.: Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol.* (2004) 122 (2), 291 - 294.
34. de Gruijl, F. R.: UV-induced immunosuppression in the balance. *Photochem Photobiol.* (2008) 84 (1), 2 - 9.
35. Brash, D.: Photocopying cancer cells. *J Invest Dermatol.* (2003 Jul) 121 (1), XII - V.
36. Wikonkal, N., Brash, D.: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (1999 Sep) 4 (1), 6 - 10.
37. Berg, R., van Kranen, H., Rebel, H. és mtsai: Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1996 Jan 9) 93 (1), 274 - 278.
38. Zhang, W., Remenyik, E., Zelterman, D. és mtsai: Escaping the stem cell compartment: sustained UVB exposure allows p53-mutant keratinocytes to colonize adjacent epidermal proliferating units without incurring additional mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2001 Nov 20) 98 (24), 13948 - 13953.
39. Remenyik, E., Wikonkál, N., Zhang, W. és mtsai: Antigen-specific immunity does not mediate acute regression of UVB-induced p53-mutant clones. *Oncogene.* (2003 Sep 25) 22 (41), 6369 - 6376.
40. Casciola-Rosen, L., Rosen, A.: Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus.* (1997) 6 (2), 175 - 180.
41. Brusko, T. M., Putnam, A. L., Bluestone, J. A.: Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev.* (2008) 223, 371 - 390.
42. Norval, M.: The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Prog Biophys Mol Biol.* (2006) 92 (1), 108 - 118.
43. Niizeki, H., Naruse, T., Hecker, K.H. és mtsai: Polymorphisms in the tumor necrosis factor (TNF) genes are associated with susceptibility to effects of ultraviolet-B radiation on induction of contact hypersensitivity. *Tissue Antigens.* (2001) 58 (6), 369 - 378.
44. Ullrich, S. E., Nghiem, D. X., Khaskina, P.: Suppression of an established immune response by UVA—a critical role for mast cells. *Photochem Photobiol.* (2007) 83 (5), 1095 - 1100.
45. Moyal, D. D., Fourtanier, A. M.: Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 58 (5 Suppl 2), S149 - 154.
46. Yoshikawa, T., Rae, V., Bruins-Slot, W. és mtsai: Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol.* (1990) 95 (5), 530 - 536.
47. Weichenthal, M., Schwarz, T.: Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2005) 21 (5), 260 - 266.
48. Koreck, A., Csoma, Z., Ignác, F. és mtsai: Intranasal phototherapy for the treatment of allergic rhinitis. *Orv Hetil.* (2005) 146 (19), 965 - 969.

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)*

A polymorph fény-exanthema pathogenezeise – tények és teóriák Pathogenesis of polymorphic light eruption – facts and theories

EMRI GABRIELLA DR., REMENYIK ÉVA DR., HORKAY IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A polymorph fény-exanthema a mérsékelt égövben gyakori előfordulású, az életminőséget jelentősen befolyásoló kórkép. Ma még az idiopathiás photodermatosisek közé soroljuk, de egyre inkább úgy tűnik, hogy egy genetikai háttérrel is rendelkező immunológiai megbetegedésről van szó. A betegek bőrében a napfény ultraibolya vagy látható sugárzása exogén fotoszenzibilizátor nélküli késői típusú túlérzékenységi reakciót indít el, melynek kialakulásához az újabb vizsgálati eredmények szerint az UV-immunsuppresszió fiziológiai mechanizmusának defektusa is hozzájárulhat. Az irodalmi összefoglaló egy régóta ismert kórkép pathogenezeisében folytatódó kutatásokban rejlő perspektivákra hívja fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
**polymorph fény-exanthema -
UV-immunsuppresszió - nukleotid excíziós
reparáció**

SUMMARY

The polymorphic light eruption is a highly prevalent skin disorder in temperate climates which has a high impact on quality of life. It belongs to the idiopathic photodermatoses, but it seems to be rather an immunological skin disease with genetic background. The solar ultraviolet or visible light induces a delayed type hypersensitivity reaction in the skin of the patients without any exogenous photosensibilisator. Recent experimental studies suggest a defect of the mechanism of the physiological UV-immunosuppression which might contribute to the development of the disorder. The present paper is a review of the literature to call attention to the perspectives in the continuing research of the pathogenesis of a skin disorder known for a long time.

Key words:
**polymorphic light eruption -
UV-immunosuppression - nucleotide excision
repair**

Számos bőrtünet, bőrbetegség háttérben igazolható a napfény ultraibolya (UV) sugárzásának kiváltó vagy aggravaló szerepe. Ezek között sajátos kórképcsoportot alkot a polymorph fény-exanthema (PFE), a solaris urticaria, a hydroa vacciniforme, a dermatitis vernalis aurium és a chronicus actinicus dermatitis, amelyekben sem anyagcsere-eltérés, sem autoimmunitás, sem exogén fotoszenzibilizátor nem mutatható ki a napfény-érzékenység háttérben (2). Ezek az un. idiopathiás photodermatosisek általában ritka előfordulásúak, kivéve a PFE-t, amely az európai felmérések szerint a lakosság 3-18%-át érinti (16, 36). Saját vizsgálatunkban (tiszántúli régió) a megkérdezett 6 és 24 év közötti korosztályban a gyakorisága 9%-nak adódott (7). Lefolyása általában enyhe, ezért sokszor nem is kerül diagnosztizálásra. A gyakori előfordulás, az életminőséget meglehetősen befolyásoló klinikai tünetek (15) a pathogenetikai kutatások folytatását és a terápia megoldását sürgetik.

A klinikai tünetek és a kórlefolyás egyéni különbözőségei miatt a *PFE definíciója* a mai napig nem egységes (3). Példának okáért Európa egyes részein különválasztják a PFE-től a benignus nyári napfény erupciót (BSLE), amikor inkább csak nyáron, erősebb UV-expozíció után jelentkeznek bőrtünetek, főleg a ruha nyakkivágásának területén, amelyek a nyár folyamán enyhülnek és évről évre

nem súlyosbodnak, illetve önálló kórképként definiálják az actinicus prurigót, amelyet heggel gyógyuló excoriált papulák jellemeznek a napfénynek kitett bőrtületeken. A „klasszikus” PFE-ben a bőrkiütések már rendszerint tavasztól jelentkeznek, a nyár folyamán nincs javulás és a tünetek általában évről évre erősebbek, de ritkán hagynak hátra hegeket. Hazánkban a BSLE-t és actinicus prurigót nem különítjük el a PFE-től. Ugyanakkor nem kizárt, hogy a PFE különböző klinikai alcsoportjaiban patogenetikai különbség is van (amit vizsgálatok tervezésénél figyelembe kell venni).

A *PFE diagnózisát* biztosan alátámasztani a *fényprovokációs bőrpróba* tudja, ami arteficiális fényvel nem mindig sikeres (31). Ennek oka, hogy egyedi különbségek vannak a kiváltó hullámhossz-tartományban (SSR (290-400 nm), UVB (290-320 nm), UVA (320-400 nm), látható fény), a szükséges irradiált bőrtünet nagyságában (másfél cm-től egész test besugárzás) és lokalizációjában (napfénynek kitett bőrfelszín vagy naptól védett). A legeredményesebb az egymás utáni napokon (3x-4x) alkalmazott UV-besugárzás nagyobb teszterületen a korábban exponált bőrön. Tekintve, hogy a különböző hullámhosszúságú UV-sugarak biológiai hatásai eltérőek, ez alapján is lehetnek patogenetikai alcsoportok, ami ma még szintén tisztázatlan.

PFE – fény-aktivált antigén és késői típusú túlérzékenységi válasz

A PFE klinikai és *szövetani* megjelenése késői típusú túlérzékenységi reakcióra jellemző (26). A keratinocytákon (KC) ICAM-1, HLA-DR expresszió mutatható ki, az endothelsejteken ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, E-selectin expresszió. A sejt infiltrátumot kezdetben Langerhans sejtek (LC), neutrophil (Neu), eosinophil sejtek, macrophagok, később CD4+ T-sejtek, majd CD8+ T-sejtek alkotják (18).

A reakciót kiváltó fény-aktivált antigénre (Ag) a legvalószínűbb kandidátusok az UV-fény hatására károsodott (apoptoticus) KC, illetve a sejtek károsodott DNS-e. Ezt figyelembe véve a lupus erythematosushoz (LE) hasonlóan esetleg autoimmun mechanizmus is szerepet játszhat a PFE tüneteinek kifejlődésében, amit a PFE és LE közötti klinikai kapcsoltság (27) is támogatna. Egy szintén nemrégiben megjelent közlemény ugyanakkor jelentősnek tűnő különbséget tárt fel a két kórkép patogenezisében (34): immunhisztokémiai módszerrel LE-ben plasmacytoid dendriticus sejtek jelenléte igazolható a létrejövő Th₁-sejtes válasz hátterében, miközben PFE-ben ezek a sejtek hiányoznak.

A bőrben lejátszódó késői típusú túlérzékenységi reakció kifejlődése során az Ag-t általában a LC-ek veszik fel az immunválasz afferens fázisában, majd ezek a sejt felszíni molekuláris expressziós mintázat megváltozása révén, melyben szerepe van a LC eredetű IL-1 β -nak és a KC eredetű TNF α hatásának, elindulnak az epidermisből a draináló nyirokcsomók (DLN) felé (22, 25). A migráció közben a sejtek érési folyamaton is átmennek, melynek eredményeként a DLN-ban IL-12 túlsúllyal jellemezhető mikro környezetben Th₁ effektor sejtek aktiválódnak (29).

PFE – késői típusú túlérzékenységi válasz és fiziológiás UV-immunszuppresszió

Normál bőrben experimentális körülmények között UVB besugárzással a késői típusú túlérzékenységi reakció kivédhető (1, 12, 14, 22, 24, 30). Ennek első lépése az irradációt követően megváltozott morfológiájú, Ag-prezentációs kapacitású és megváltozott apoptoticus érzékenységgű LC migrációja az epidermisből a DLN felé. A LC migrációjával egyidőben CD11b+ myeloid monocyta sejtek vándorolnak be a dermisbe, melyek KC eredetű C3b hatására aktiválódnak, és mint IL-10 expresszáló macrophagok a dermist, majd az epidermist is infiltrálják, emellett megtalálhatóak a DLN-ban is, mivel oda is elvándorolnak (25). Az IL-10 túlsúly hatására Th₁ tolerancia indukálódik, Ag-specifikus regulatorikus T-sejtek aktiválódnak, a LC-ek pedig inkább a Th₂-sejtek felé prezentálnak Ag-t.

Az elmúlt években néhány kísérletes közlemény beszámolt arról, hogy a PFE-s betegek bőrében UVB besugárzást követően a LC kivándorlása és a CD11b+ sejtek epidermisbe történő bevándorlása is csökkent (10, 11, 20). A CD11b+ sejteket tovább karakterizálva kiderült, hogy a kontroll UVB-irradiált bőrben ezek a sejtek részben

CD11b+ CD36+ CD1a- DR+ macrophagok, részben azonban CD11b+ CD36- CD68- CD15+ elastase+ Neu sejtek, és főként a Neu sejtek migrációja az, ami PFE-ben elmarad (23, 21). A csökkent Neu bevándorlás a macrophag eredetű IL-10 csökkenése mellett csökkent IL-4 jelenlétéhez is vezet (10). LE-ben nem lehetett kimutatni hasonló LC rezisztenciát és nem marad el a macrophag és Neu bevándorlás sem (8). Mindez azt veti fel, hogy a PFE kifejlődésében, legalábbis a betegek egy részénél (UVB által provokálható tünetek esetén), szerepe lehet azon sejtek megváltozott UV-válaszának, melyeknek fontos szerep jut a fiziológiás UV-immunszuppresszióban. Ezt egy klinikai vizsgálat is megerősíteni látszik, ahol PFE-s betegekben vizsgálták a késői típusú (kontakt) túlérzékenységi reakció UV besugárzással való gátolhatóságát, és a kontrollhoz képest annak csökkent voltát tapasztalták, azonban érdekes módon csak egy keskeny dózis sávban 1 MED körül (19, 32). Továbbra sem tudjuk azonban, hogy mi az oka a megváltozott immunreakciónak.

PFE – fiziológiás UV-immunszuppresszió és nukleotid excíziós reparáció

Az UVB-sugárzás által indukált cyclobutan-pyrimidin dimerek (CPD) és az UVB immunmodulációs hatásának összefüggését kísérletek bizonyítják (13, 28, 35). Ha az UVB által indukált CPD-et kijavítjuk (pl. liposómában bejuttatott reparációs enzimmel), elmarad a LC migráció, a macrophagok epidermisbe történő bevándorlása, emellett a KC TNF α -expressziójának kései fázisa is. A KC szintén szerepet játszanak az UVB besugárzást követő immunreakció kialakulásában. Ezekben a sejtekben a keletkezett CPD egy MAPK útvonalat indítanak el, amely PGE₂ felszabaduláshoz vezet. A PGE₂-nek vazodilatációt, illetve adhéziós molekula expressziót indukáló hatása hozzájárul az UVB-erythema kifejlődéséhez, illetve a Neu, monocyta/macrophag sejtek bevándorlásához. Ez utóbbiak, amellett, hogy a fentebb említett immunszuppresszív citokinek felszabadítása révén védik bőrünket a túlzott gyulladástól, illetve autoimmunitás kifejlődésétől, eltávolítják a keletkezett apoptoticus KC-t és oxidatív károsodott sejt felszíni lipideket tartalmazó sejteket. A CPD kijavításával ez az útvonal is gátolható. A DNS-reparáció és az immunfunkciók kapcsolatára utalnak a zöld tea catechinekkel folytatott kísérletek is (9). Ezek a vegyületek, úgy tűnik, képesek fokozni a nukleotid excíziós reparációt (NER), miközben védnek az immunszuppressziótól. A NER végzi az UV-sugárzás okozta CPD eliminálását (28), két formája a transzkripcióhoz kapcsolódó és a globális genom reparáció. Ha a CPD kijavítása csökkent a transzkripcióra kerülő DNS-szálon, alacsonyabb UVB dózis szükséges az UV-erythema kialakulásához, több apoptoticus sejt figyelhető meg, de nem fokozódik az immunszuppresszió (17). Ha azonban a globális genom reparáció aktivitása csökkent, fokozódik az UV immunszuppresszív hatása. Ez arra utal, hogy az immunválasz kialakulásában az is lényeges, hogy a CPD hol helyezkednek el a genomon belül. A PFE-vel kapcsol-

latban a NER aktivitásának normáltól való eltérése mint lehetséges kóroki tényező elsőként az Intézetünkben folyó experimentális vizsgálatok alapján merült fel. PFE-s betegek epidermalis sejtjeiben ugyan a reparáció aktivitása (UDS) a kontrollal megegyezőnek bizonyult (5, 6), a betegek lymphocytáiban viszont csökkent NER-aktivitás volt mérhető (4). Említésre méltó továbbá, hogy a bőrdaganat kialakulásának rizikója a késői életkorban a PFE-s betegekben alacsonyabbnak tűnik (3).

Összefoglalva: a PFE egy, a mérsékelt égövben gyakori kórkép, amelynek genetikai hátterét a családi halmozódás, illetve az ikertanulmányok eredményei bizonyítják (3). Ma még nem tisztázott, vajon egy UV-fény hatására létrejött, csak ezekben az egyénekben megjelenő új antigén indítja-e el az immunreakciót, vagy egészségesekben is indukálódó fotoantigén(ek)re adott túlérzékenységi válaszreakcióról van-e szó. Újabb kísérletes adatok felvetik a fiziológiás UV-immunsuppresszió kialakulásának defektusát is a tünetek megjelenésének hátterében. A további pathogenetikai vizsgálatok gondos tervezést igényelnek, tekintetbe véve, hogy a kapott eredményeket a vizsgált betegek életkora, neme, akciós spektruma jelentősen befolyásolhatja (33). Mindenesetre a PFE patomechanizmusának jobb megismerése új információkat fog jelenteni a bőr immunrendszerének működéséről, a napfény immunológiai hatásairól, perspektivikusan az UV-sugárzás okozta bőrtumor-képződésről és a bőr tumor elleni immunvédekezéséről is.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az OTKA pályázat (Biokémiai, molekuláris biológiai és genetikai vizsgálatok napfény okozta bőrkárosodásokban, K 68401) és az Apponyi Albert Program (Fotodermatológia, fotobiológia 2008, PH_REM08) keretében elnyert pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. *Aubin, F.*: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol* (2003) *13*, 515-523.
2. *Ferguson, J.*: Diagnosis and treatment of the common idiopathic photodermatoses. *Austral J Dermatol* (2003) *44*, 90-96.
3. *Hawk, J.*: Benign summer light eruption and polymorphic light eruption: genetic and functional studies suggest that a revised nomenclature is required. *J Cosm Dermatol* (2004) *3*, 173-175.
4. *Horkay, I., Tamási, P., Csongor, J.*: UV-light induced DNA damage and repair in lymphocytes in photodermatoses. *Acta Derm Venereol* (1973) *53*, 105-108.
5. *Horkay, I., Varga, L., Tamási, P., Gundy, S.*: Repair of DNA-damage in light sensitive human skin diseases. *Arch Dermatol Res* (1978) *263*, 307-315.
6. *Horkay, I., Topaloglou, A., Teherani, D.K., Kósa, Á., Altmann, H.*: Poly(ADP-ribose)-synthesis and excision repair in light sensitive skin disorders. *Acta Biol Hung* (1990) *41*, 93-100.
7. *Horkay, I.*: Klinikai photodermatologia. *Medicina Könyvkiadó Zrt.* (2008) 111-143.
8. *Janssens, A. S., Lashley, E. E. L. O., Out-Luiting, C. J., Willemze, R., Pavel, S., de Gruijl, F. R.*: UVB-induced leucocyte trafficking in the epidermis of photosensitive lupus erythematosus patients: Normal depletion of Langerhans cells. *Exp Dermatol* (2005) *14*, 138-142.
9. *Katiyar, S., Elmets, C.A., Katiyar, S.K.*: Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. *J Nutr Biochem* (2007) *18*, 287-296.
10. *Kölgen, W., van Meurs, M., Jongsma, M., van Weelden, H., Bruijnzeel-Koomen, C. A., Knol, E. F., van Vloten, W. A., Laman, J., de Gruijl, F. R.*: Differential expression of cytokines in UV-B-exposed skin of patients with polymorphous light eruption: correlation with Langerhans cell migration and immunosuppression. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 295-302.
11. *Kölgen, W., van Weelden, H., Hengst, S. D., Guikers, K. L. H., Kiekens, R. C. M., Knol, E. F., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., van Vloten, W. A., de Gruijl, F. R.*: CD11b+ cells and ultraviolet-B-resistant CD1a+ cells in skin of patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* (1999) *113*, 4-10.
12. *Kripke, M. L.*: Photobiology School: Photoimmunology. *Photochem Photobiol* (1990) 919-924.
13. *Kuchel, J. M., Barnetson, R. C., Halliday, G. M.*: Cyclobutane pyrimidine dimer formation is a molecular trigger for solar-simulated ultraviolet radiation-induced suppression of memory immunity in humans. *Photochem Photobiol Sci* (2005) *4*, 577-582.
14. *Leitenberger, J., Jacobe, H. T., Cruz Jr., P. D.*: Photoimmunology—illuminating the immune system through photobiology. *Semin Immunopathol* (2007) *29*, 65-70.
15. *Ling, T. C., Richards, H. L., Janssens, A. S., Anastassopoulou, L., Antoniou, C., Aubin F., Diepgen, T. L., Fazakerley, R., de Gruijl, F. R., Jansen, C. T., Pavel, S., Smedley, A., Stratigos, A. J., Webb, A. R., Gibbs, N. K., Rhodes, L. E.*: Seasonal and latitudinal impact of polymorphic light eruption on quality of life. *J Invest Dermatol* (2006) *126*, 1648-1651.
16. *Millard, T. P., Hawk, J. L. M.*: Photosensitivity disorders. Cause, effect and management. *Am J Clin Dermatol* (2002) *3*, 239-246.
17. *Mullenders, L. H. F., Berneburg, M.*: Photoimmunology and nucleotide excision repair: impact of transcription coupled and global genome excision repair. *J Photochem Photobiol B: Biol* (2001) *56*, 97-100.
18. *Norris, P. G., Barker, J. N. W. N., Allen, M. H., Leiferman, K. M., MacDonald, D. M., Haskard, D. O., Hawk, J. L. M.*: Adhesion molecule expression in polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* (1992) *99*, 504-508.
19. *Palmer, R. A., Friedmann, P. S.*: Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol* (2004) *122*, 291-294.
20. *Rhodes, L.*: Polymorphic light eruption reassessed. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 351-352.
21. *Rhodes, L. E.*: Polymorphic light eruption: does a neutrophil defect contribute to the pathogenesis? *J Invest Dermatol* (2004) *123*, XII-XV.
22. *Schade, N., Esser, C., Krutmann, J.*: Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochem Photobiol Sci* (2005) *3*, 699-708.
23. *Schorrnagel, I. J., Sigurdsson, V., Nijhuis, E. H. J., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., Knol, E. F.*: Decreased neutrophil skin infiltration after UVB exposure in patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* (2004) *123*, 202-206.
24. *Seite, S., Zucchi, H., Moyal, D., Tison, S., Compan, D., Christiaens, F., Gueniche, A., Fourtanier, A.*: Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br J Dermatol* (2003) *148*, 291-299.
25. *Toichi, E., McCormick, T. S., Cooper, K. D.*: Cell surface and cytokine phenotypes of skin immunocompetent cells involved in ultraviolet-induced immunosuppression. *Methods* (2002) *28*, 104-110.
26. *Tutrone, W. D., Spann, C. T., Scheinfeld, N., Deleo, V. A.*: Polymorphic light eruption. *Dermatol Ther* (2003) *16*, 28-39.
27. *Tzaneva, S., Volc-Platzer, B., Kittler, H., Hönigsmann, H., Tanew A.*: Antinuclear antibodies in patients with polymorphic light eruption: a long-term follow-up study. *British J Dermatol* (2008) *158*, 1050-1054.
28. *Ueda, M., Matsunaga, T., Bito, T., Nikaido, O., Ichihashi, M.*: Higher cyclobutane pyrimidine dimer and (6-4) photoproduct yields in epidermis of normal humans with increased sensitivity to ultraviolet B radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (1996) *12*, 22-26.
29. *Ullrich, S. E., Schmitt, D. A.*: The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J Dermatol Sci* (2000) *23*, S10-S12.

30. Ullrich, S. E.: Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res* (2005) 571, 185–205.
31. van de Pas, C. B., Hawk, J. L., Young, A. R., Walker, S. L.: An optimal method for experimental provocation of polymorphic light eruption. *Arch Dermatol* (2004) 140, 286-292.
32. van de Pas, C. B., Kelly, D. A., Seed, P. T., Young, A. R., Hawk, J. L., Walker, S. L.: Ultraviolet-radiation-induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* (2004) 122, 295-299.
33. Wackernagel, A., Bäck, B., Quehenberger, F., Cerroni, L., Kerl, H., Wolf, P.: Langerhans cell resistance, CD11b+ cell influx, and cytokine mRNA expression in skin after UV exposure in patients with polymorphous light eruption as compared with healthy control subjects. *J Invest Dermatol* (2004) 122, 1342-1344.
34. Wackernagel, A., Massone, C., Hoefler, G., Steinbauer, E., Kerl, H., Wolf, P.: Plasmacytoid dendritic cells are absent in skin lesions of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (2007) 23, 24-28.
35. Yarosh, D. B., Boumakis, S., Brown, A. B., Canning, M. T., Galvin, J. W., Both, D. M., Kraus, E., O'Connor, A., Brown, D. A.: Measurement of UVB-Induced DNA damage and its consequences in models of immunosuppression. *Methods* (2002) 28, 55-62.
36. Yashar, S., Lim, H.: Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol Ther* (2003) 16, 1-7.

FELHÍVÁS

Tisztelt Kollégák!

Tájékoztatjuk a kollégákat, hogy a **DEOEC Bőrgyógyászati Klinika szervezésében 2008. november 10-15. között** egy 6 napos továbbképzés kerül megrendezésre, az alábbiak szerint:

- **2008. november 10-11-12. délután**

Szakvizsga előkészítő, bőr- nemibetegségek és kozmetológiából

Szakvizsga letételéhez, illetve a rezidensképzés befejezéséhez szükséges kötelező tanfolyam- videokonferencia technikával (4 helyszínen: DEOEC – Debrecen, SZTE – Szeged, SE Budapest, PTE – Pécs)

- **2008. november 13. délelőtt**

Dermatológiai kurzus – elméleti és gyakorlati oncodermatologia, az UV carcinogenezis jegyében.

Célcsoport: bőrgyógyász szakorvosok. Helyszín: DEOEC Bőrgyógyászati Klinika

- **2008. november 13. délután, 2008. november 14. egész nap, 2008. november 15. délelőtt**

Fotodermatológiai, fotoimmunológia 2008.

Célcsoport: bőrgyógyász, belgyógyász, nephrologus, gyermekgyógyász szakorvosok, iskolaorvosok, családorvosok, PhD hallgatók, rezidensek és orvostanhallgatók. Helyszín: DEOEC Bőrgyógyászati Klinika

- **2008. november 15.**

CSALÁDORVOSKÉPZÉS – szolárium, fényvédelem, legfontosabb bőrgyógyászati kórképek kapcsolata a napfényvel

Célcsoport: családorvosok és bőrgyógyász szakorvosok, rezidensek. Helyszín: Elméleti Tömb

Rendezvényünk az **Apponyi Albert Program** (Fotodermatológia, fotobiológia 2008, PH_REM08) keretében elnyert pályázat támogatásával valósul meg.

A továbbképzés akkreditálása folyamatban van.

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!

További információk:

DEOEC Bőrgyógyászati Klinika Titkárság. Tel.: 52 442-204, fax: 52 414-632

dermatologia@dote.hu; www.dermatology.dote.hu

Dr. Remenyik Éva
egyetemi tanár, klinikai igazgató

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár) közleménye*

Az UV index jelentősége a fényvédelemben The importance of the UV index in the sun protection

JÓKAY ÁGNES*, BÉGÁNY ÁGNES DR., EMRI GABRIELLA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőrdaganatok kialakulásának kockázata fényvédelemmel csökkenthető. A leghatásosabb fényvédelmet a fényexpozíció kerülése jelenti a legnagyobb UV intenzitású napsugárzás idején. Az UV intenzitás nemzetközileg egyésséges figyelmeztető mutatója az ún. UV index. Az Országos Meteorológiai Szolgálat május 1. és szeptember 30. között szolgáltat adatokat az UV indexről. Tájékoztató jellegű UV index-mérésre egyéni UV detektor is alkalmas, amely segít elkerülni az emberi bőrre veszélyes UV sugárzást.

Kulcsszavak:

Ultraibolya (UV) fény - UV index - fényvédelem

SUMMARY

The risk of the development of skin cancers can be decreased by sun protection. The most effective sun protection is to avoid the sunlight exposition during the most intensive period of UV radiation. The international standard warning indicator for the degree of the UV intensity is the so called UV index. The Hungarian Meteorological Service provides UV index data between 1 May and 30 September. The personal UV detector also keeps us informed in order to avoid human skin-damaging UV radiation.

Key words:

Ultraviolet light - UV index - sun protection

Az utóbbi évtizedekben megnövekedett UV sugárzás emberi bőrre kifejtett káros hatásairól az első közlések az 1980-as években jelentek meg (2), melyek már akkor beszámoltak a bőrdaganatok számának megszaporodásáról. A hámeredetű bőrdaganatok előfordulási gyakorisága azóta is növekszik, ugyanakkor megváltozott az érintett populáció korgörbéje. Míg korábban elsődlegesen az idősek megbetegedése volt a krónikus napfény expozíció következtében, napjainkban egyre több, 30-as éveiben járó fiatalt is érint. Megváltozott a hámdaganat foglalkozás szerinti megoszlása is. Míg régen a mezőgazdaságban dolgozókon, ma az irodai munkát végző, de nyaranta intenzív UV hatásnak kitett egyéneken is megfigyelhetők. Különösen extrém emelkedést mutat a pigmentsejtből kiinduló rosszindulatú daganatok száma. A melanoma incidencia növekedése valamennyi daganaténál nagyobb, amelynek hátterében az egyik bizonyított tényező az UV sugárzás. A daganat gyakran előzetes napégés után alakul ki a napégett bőrön, vagy megelőző anyajegy talaján (2).

Az emberi bőrt érő UV sugárzás mennyiségének növekedése két fontos tényezőre vezethető vissza. Az egyik globális probléma, a Föld felszínén a környezetszennyezés elsősorban az ipar által kibocsátott, a légkörbe kerülő halogének ózonpajzsot csökkentő hatása következtében megnő a földfelszínre érő UV sugárzás mennyisége (1).

A másik tényező az egyes emberek közvetlen felelősségét felvető fokozott UV hatás elszívása. Az utóbbi 30 évben a barna bőrszín divatja érdekében megváltoztak az emberek szabadidős szokásai és egészségkultúrájuk. Nyaranta vízparton próbálják megszerezni a kívánt barna bőrt, olyan napszakokban, amikor a helyi lakosság sziesztára vonul vissza. Tavaszi, nyári időszakban a szabadidős programok, sport tevékenységek nagy része is UV sugárzás szempontjából kritikus időszakban zajlik. Az UV sugárzás intenzitását a földrajzi helyzet, évszak, napszak, naptevékenység, a tengerszint feletti magasság, továbbá a felszíni visszaverődés (reflexió), az időjárási viszonyok, a légkör szennyezettsége és az ózonréteg vastagsága befolyásolja (1, 3, 8). Az UV intenzitás mérése történhet fizikai, illetve biológiai módszerrel. Fizikai elven működik az intenzitás jellemzésére szolgáló mutató, az UV index mérése (7).

Az UV index teljesítmény jellegű mennyiség, bonyolult egyenlet alapján számítható ki, az irradianciát fejezi ki, fogalma és meghatározása az egész világon egységes. Egy felül nyitott skálán ábrázolják, 0->11 tartományban. Európában 0-8, sőt a hegyekben a 9-t is eléri, a trópusokon a >11 sem ritka. Az UV index nagysága nő a tengerszint feletti magassággal, 1000 méterenként mintegy 10%-kal. Ezért a magashegységekben még felhős ég mellett is nagyobb értékre kell számítanunk (7) (1. ábra).

UV-index 2 vagy alacsonyabb: a sugárzás alacsony

* DE Környezettudományi Szak hallgató

UV-index 3-5: közepes a sugárzás, 30 percnél hosszabb kint tartózkodás esetén fényvédelem javasolt

UV-index 6-7: erős a sugárzás, emelkedett kockázat, javasolt fényvédelem, 11-16 óra között javasolt kevesebb időt kint tartózkodni a napon

UV-index 8-10: nagyon magas sugárzás, nagyon nagy kockázat, javasolt 11-16 óra között a kint tartózkodást kerülni, teljes fényvédelem

UV-index >11: rendkívül erős sugárzás, nagy egészségi kockázattal, 11-16 óra között nem lenne szabad a napon tartózkodni, teljes fényvédelem javasolt

Az aktuális UV index ismerete segíti a védekezést a fénykárosodás ellen. Az Országos Meteorológiai Szolgálat hitelesített UV index-méréseket tesz közzé május 1. és szeptember 30. között. Tájékoztató jellegű, nem hitelesített UV index-mérésre az egyéni UV detektor használata nyújt lehetőséget.

Munkánk során arra kerestünk választ, hogy milyen intenzitású UV sugárzás érheti az emberi bőrt nyári pihenés ideje alatt déli tengerparton és hazánkban, illetve szabadidős tevékenység során tavasszal.

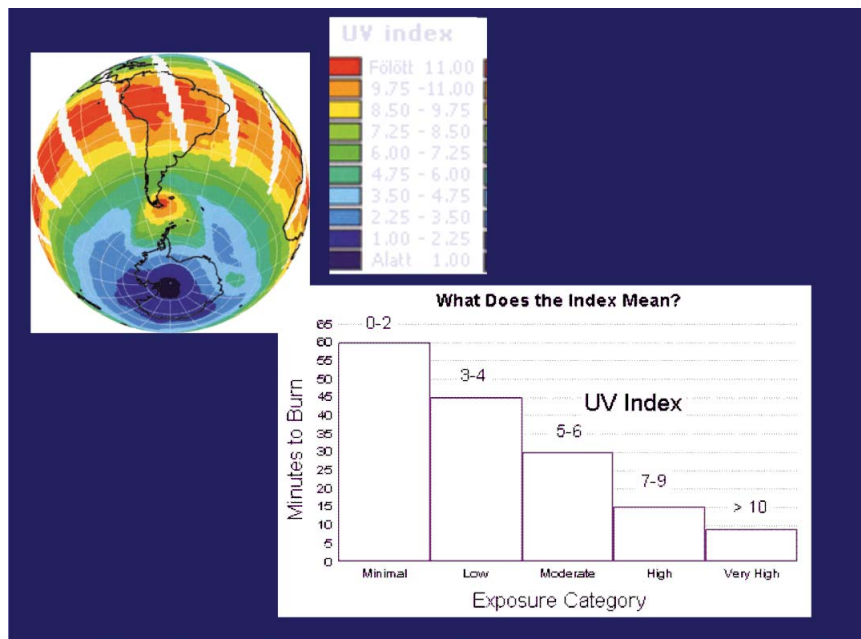
Módszer

– Egyéni UV doziméter (Voltcraft, Németország) segítségével UV index-mérés és összehasonlítás a 38. (Xilokastro) és 47. szélességi fokon (Debrecen), nyáron 10, 12 és 16 óra-
kor egy héten át.

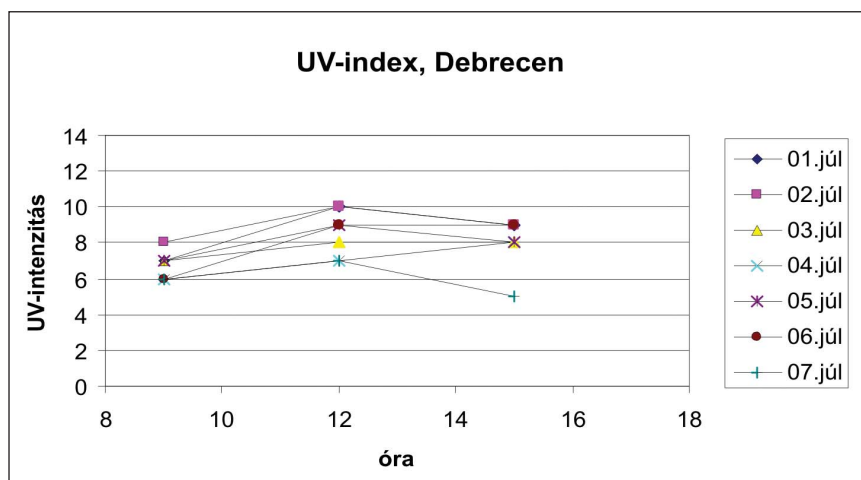
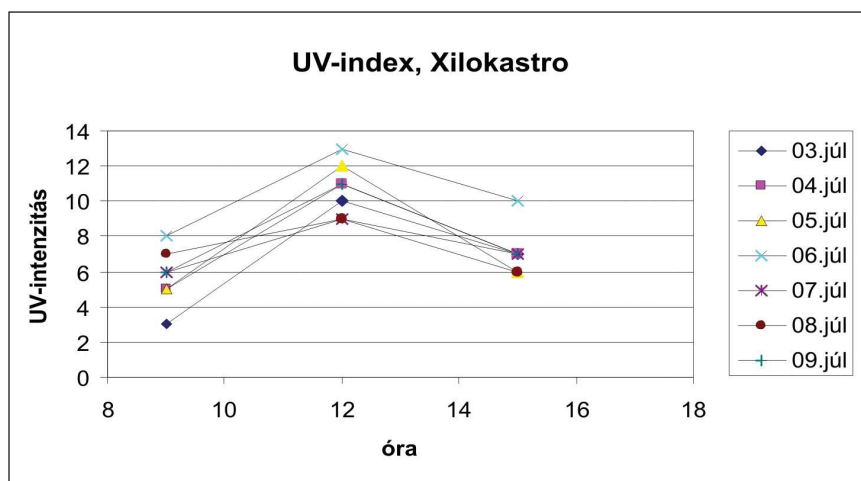
– UV index-mérés tavasszal a 47. szélességi fokon (Debrecen), három napon át óránként.

Eredmények

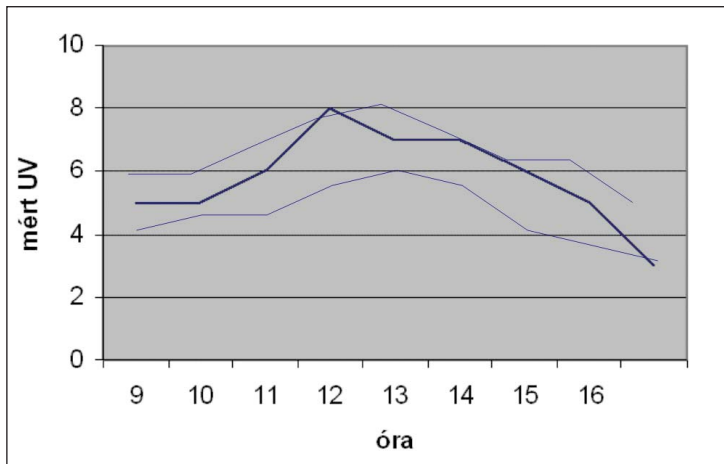
A mérési eredmények júliusban (2-3. ábra) azt mutatják, hogy a 38. szélességi fokon a nap folyamán meredeken emelkedik az UV intenzitás dél körül tetőzik, délután 16 óráig az emberi bőrre veszélyes tartományban marad. A 47. szélességi fokon az UV index kisebb emelkedést mutat a déli órákban, de tartósan az emberi bőrre veszélyes UV sugárzás detektálható 11 és 16 óra között, 12 és 13 óra közötti csúccsal (4. ábra).



1. ábra
UV index és a bőrkárosodás veszélye
(www.hpa.org.uk)



2-3. ábra
UV index-mérési eredmények a 38. (Xilokastro) és 47. (Debrecen) szélességi fokon tengerszint magasságban 2007. júliusában



4. ábra
UV index-mérési eredmények Debrecenben
2008. március 21. és 23. között

A tavaszi mérési eredmények azt mutatják, hogy már tavasszal is mérhető 11 és 16 óra között magas (6-8) UV index, sőt esetenként 12 és 13 óra között a nyárra jellemző UV intenzitás is előfordul.

Megbeszélés

A bőrdaganatoktól és a bőr korai öregedésétől való féltés a társadalom érdeklődésének középpontjába emelte a fényvédelmet. A fényvédelem összetett folyamat. Intrinszc része a genetikailag meghatározott bőrfelépítés, melynek meghatározói a melanocita rendszer és a károsodott DNS fragmentumokat reparáló mechanizmusok (4, 5). A szervezet belső védekezése gazdag antioxidáns tartalmú zöldség, gyümölcsfogyasztással fokozható. Az extrinsic fényvédelem leghatásosabb formája az expozíció kerülése a legnagyobb UV intenzitás idején. Hatásos fényvédelmet jelent továbbá a bőrfelszín takarása megfelelő öltözködéssel. A fényvédelem harmadik vonalát képezi a költségszebb és kevésbé hatékony forma, a kémiai, mely a fényvédő krémek használatát jelenti (6).

A magyar lakosság szívesen tölti szabadságát déli tengerpartokon, de a hazai vízpartok is a kedvelt célpontok közé tartoznak. Ezen nyaralások alatt extrém UV terhelés érheti a bőrt, ha nem megfelelő a fény elleni védekezés.

Mérési eredményeink az irodalmi adatokkal összhangban igazolták, hogy nyáron az Egyenlítőhöz közelítve magasabb UV intenzitás mérhető. A legmagasabb a déli óráktól, de megjegyzendő, hogy még 16 órakor is magas UV sugárzás észlelhető. A mérési adatok enyhe szórása háttérnek vizsgálata során kiemelhető, hogy borult idő esetén az UV index alacsonyabb. Amikor átmeneti felhő takarja el a napot, az UV index azonnal csökken, kb. 70%-a lesz a felhősödés előttinek. Extrém magas UV index volt mérhető a 37. szélességi fokon Xylokastroban egy, a Richter skála szerint 4,7 erősségű földrengés napján. Ennek magyarázata az irodalomban nem található. Kérdés, hogy a megváltozott elektromágneses sugárzás az UV mérő készüléket zavarta meg, avagy valóban a rengési hullámok befo-

lyásolták az UV sugárzást. A hazai körülmények között végzett mérések azt mutatják, hogy az UV index egy-egy méréskor elérheti a délibb szélességi fokon mért erősséget, de folyamatában alacsonyabb, ugyanakkor az emberi bőrre veszélyes értékeket képvisel. Érdekes a hazai, tavaszi óránkénti UV index alakulása. Délelőtti órában is előfordul magas UV index, ez alkalmoszerű, viszont figyelemre méltó adat, hogy délután 16 órakor is még magas lehet az UV intenzitás.

Ezen mérési eredmények alapján messzemenő következtetéseket levonni az UV intenzitás alakulásáról nem lehet, de adataink arra hívják fel a figyelmet, hogy intenzív UV sugárzással és következményeivel kell számolni, amennyiben tudatosan nem csökkentjük az expozíciót. Figyelemmel kell kísérni az Országos Meteorológiai Szolgálat UV jelzését, magas UV esetén gondoskodni kell a megfelelő fényvédelemről. A fényvédelem egészségtudatos magatartást jelent, alapos egészségismeretekkel. Idetartozik a különböző fényvédelmi lehetőségek ismerete és alkalmazása. Ezek közül leghatékonyabb a napfény, illetve az UV expozíció csökkentése. Tengerparti nyaralás alatt a legnagyobb UV sugárzás ideje alatt naptól védett, zárt helyen kell tartózkodni. A vízi sportokat, úszást, fürdözést a déli óráktól délután 16 óráig szüneteltetni kell. Hazai tavaszi, nyári szabadidős programokat a reggeli vagy késő délutáni időre kell tervezni. El kell fogadtatni a lakossággal, hogy a magas UV intenzitású nap-sugárzás olyan veszélyt jelent, amit nem szabad felvállalni, hiszen a szervezetet ért napfényterhelés összeadódik. Az ismétlődő magas intenzitású expozíciókkal nő annak valószínűsége, hogy káros hatások alakulnak ki; többek között fokozódik a bőrdaganatok kialakulásának rizikója.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az Apponyi Albert Program (Fotodermatológia, fotobiológia 2008, PH_REM08) keretében elnyert pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. Blumthaler, M., Ambach, W., Ellinger, R.: Increase in solar UV radiation with altitude. *Photochem Photobiol.* (1997) 39, 130-138.
2. Diepgen, T. L., Mahler, V.: The epidemiology of skin cancer. *British Journal of Dermatology* (2002) 146, 1-6.
3. Diffey, B. L.: Human exposure to ultraviolet light. In: *The environmental threat to the skin.* Martin Dunitz (1992) 3.
4. Emri, G., Schaefer, D., Held, B. et al.: Low concentrations of formaldehyde induce DNA damage and delay DNA repair after UV irradiation in human skin cells. *Exp. Dermatol* (2004) 13, 305-315.
5. Emri, G., Horkay, I., Remenyik, É.: Szabadgyökök szerepe az UV indukált bőrkárosodásokban. *Orv Hetil* (2006) 147, 731-735.
6. Horkay, I.: Fényvédelem, fényvédők. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 83-85.
7. Horkay, I.: Klinikai photodematologia. *Medicina* (2008) 7-54, 387-404.
8. Rontó, Gy., Horkay, I., Németh, P. et al.: Veszélyben az ózonpajzs? *Fizikai Szle* (1994) 64, 206-218.

*Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)**

Thalidomide alkalmazásával szerzett tapasztalataink a Debreceni Egyetem Bőrklinikáján

Our experiences with thalidomide in the Department of Dermatology, University of Debrecen

TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.*, IRINYI BEATRIX DR.*, BÉGÁNY ÁGNES DR.*,
HORKAY IRÉN DR.*, REMENYIK ÉVA DR.* SZEGEDI ANDREA DR.*

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők esetismertetések során a thalidomide alkalmazásával szerzett tapasztalataikról számolnak be discoid lupus erythematosus, prurigo nodularis és Bechet kór diagnózisú betegek kezelésében a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Bőrklinikáján, ismertetve a gyógyszer történetét, hatásmechanizmusát és mellékhatásait, kitérve a thalidomide egyéb alkalmazhatósági területeire.

Kulcsszavak:

thalidomide - discoid lupus erythematosus - prurigo nodularis - Bechet kór

SUMMARY

The authors from the Department of Dermatology at the Medical and Health Science Center of the University of Debrecen present their experiences in the thalidomide treatment of patients with discoid lupus erythematosus, nodular prurigo and Bechet disease. Highlighting the history, background and the side effects of thalidomide they also give a review on the possible fields of thalidomide application in dermatology.

Key words:

thalidomide - discoid lupus erythematosus - nodular prurigo - Bechet disease

A thalidomide a kezdeti sikereket követően, közel 10 évnyi használat után, az 1960-as években számos mellékhatása miatt (phocomelia, microphthalmia, perifériás neuropathia) kikerült az orvoslás eszköztárából (1). Sikeres alkalmazása az erythema nodosum leprosum kezelésében azonban újabb esélyt adott a szernek, így használata fokozatosan elterjedt a konvencionális terápiára rezisztens gyulladásozó bőrgyógyászati kórképekben, mint a lupus erythematosus, prurigo nodularis, Bechet szindróma, aphthosus stomatitis, actinicus prurigo, felnőtt Langerhans sejtes histiocytosis, erythema multiforme és bőrsarcoidosis (2-9). E munkával célunk összefoglalni a thalidomide történetét, alkalmazási területét, lehetséges hatásmechanizmusát, mellékhatásait, valamint a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján szerzett tapasztalatainkat.

Esetek

Klinikánkon 3 discoid lupus erythematosus (DLE) diagnózisú nőtegnél alkalmaztunk thalidomide kezelést.

1. eset

A 31 éves nőbeteg szövettanilag igazolt DLE, fényérzékenység és polyarthritissel, valamint immunológiai pozitivitás alapján szisztémás

lupus erythematosus (SLE) miatt áll Klinikánk gondozásában. További anamnézisében hypertonia, nem inzulin dependens diabetes mellitus (NIDDM), MRI-vel igazolt multiplex cerebrovascularis léziók, hypercholesterinaemia, krónikus vénás insuficiencia, szekunder anti-fosfolipid szindróma és appendectomia szerepelnek. Felvételekor a jobb alkaron egy, az arcon négy, 0,5-1,5 cm átmérőjű hyperaemiás, hámló, közepén atrophias papula volt látható, mely megfelelt a DLE klinikai képének. Kezelésként lokális szteroid mellett Delagilt indítottunk, melyet a beteg nem tolerált. Ezt követően Sandimmun Neoral, majd Imuran terápiával próbálkoztunk sikertelenül, majd a kiterjedt bőrtünetei miatt neurológus szakorvossal történt konzultálás után thalidomide indítása mellett döntöttünk. Az alkalmazott napi 100 mg hatására tünetei néhány hónap elteltével jelentősen javultak, majd megszűntek, mellékhatás nem jelentkezett. Ekkor a thalidomide dózisa kétnaponta adott 100 mg-ra lett módosítva. Tervezett terhesség miatt a thalidomide kezelést 9 hónap múlva elhagytuk. A jelenleg alkalmazott kis dózisú szisztémás szteroid mellett a bőrtünetek egy év elteltével továbbra is változatlanul remisszióban vannak (1. ábra).

2. eset

40 éves nőbetegünk esetében 10 éve ismert ízületi panaszokkal, hajhullással társult szövettanilag igazolt DLE. Anamnézisében hysterectomia, cataracta, glaucoma és cholelithiasis szerepelnek. Felvételekor az arc csaknem diffúzan hyperaemiás volt, a bal arcfélen, orrgyökön ujjbegynyi beszűrt plakkok, valamint a bal alkar feszítő felszínén számos apró, lencsényi bőrszínű papula volt látható. Az ANF, anti-SSA, anti-ENA, anti-JO-1 és mitokondrium elleni antitestek kimutatásához elvégzett laborvizsgálatok eredményei pozitívak voltak. Ízületi, illetve bőrtünetekre szisztémás szteroid mellett Delagil kezelést kapott, melyre bőrtünetei nem változtak, a később alkalma-

* Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika



1. ábra

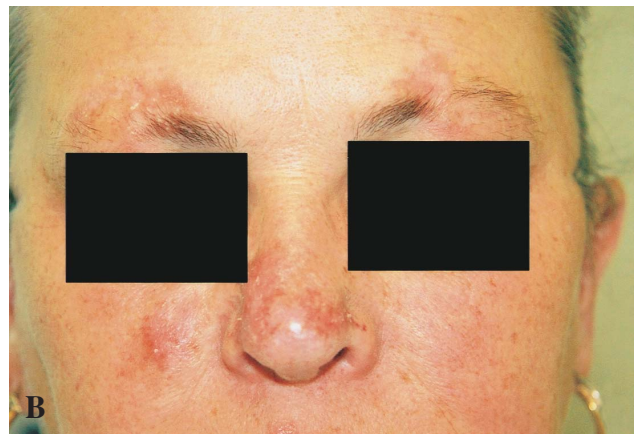
DLE miatt kezelt betegünk tünetei 1 hónap thalidomide szedését követően
(A. thalidomide előtt, B. thalidomide után)

zott Sandimmun Neoral pedig súlyos fejfájás miatt hagyta el. Ezt követően indítottunk thalidomide kezelést napi 100 mg dózisban, melyre bőrtünetei néhány hónap elteltével jelentősen javultak, az infiltráltság csökkent, mellékhatás nem jelentkezett. A beteg jelenleg is thalidomide kezelés alatt áll.

3. eset

42 éves nőbeteg anamnézisében 11 éve ismert fényérzékenységgel, keratoconjunctivitis sicca és polyarthritissal, valamint számos immunológiai eltéréssel társult DLE szerepel, mely az SLE diagnózisát is kimeríti. Anamnéziséből ismert továbbá szteroid kezelés miatti obesitas, normofunkciós struma, valamint carpal tunnel szindróma

miatt műtét. Klinikánkra diffúz bőrtünetei miatt került felvételre. Laboratóriumi vizsgálataiban anti-SSA, anti-ENA, anti-Sm pozitívitás szerepelt. Kezelésében szisztémás szteroid mellett Delagilt indítottunk, melyet szemészeti kontraindikációk, valamint mérsékelt hatásszája miatt felfüggesztettünk. A későbbi Sandimmun Neoral kezelés szintén hatástalannak bizonyult. Miután mellékhatások miatt az indított cyclophosphamid kezelést is abbahagytuk, thalidomide-ot adtunk napi 100 mg dózisban, melyre tünetei jelentősen mérséklődtek, ezért a későbbiekben a thalidomide-ot kétnaponta adtuk. Közel 9 hónapos kezelést követően azonban ajakcyanosissal társult ajakzsibbadás miatt a thalidomide-ot el kellett hagyni. A beteg jelenleg mérsékelt tünetek mellett alacsony dózisu szteroid kezelést kap (2. ábra).



2. ábra

DLE miatt kezelt betegünk tüneteinek alakulása thalidomide kezelés mellett
(A. thalidomide előtt, B. thalidomide után)



3. ábra

Prurigo nodularis diagnózisú betegünk tünetei thalidomide kezelést követően 6 hónappal
(A. thalidomide előtt, B. thalidomide után)

Prurigo nodularis diagnózissal 4 nőbeteg kapott thalidomide kezelést.

1. eset

A 79 éves nőbetegnél cholecystectomiát követően testszerte jelentkeztek excoriált felszínű, elmosott szélű, hyperaemiás prurigós göbcsék. Korábbi anamnézisében osteoporosis, agyi arteriosclerosis, gastro-oesophagealis reflux betegség és hypercholesterinaemia szerepelnek. A klinikai kép alapján cholecystectomia által provokált prurigo, esetleg paraneoplasia lehetősége merült fel. Az elvégzett non-invazív tumorkutatás negatív eredménnyel zárult. A kezdetben indított, különféle antihisztaminnal kombinált PUVA kezelés kismértékű javulást eredményezett, ezért a betegnek a PUVA mellé thalidomide terápiát állítottuk be, napi 100 mg dózisban. Ennek hatására néhány hétig tünetmentessé vált, majd tünetei recidiváltak. Ezt követően a tünetek függvényében alacsony dózisú szisztémás szteroiddal kombinálva folytattuk a thalidomide kezelést. A tünetek 2 hónap elteltével szanálódtak. Ekkor a szteroidot elhagytuk, és a thalidomide-ot a beteg kétnaponta szedte, melyet jelenleg is kap, és tünetmentes.

2. eset

56 éves nőbetegnek 10 éve ismert generalizált, szövettannal is igazolt, egyéb kezelésekre nem reagáló prurigo nodularisa. Anamnézisében egyéb megbetegedés nem szerepel, laborvizsgálataiból mérsékelt koleszterinszint emelkedés volt kiemelhető. Klinikánkon éveken át számos antihisztamint alkalmaztunk, majd PUVA kezelést indítottunk intrafocális szteroid mellett, melyre panaszai mérséklődtek. Később a bal csukló inhuvelygyulladás miatt indometacin és Cataflamot szedett, melyek mellett bőrtünetei nagyfokú progressziót mutattak. Ezt követően indítottunk thalidomide kezelést napi 100 mg dózisban szisztémás antihisztaminnal kombinálva, melyre bőrtünetei jelentősen javultak. A terápia indítását követően 5 hónappal azonban generalizált gyógyszerallergiás tünetek jelentkeztek, ezért a thalidomide-ot véglegesen elhagytuk. Ennek ellenére a tünetek továbbra is regresszióban maradtak.

3. eset

A 71 éves nőbetegnél 6 éve diagnosztizáltunk prurigo nodularist. Anamnézisében 2-es típusú diabetes, hypertonia, myoma miatt hysterectomia, valamint ételallergia szerepelnek. Tünetei a végtagok feszítő felszínére, valamint a törzsre lokalizálódtak. Kezelésében 3 éven keresztül kezdetben hatásosan, majd egyre kevesebb eredménnyel alkalmaztunk szisztémás szteroidot és antihisztamint. Ezt követően állítottuk be thalidomide-ot napi 100 mg dózisban, melyre tünetei jelentős javulást mutattak, a csomók lelapultak, a viszketés csaknem teljesen megszűnt. A kezelés indítását követően hét hónappal a beteg a végtagok erőteljesebb zsibbadásáról számolt be, és

bár az elvégzett kontroll ENG vizsgálat thalidomide kezelést megelőzően is már meglévő, kevert típusú, sensoros túlsúlyú polyneuropathia státuszát változatlanul találta, a thalidomide-ot leépítettük. A tünetek recidiváltak.

4. eset

A 30 éve prurigo nodularissal kezelt 62 éves nőbeteg anamnézisében hypertonia, depresszió, hypertrichosis, dysthymia, cephalalgia és hyperlipidaemia szerepelnek. Kezelésként éveken át PUVA, majd kombinált antihisztamin és váltott lokális terápiát kapott eredménytelenül. A Klinikánkon elindított napi 100 mg thalidomide hatására tünetei jelentősen javultak, a nodusok lelapultak, a viszketés megszűnt, a beteg feszültsége jelentősen csökkent. A kezelést követően egy évvel jelentkező leukopenia és enyhe fokú anaemia miatt a kezdeti thalidomide dózisát csökkentettük, majd kihagytuk, ami a tünetek rövid időn belül történő erőteljes recidivájához vezetett. A paraméterek rendeződését követően a thalidomide-ot visszaállítottuk, kétnaponta adott 100 mg-ra, majd a tünetek ismételt visszahúzódását követően fokozatosan elhagytuk. A beteg jelenleg is tünetmentes (3. ábra).

Behcet kór diagnózissal egy betegnél indítottunk thalidomide kezelést.

A 31 éves nőbeteg, akinek korábbi anamnézisében jelentős megbetegedés nem szerepelt, az ajkak belső felszínén, a gingiván sárgás lepedékkel fedett különböző méretű, kis elemű ulcerációkkal, a nagyajkak belső felszínére lokalizálódóan 1-2 mm-es gennyes necrosisokkal, valamint a szájnyálkahártyán egy-két apró ulcussal jelentkezett. Korábban szövettani vizsgálattal pemphigust diagnosztizáltak, és nagy dózisú szteroid mellett recidiváló tünetekkel kezelték. Az ismételt szövettani vizsgálat kizárta a pemphigus diagnózist és felvetette a Behcet kór gyanúját. Klinikánkra történt felvételekor az indirekt IF vizsgálat, Tzank próba negatív volt, az immunológiai vizsgálat emelkedett C3 szintet, ANCA negativitást mutatott, immunoblot vizsgálat 160 KDa-nál enyhe pozitivitást adott. Laboratóriumi leletekből emelkedett neutrophil, eosinophil és lymphocyták szám volt kiemelendő. A klinikai kép és a szövettani eredmény alapján a Behcet kór diagnózisát megerősítettük. A tünetek kezelésére napi 100 mg thalidomide-ot indítottunk szisztémás antibiotikum és colchicin mellett, melyre a beteg kezdetben jól reagált, laborértékei rendeződtek, bőrtünetei mérséklődtek. A csökkent terápiás hatékonyság miatt azonban fél évet követően a thalidomide-ot Methotrexatra, majd egy év múlva szteroidra cseréltük le, melyre a beteg ismét panaszmentessé vált. A betegnek jelenleg colchicin és kis dózisú szteroid mellett mérsékelt tünetei vannak.

Megbeszélés

Történeti áttekintés

A thalidomide-ot 1954-ben szintetizálták az akkori Nyugat – Németországban, 1956-ban került forgalomba Contergan néven, mint vény nélkül kapható gyógyszer (10). Két évvel később számos más országban is törzskönyvezték (az Egyesült Királyságban Distaval néven), miután az egyik legbiztonságosabb szedatívumnak bizonyult, népszerűvé vált többek között a terhes nők körében is. 1961-re azonban a szedése mellett jelentkező perifériás neuropathia és a thalidomide-ot szedő terhes nők gyermekeinek számos veleszületett deformitása miatt, mint például végtagrövidülés (phocomelia), mely több mint 12.000 csecsemőt érintett, kivonták a piacról (11).

1965-ben Izraelben leprában szenvedő betegek fájdalomnak enyhítésére alkalmazták ismét, mely során a bőr és a szervi tünetek, mint az erythema nodosum leprosum, mely arthralgiával, lázzal, iritissel, neuritissel és gyakran hepatosplenomegaliával, nephritissel, orchitissel és pleuritissel társul, a betegek jelentős százalékában visszahúzódtak (2). Számos tanulmány számolt be hasonló sikerekről és vált 1998-ban a thalidomide az Egyesült Államok Food and Drug Administration hivatala által is elismertté az erythema nodosum leprosum kezelésében, és kapott ún. „orphan drug” státuszt, mely a ritka betegségek kezelésére használható és további kutatások szempontjából kiemelt gyógyszereket jelöli (12). Ezt követően kezdett jelentős teret nyerni számos, más kezelésre nem reagáló bőrgyógyászati betegség terápiájában. A figyelem középpontjába került azon mechanizmus(ok) megismerése is, melyek a thalidomide hatása mögött állhatnak, alkalmassá téve a gyógyszert arra, hogy tüneteiben és ethiopathológiai szempontból is jelentősen eltérő betegségekben egyaránt sikerrel legyen alkalmazható.

Bőrgyógyászati alkalmazási lehetőségek

A thalidomide kezelésre reagáló betegségeket a terápia hatásossága alapján az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:

nagyon hatásos (erythema nodosum leprosum, lupus erythematosus, prurigo nodularis, Bechet szindróma, aphthosus stomatitis)

mérsékelt hatásos (actinicus prurigo, felnőtt Langerhans sejtes histiocytosis, erythema multiforme, bőrsarcoidosis, graft versus host reakció, uremiás pruritus és a bőr Jessner-Kanof féle lymphocytás infiltrációja)

megpróbálható (Kaposi sarcoma, lichen planus és lichen planopilaris, pyoderma gangraenosum és melanómák), valamint

kontraindikált (toxikus epidermalis necrolysis).

Jelentős tanulmányok foglalkoznak a HIV fertőzés kezelésében való alkalmazásával is (11).

Hatásmechanizmus

A betegségek ilyen széles palettája, melyben a thalidomide eredménnyel használható, számos molekuláris szintű

vizsgálatot eredményezett, melyek próbálták megmagyarázni a thalidomide hatását. Ezen vizsgálatok eredményei alapján a legvalószínűbb, hogy szedatív hatása mögött az agy alvóközpontjára kifejtett hatása áll, immunológiai hatásmechanizmusára pedig számos vizsgálat utal. Központi szerepe lehet a különböző gyulladáscsökkentő citokinek, interleukinek (IL) termelődésének szabályozásában is, nevezetesen az IL-2, IL-4 és IL-5 termelődésének fokozása, az IL-8 és IL-12 termelődésének csökkentése, valamint az NFkB út vonal gátlásán keresztül a TNFalfa termelődésének gátlása, mely a sejtek egyik legfőbb gyulladáscsökkentő válaszának jelátviteli út vonala (12,13). Ezt fokozhatják további sejtspecifikus hatásai, mint a lymphocyták proliferációjának gátlása, a CD4+ T sejtek számának csökkentése, a CD8+ T sejtek számának növelése mellett a B sejtek számának csökkentése a lépben, valamint a Th2 válasz előtérbe helyezése a Th1-gyel szemben (14,15). Szintén adatok szólnak még a neutrophilek phagocytá funkcióinak gátlása, a monocyták és egyéb fehérvérsejtek chemotaxisának gátlása, és az MHC-II valamint adhéziós molekulák expressziójának csökkentése mellett, melyek együttesen immunmoduláló, gyulladáscsökkentő hatást eredményeznek, részleges magyarázatot adva a széles körű, főleg szisztémás gyulladással járó betegségek kezelésében elért eredményekre (16,17). Szintén kísérletes adatok szólnak a thalidomide angiogenesis gátlásában betöltött szerepéről, mely alapján értelmezhető sikeres alkalmazása érátpüléssel járó betegségek kezelésében és a daganatképződés gátlásában (18).

Ezen feltételezett hatásmechanizmusok ismerete ellenére továbbra sem egyértelmű a thalidomide hatása lupus erythematosusban. Feltételezik szerepét a neutrophilek és makrofágok funkcióinak gátlásában, csakúgy, mint az IgM szintézisének és basal membránon történő lerakódásának gátlásában, mely mechanizmus a Behcet szindrómás betegekben is kulcsfontosságú lehet. Azonban mindezt még nem sikerült bizonyítani ezen gátló mechanizmusok tényleges érvényesülését a thalidomide kezelt betegekben (11,19).

Szedatív hatása mögött pedig vélhetően az idegrendszer működésének gátlása állhat (20). Ez egyszerre magyarázhatja sikeres alkalmazását például prurigóban, de a terápia felfüggesztését is perifériás neuropathia kialakulása miatt, mely az irodalmi adatok alapján az esetek 50-70%-ában következik be (3).

Mellékhatások

A potenciális mellékhatások közül legismertebb a teratogén hatás, illetve a perifériás neuropathia. E mellett felléphetnek endokrin és egyéb, gyakran bőrre lokalizálódó mellékhatások is.

A teratogén hatás már a terhesség 35-50. napján adott egyszeri 100 mg dózisa is jelentkezik, és az esetek 40%-ában az újszülött halálával jár közvetlenül a születés után (21). Leggyakoribb testi elváltozások a végtagok deformitásai, a csontok hiányai, phocomelia, a külső fül elváltozásai, a szem abnormalitásai, úgy mint anophthalmos. Esetenként a belső szervek is érintve lehetnek (22). A te-

ratogén hatás pathomechanizmusát eddig nem sikerült tisztázni, csupán valószínűsítik, hogy a gyógyszer hatással van az angiogenesisre, az apoptosissra, a DNS szintézisre, a gén transzkripcióra, növekedési faktorokra és az integrinre (23). Vitákat vált ki a spermatogenesisre való esetleges hatása is (24).

Perifériás neuropathia, mint a másik, a jelenlegi kezeléskor is figyelembe veendő mellékhatása, az esetek 20%-ában jelentkezik a kezelést követő első évben (25). A kialakuló neuropathia különböző fokú, akár irreverzibilis is lehet. Megfigyelték azt is, hogy sosem fordul elő napi 25mg dózis alatt, jellegzetesen szimmetrikusan jelentkezik paraesthesiát okozva a kezeken és a lábakon, az alsó végtagok érző kiesésével (26). A betegek leggyakrabban a láb szorításáról számolnak be. Számos esetben izomgyengeség és izomgörcs is fellép, piramis jelekkel, esetleg carpal tunnel szindrómával (27).

Az egyéb mellékhatások közül a leggyakoribb a szedáció, mely idővel elmúlik (28). Emellett gyakran jelentkezik még zavartság és fejfájás, hypotensióval, pruritus, hízással, obstitációval társulva. Ritka, de fontos mellékhatása lehet a hypothyreosis, valamint fokozott adrenokortikotrop hormon és prolaktin termelés, mely hypoglikémiával társulhat (29). Beszámoltak továbbá amenorrhoeáról, illetve férfiakban csökkent libidóról (30). Fontos mellékhatás továbbá a mélyvénás thrombosis, ez azonban elsősorban malignus, elsősorban hematológiai kórképekben történt alkalmazáskor jelentkezett (31).

Bőrgyógyászati mellékhatások közül megfigyeltek exfoliatív és erythrodermás reakciókat, allergiás vasculitist, thrombocytopeniás purpurát, toxikus epidermális necrolysis és a psoriasis kiújulását, melyek HIV fertőzött betegekben fokozottabbak voltak (32-36).

A fent ismertetett széles körű alkalmazási terület, a hatásmechanizmus és a lehetséges mellékhatások miatt a thalidomide kezelés során a szakmai ajánlások és a megfelelő terápiás protokollok betartása elengedhetetlen, melyről javasolt a beteget – kitüntetett figyelemmel a termékeny korban levő nőbetegeket – szóban és írásban egyaránt tájékoztatni (37). Klinikánkon is, ezen szabályok betartása mellett, a betegek megfelelő tájékoztatásával és írásos beleegyezésével indítottunk thalidomide kezelést DLE, prurigo nodularis és Behcet-diagnózisú olyan betegeknél, akik egyéb kezelésekre nem reagáltak (*1. táblázat*). A betegeket rendszeresen ellenőriztük, a bőrtünetek változásait fényképekkel dokumentáltuk.

A Klinikánkon thalidomide-dal kezelt 3 DLE-s beteg esetében a korábban alkalmazott lokális és szisztémás szteroid, valamint Delagil hatástalannak bizonyultak, illetve két esetben a Delagil szedését szemészeti és hematológiai mellékhatások miatt kellett abbahagyni. Az alkalmazott immunosuppresszánsok közül az Imuran két esetben szintén hatástalannak bizonyult, egy esetben pedig diffúz effluvium miatt kellett felfüggeszteni, míg a Sandimmun Neoral egy esetben mellékhatása – súlyos fejfájás – miatt hagytuk el. Mindezen terápiák sikertelensége és mellékhatásai miatt indítottunk thalidomide-ot napi 100 mg dózisban, melyet két esetben a tünetek javulásának

függvényében, kétnaponta adott 100 mg-ra le lehetett csökkenteni. A kezelés mind a három betegnél a tünetek jelentős mérséklődéséhez vezetett. Egy beteg rendszeres kontroll mellett továbbra is thalidomide kezelés alatt áll, egy másik betegnél mérsékelt neuropathia miatt, minimális bőrtünetek mellett kellett elhagynunk, míg a harmadik betegnél szintén felfüggesztettük tervezett terhessége miatt. Ez a beteg azóta is tünetmentes.

A thalidomide sikeres alkalmazásáról 1977 óta jelennek meg közlemények a nemzetközi irodalomban. Azóta számos kedvező tapasztalatról számoltak be, kiemelve, hogy jelentős százalékban nem csupán a tünetek remissziója volt elérhető, hanem a prednisolon és azathioprine dózisának csökkentése is lehetővé vált. A legtöbb tanulmány napi 50-300 mg thalidomide alkalmazásától átlagosan 2-8 héttel a kezelés megkezdését követően a betegek 90%-ában a tünetek csökkenéséről, majd az esetek 50-75%-ában a bőrtünetek teljes remissziójáról számol be. A kezelt betegek felénél a thalidomide elhagyását követően a tünetek átlagosan néhány héten belül visszatértek, a kezelés újraindítását követően azonban újból regrediáltak (38,39).

Klinikánkon 4 prurigo nodularis diagnózisú beteg kapott thalidomide-ot, miután kombinált antihisztamin, szisztémás szteroid, fényterápia és lokális kezelések a panaszokat (erős viszketés, főleg a végtagokra lokalizálódó prurigos göbök) nem csökkentették. A thalidomide valamennyi esetben 1-2 hónapon belül a tünetek jelentős mérséklődéséhez, majd szanálódásához vezetett, így a kezdeti napi 100 mg dózist kétnaponta 100 mg-ra csökkenthettük. Egy betegben azonban az elvégzett kontroll ENG vizsgálat polyneuropathiás tünetek kialakulására utalt, ezért a thalidomide-ot azonnal elhagytuk. Egy másik esetben acutan jelentkező generalizált gyógyszerallergia miatt függesztettük fel a kezelést, melynek hátterében a thalidomide szerepét nem lehetett kizárni.

A prurigo kezelésére a thalidomide-ot 1965-ben alkalmazták először (2). Azóta is ez a diagnózis képezi leggyakrabban a bőrgyógyászati alkalmazást. Az esettanulmányokban napi 100-300 mg thalidomide adagolásakor a viszkető érzés azonnali csökkenéséről, majd megszűnéséről számol be a betegek közel 90%-a. 1-2 hónap elteltével a bőrelváltozások méretében és számában is megfigyeltek csökkenést. Szintén jelentős eredményt értek el a prurigo kezelésében elfogadott keskeny hullámhosszú UVB fototerápia és a thalidomide együttes alkalmazásával is; 12 hét után a betegek jelentős hányadánál teljes remissziót értek el (40).

Klinikánkon egy Behcet diagnózisú beteg esetében napi 100 mg thalidomide-ot indítottunk 0,5 mg colchicinnel kombinálva, melyre a beteg kezdetben jól reagált, laborértékei rendeződtek, bőrtünetei mérséklődtek. Fél év múlva azonban a csökkent terápiás hatékonyság miatt a thalidomide-ot methotrexatra, majd egy év múlva szteroidra kellett lecserélni.

A Behcet szindróma egy idiopathiás, multisztémás, krónikus, recidiváló megbetegedés, amelyet az artériák és vénák aggresszív, non-granulomatosis occlusiv gyulladás jellemez. Enyhébb esetekben orogenitális ulcerációval

Beteg kora és neme	Diagnózis	Anamnézis	Korábbi kezelés	Thalidomide kezelés	Megjegyzés
31 éves nő	DLE	hypertonia, II-es típusú DM, anti-foszfolipid szindróma, krónikus vénás insufficiencia, hypercholesterinaemia, appendectomy	fényvédelem, lokális és szisztémás szteroid, Delagil, Sandimmun Neoral	100 mg/nap mellett jelentős javulás hónapokon belül, majd kétnaponta adott 100 mg-ra lett módosítva a thalidomide	tervezett terhesség miatt a thalidomide elhagyása
40 éves nő	DLE	coelithiasis, cataracta, glaucoma, hysterectomy	fényvédelem, lokális és szisztémás szteroid, Delagil, Sandimmun Neoral	100 mg/nap mellett jelentős javulás hónapokon belül	jelenleg is thalidomide kezelés alatt
42 éves nő	DLE	fényérzékenység, keratoconjunctivitis, polyarthrititis	fényvédelem, lokális és szisztémás szteroid, Delagil, Sandimmun Neoral	100 mg/nap mellett jelentős javulás hónapokon belül	9 hónap elteltével neuropathiás tünetek miatt a thalidomide elhagyása
79 éves nő	prurigo nodularis	cholecystectomy, osteoporosis, GERD, hypercholesterinaemia	antihisztaminok, PUVA	100 mg/nap mellett tünetei szanálódtak	a kezdetben alkalmazott PUVA + thalidomide mellett tünetei recidiváltak, majd az indított szisztémás szteroid + thalidomide mellett tünetmetessé vált
56 éves nő	prurigo nodularis	nincs nagyobb megbetegedés	antihisztaminok, PUVA	100 mg/nap mellett jelentős javulás hónapokon belül	antihisztaminnal kombinált thalidomide mellett 5 hónap elteltével gyógyszerallergiás tünetek jelentkeztek, mely miatt a thalidomide-ot elhagytuk
71 éves nő	prurigo nodularis	hypertonia, II-es típusú DM, hysterectomy, ételallergia	szisztémás szteroid, antihisztamin	100 mg/nap mellett jelentős javulás hónapokon belül	7 hónap elteltével neuropathiás tünetek miatt a thalidomide elhagyása
62 éves nő	prurigo nodularis	hypertonia, hypertrichosis, depresszió, dysthymia, cephalalgia, hyperlipidaemia	antihisztaminok, PUVA	100 mg/nap mellett jelentős javulás hónapokon belül, majd kétnaponta adott 100 mg-ra lett módosítva a thalidomide	12 hónap elteltével leukopenia, enyhe anaemia miatt a thalidomide elhagyása, majd csökkentett dózisban visszaállítottuk
31 éves nő	Bechet - kór	nincs nagyobb megbetegedés	Colchicin	100 mg/nap mellett jelentős javulás hónapokon belül	6 hónap múlva csökkent hatékonyság miatt a thalidomide elhagyása

1. táblázat

A Debreceni Egyetem Bőrklinikáján thalidomide-dal kezelt betegek összesítő táblázata

és bőr léziókkal jár, súlyosabb formában, az esetek több mint a felében, a szemet is érinti, nem ritkán mindkét oldalon, és főleg a szem elülső szegmensét és a retinát károsítja. A thalidomide terápiás alkalmazása kizárólag súlyos, spontán remissziót nem mutató esetekben javasolt. Számos tanulmány sikerekről számol be napi 50-100 mg thalidomide alkalmazásától, melyre a szájbán és a genitális régióban levő ulcusok gyorsan, néhány héten belül vissza-

húzódtak és a rekuráló ulcusok is mérsékeltebben recidiváltak. A tanulmányok jelentős része külön megemlíti, hogy míg a bőrtünetek kezelésében a thalidomide kedvező volt, az ocularis és az ízületi érintettségre nem volt hatással (41). Szintén fontos tapasztalat, hogy az elhagyást követően a tünetek a betegek jelentős részében 1-8 hónapon belül visszatértek, majd a thalidomide újraindításával ismételt remissziót mutattak (3).

Szem előtt tartva a thalidomide potenciális mellékhatásait, valamennyi ismertett esetben kedvező hatást értünk el. Így eddigi tapasztalataink mind a három betegségcsoportban egyaránt megerősítik a thalidomide mint potenciális terápiás hatékonyságú szer létjogosultságát a bőrgyógyászatban.

IRODALOM

- Mellin, G.W., Katzenstein, M.: The saga of thalidomide (concluded): neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital abnormalities. *N Engl J Med* (1962) 267, 1238–44.
- Sheskin, J.: Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* (1965) 6, 303–6.
- Saylan, T., Saltik, I.: Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* (1982) 118, 536.
- de Wazieres, B. és mtsai.: Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients. *Rev Med Interne* (1999) 20, 567–70.
- Mascaro, J. M. és mtsai.: Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* (1979) 115, 636–7.
- Londano, F.: Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int J Dermatol* (1973) 12, 326–8.
- Calnan, C. D., Meara, R. H.: Actinic prurigo (Hutchinson's summer prurigo). *Clin Exp Dermatol* (1977) 32, 365–72.
- Viraben, R. és mtsai.: Pure cutaneous histiocytosis resembling sinus histiocytosis. *Clin Exp Dermatol* (1998) 13, 197–9.
- Bahmer, F. A. és mtsai.: Thalidomide treatment of recurrent erythema multiforme. *Acta Derm Venereol* (1982) 62, 449–50.
- Mellin, G. W., Katzenstein, M.: The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital abnormalities. *N Engl J Med* (1962) 267, 1184–93.
- Wu, J. J. és mtsai.: Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* (2005) 153, 254–73.
- Radomsky, C. L., Levine, N.: Thalidomide. *Dermatol Clin* (2001) 19, 87–103.
- Oliver, S. J. és mtsai.: Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol* (2002) 102, 225–36.
- Shannon, E. és mtsai.: Thalidomide's ability to augment the synthesis of IL-2 in vitro in HIV-infected patients is associated with the percentage of CD4+ cells in their blood. *Immunopharmacology* (2000) 46, 175–9.
- Mariotti, J. B. és mtsai.: Thalidomide and its analogues have distinct and opposing effects on TNF-alpha and TNFR2 during costimulation of both CD4(+) and CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* (2002) 130, 75–84.
- Haslett, P. A. és mtsai.: Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* (1998) 187, 1885–92.
- Jasiński, M. és mtsai.: Isotype-specific regulation of MHC class II gene expression in human monocytes by exogenous and endogenous tumor necrosis factor. *J Clin Immunol* (1995) 15, 185–93.
- Paravar, T., Lee, D. J.: Thalidomide: mechanisms of action. *Int Rev Immunol* (2008) 3, 111–35.
- Jorizzo, J. L. és mtsai.: Thalidomide effects in Behcet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* (1986) 146, 878–81.
- van den Broek, H.: Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Arch Dermatol* (1980) 116, 571–2.
- Gunzler, V.: Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients: a review of safety considerations. *Drug Saf* (1992) 7, 116–34.
- McBride, W. G.: Thalidomide embryopathy. *Teratology* (1977) 16, 79–82.
- Stephens, T. D., Fillmore, B. J.: Hypothesis: thalidomide embryopathy—proposed mechanism of action. *Teratology* (2000) 61, 189–95.
- Hasper, M. F., Klokke, A. H.: Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol* (1982) 62, 321–4.
- Stirling, D. I.: Thalidomide and its impact in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* (1998) 17, 231–42.
- Bastuji-Garin, S. és mtsai.: Thalidomide Neuropathy Study Group. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol* (2002) 119, 1020–6.
- Wulff, C. H. és mtsai.: Development of polyneuropathy during thalidomide therapy. *Br J Dermatol* (1985) 112, 475–80.
- Fullerton, P. M., O'Sullivan, D. J.: Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1968) 31, 543–51.
- Locker, D. és mtsai.: The mechanism of the push and pull principle VIII: endocrine effects of thalidomide and its analogues. *Arch Int Pharmacodyn Ther* (1971) 194, 39–55.
- Pouaha, J. és mtsai.: Thalidomide and sexual dysfunction in men. *Br J Dermatol* (2002) 146, 1112–13.
- Clark, T. E. és mtsai.: Thalomid (thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf* (2001) 24, 87–117.
- Salafia, A., Kharkar, R. D.: Thalidomide and exfoliative dermatitis. *Int J Lepr* (1988) 56, 625.
- Bielsa, I. és mtsai.: Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology* (1994) 189, 179–81.
- Koch, H. P.: Thalidomide and congeners as anti-inflammatory agents. *Prog Med Chem* (1985) 22, 165–242.
- Rajkumar, S. V. és mtsai.: Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. *N Engl J Med* (2000) 343, 972–3.
- Dobson, C. M., Parslew, R. A.: Exacerbation of psoriasis by thalidomide in Behcet's syndrome. *Br J Dermatol* (2003) 149, 432–3.
- Powell, R. J., Gardner-Medwin, J. M.: Guidelines for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J* (1994) 70, 901–4.
- Kyriakis, K. P. és mtsai.: Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* (2000) 39, 218–22.
- Knop, J. és mtsai.: Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* (1983) 108, 461–6.
- Ferrandiz, C. és mtsai.: Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TL01) UVB in the treatment of prurigo nodularis. *Dermatology* (1997) 195, 359–61.
- Bowers, P. W., Powell, R. J.: Effect of thalidomide on orogenital ulceration. *Br Med J* (1983) 287, 799–800.

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)*

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet,
II sz. Belgyógyászati Klinika*
(igazgató: Boda Zoltán dr., egyetemi tanár)*

Akut graft-versus-host betegség Acute graft-versus-host disease

KISS FLÓRA DR., VERES IMRE DR., UDVARDY MIKLÓS DR.*, SZÁSZ RÓBERT DR.*,
REMEYIK ÉVA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kevert-sejtes Hodgkin kór relapszus miatt a 28 éves férfi beteg sikeres autológ perifériás őssejt transzplantáción esett át. A beavatkozást követően a betegnél transzfúzió-asszociált akut graft-versus-host betegség alakult ki. Bőrn vizketést nem okozó 0,5-1,5 cm átmérőjű kerek, más-hol reticuláris rajzolatú szürkés hámnecrosissal fedett, összeolvadó tendenciát mutató papulák, foltok jelentek meg. A diagnózist a klinikai adatok, a bőrtünetek, a bőrbiopsziás anyagból készült szövettani vizsgálat és a laboratóriumi eltérések is megerősítették. Bár a bőrtünetek regresszióba mentek, a beteg általános állapota a komplex kezelés ellenére tovább romlott, majd exitált. Az eset ismertetése kapcsán a szerzők irodalmi áttekintést nyújtanak a graft-versus-host betegségről.

Kulcsszavak:

graft-versus-host betegség - haematopoeticus őssejt transzplantáció

SUMMARY

A 28 year old male suffering from mixed cell type Hodgkin's disease underwent a successful autologous peripheral stem cell transplantation. Later on a transfusion-associated acute graft-versus-host disease arose. Non itching lesions with a diameter of 0.5-1.5 cm developed on the patient's skin. The histological findings in a skin biopsy specimen together with the skin manifestations and laboratory parameters confirmed the diagnosis. Following local treatment the skin lesions regressed leaving hyperpigmented macules and dry skin. Despite the complex treatment the general condition of the patient worsened, who died afterwards. The possible causes and types of graft-versus-host disease are discussed in the article according to the literature.

Key words:

graft-versus-host disease - hematopoietic stem cell transplantation

A graft-versus-host betegség (GVHD) gyakori komplikáció allogén haematopoeticus őssejt transzplantáción (HSCT) követően, mely napjainkban egyre sűrűbben végzett eljárás. A kórfolyamat hátterében a graft eredetű immunkompetens T-sejtek reakciója áll, melyek a recipiens (host) alloantigénjeit idegenként felismerve aktiválódnak (1-4). A pathogenesisben a recipiens eredetű antigén prezentáló sejteknek központi szerepe van. A GVHD legfőbb célszervei a bőr, a máj és a gastrointestinális traktus. Mivel ezen szervek közül a bőr eltérései könnyen felfedezhetőek, illetve a folyamat sok esetben itt indul, a dermatológusoknak fontos szerepük van a betegség diagnosztikájában és természetesen a bőrtünetek kezelésében (1, 5). A GVHD tovább osztható akut és krónikus formába. Akut GVHD-ban az apoptosis és necrosis dominál (6), míg krónikus GVHD-ra a gyulladáshoz és fibrotikus folyamatok jellemzőek, általában több szervrendszer érintettségével, úgymint a tüdő, a szem, nyelőcső, genitáliák, csont- és izomrendszer, központi és perifériás idegrendszer, illetve a nyálmirigyek (7, 8).

A krónikus GVHD bőrfelfestései leggyakrabban lichenoid vagy sclerodermoid morfológiájúak, melyek jelentkezhetnek külön-külön, átfedően vagy egymást követően (1, 8, 9). A cutan lichenoid GVHD predilekciós területei a kezek, karok és a törzs (1). A sclerodermoid GVHD jelentkezhet morpheiform léziók – predilekciós hely a törzs alsó része – és lichen sclerosus formájában. Az utóbbi leginkább a nyakon, illetve a törzs felső és középső részén fordul elő (1). Egyéb ritkább krónikus GVHD típusok a mucocutan forma – leggyakrabban orális léziókkal, ekzematoid GVHD, dermatomyositis- és lupus erythematosus-szerű felfestések, valamint fokális epidermális necrosis (1, 9).

A klasszikus definíció szerint az akut GVHD a kiváltó beavatkozást követően 100 napon belül jelentkező szindróma, melyet hepatitis, enteritis, haematológiai eltérések és dermatitis jellemeznek (4, 10). Általában a bőr érintettsége a kórfolyamat legelső felfestése, melyet hyperbilirubinaemiás hepatitis és diarrhoeával járó gastroenteritis követnek (6). Az akut GVHD bőrtü-

neteik leggyakrabban morbilliform (maculopapularis) exanthemák és perifollikuláris papuláris léziók, melyekre jellemző a hirtelen kezdet (1, 10, 11). Az egyébként viszkető vagy fájdalmas bőrtüneteket gyakran előzi meg viszkető, égő érzés. Kezdetben a léziók leggyakrabban a tenyereken, talpakon, orcákon, nyakon, füleken és a törzs felső részén helyezkednek el, majd testszerte jelentkeznek (1, 10). Súlyos esetben bullaképződés, erythrodermia, generalizált desquamatio alakulhatnak ki (10). Ritka bőrmanifesztációk a szerzett ichtyosis (10), vagy akár psoriasis vulgaris utánzó bőrtünetek (11). Az akut GVHD hisztológiai jellemzői az epidermális apoptózis, apoptotikus keratinocyták, a keratinocyták necrosis, a dermo-epidermális junction fokális szétválása, illetve a bulla képződés (1). A szövettan igen fontos a megfelelő diagnózis felállításában. Azonban szükséges megjegyezni, hogy nincs egyetlen hisztológiai jellegzetesség, mely önmagában pathognomikus lenne cutan GVHD-ra.

A HSCT-t követően a betegek nagy hányadánál jelentkeznek erythematosus bőrléziók, melyek egyik oka a GVHD, azonban a tünetek más eredetűek is lehetnek, ezeket el kell különítenünk. Differenciál diagnosztikai szempontból szóba jövő lehetőségek a gyakran előforduló gyógyszerreakciók, a Sweet szindróma, erythema nodosum, eosinophil folliculitis, toxicus epidermalis necrolysis (1, 12).

A GVHD a recipiensek több mint felében leggyakrabban allogén HCST-t követően alakul ki (1). Azonban nem gyakran transzfúzió-asszociált GVHD (TA-GVHD) esetek is előfordulnak, nem irradiált teljes vér és vérszövetanyagok adását követően, melyek immunkompetens sejteket tartalmaznak (1, 13). Ekkor rapidabb kezdet jellemző lázzal és pancytopeniával. A TA-GVHD tünetei az allogén transzplantáció tüneteivel egyezők, egy jelentős különbséggel. Allogén transzplantáció esetén a donor eredetű csontvelőt az immunkompetens T-sejtek természetesen megkímélik, hiszen sajátként ismerik fel, míg TA-GVHD esetén a csontvelő is idegen a vérszövetanyagba került T-sejtek számára, melynek következménye súlyos csontvelői elégtelenség pancytopeniával. Ez a „kis” eltérés jelentős letalitásbeli különbséget jelent – a TA-GVHD több mint 95%-ban halálos kimenetelű.

Esetismertetés

1999-ben diagnosztizálták az akkor 20 éves férfi kevert sejt Hodgkin lymphomáját, melyet kemoterápiával (ABVD) és mantle irradiációval kezeltek Budapesten az Onkológiai Intézetben. 2006 augusztusában jelentkezett a DE OEC II. sz. Belgyógyászati Klinikáján ismételt nyaki és inguinális nyirokcsomó megnagyobbodás miatt. A nyak bal oldalán lévő nyirokcsomóból szövettani vizsgálat történt, melynek eredménye a kevert sejt Hodgkin lymphoma relapsusát igazolta. Ismét kemoterápiás kezelés indult (DHAP), majd sikeres őssejtmobilizációt végeztek 2006 novemberében. A beteg 2007 márciusában autológ perifériás őssejt transzplantáción esett át. A reakciómentes beavatkozás után nyelési nehezítettség, pancytopenia, illetve mycosis jelentkeztek szövödményként. Ezt követően akut GVHD alakult ki, mely vérszövetanyagok adásával volt összefüggésbe hozható, amit a beteg sürgősséggel, az életveszély elhárítása céljából súlyos thrombocytopenia és vérzés miatt kapott. A beavatkozás után 17 nappal a beteg bőrén viszketést nem okozó 0,5-1,5 cm átmérőjű kerek-ovális, többnyire közepesen szürkés-barna hámnecrosisokkal fedett, néhol behúzott közepű barnás papulák, foltok, hámlás, illetve helyenként a vékony hám felett elhalt sejtekből álló hámlémez jelentek meg (1. ábra a, b, c). A bőrtünetek ekkor felületes erythema multiforme induló toxikus epidermális necrolysis vetették fel. Az ismételt próbabiopsziás anyagból készült szövettani vizsgálat a hám felső rétegében necrosist, a sejtek dezorientálttá válását és a rétegzettség felbomlását mutatta, mely a klinikai adatokkal egyeztetve összességében megfelelt akut GVH reakció részjelenségének (2. ábra). A GVHD diagnózisát a bőrtünetek, a bőrbíopsziát követő szövettani vizsgálat, a májfunkciós eltérések, valamint az egyre fokozódó anaemia, thrombocytopenia és aplasia is megerősítették. Immunhisztokémiai markerekkel Hodgkin lymphoma cutan manifesztációja nem volt detektálható. Az immunszuppresszív és szupportív belgyógyászati kezelés mellett az alkalmazott lokális szteroid tartalmú externák, hidratálók, illetve visszazsírító terápia hatására a bőrtünetek megváltoztak. A korábbi izolált, kerek-ovális léziók a háton retikuláris jellegű öltöttek, a törzsön, a hajlatokban összefolytak. Nagyobb centrális területeken halvány-rózsaszín vékonyabb hámmal fedve, a széleken hámnecrosis, hámlással övez-



1A. ábra

Folliculáris barnás maculopapulák, általában közepesen hámnecrózissal fedett, néhol hipopigmentált vagy élénk vörös közepű barnás papulák.

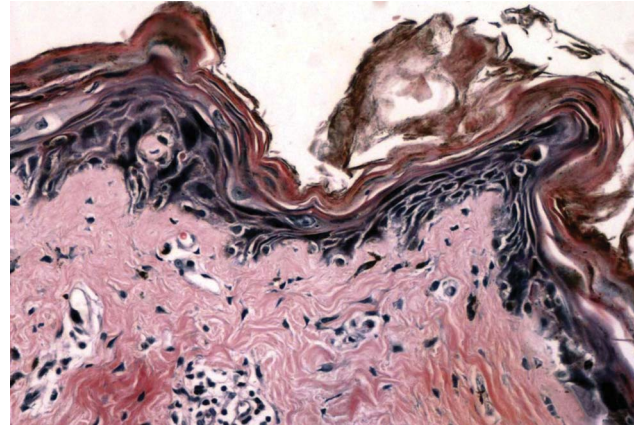
A nyakon hámlás, hámlémez



1B., C. ábra

A törzson felületes barna hámnekrózis, a hajlatokban hypopigmentált vékonyabb bőr

ve, helyenként a kezdetben barnás-vörös erosiókat, pörköket (3. ábra), majd hiperpigmentált maculákat hagyva maguk után. A bőrre az intenzív emollients kezelés ellenére továbbra is száraz maradt. A súlyos fokú anaemia és azothemia, rossz általános állapot miatt a beteg komplex kezelést kapott, mely immunosuppresszív szerekből – cyclosporin, szisztémás szteroid, monoklonális anti-CD52 antitest -, valamint szupportív kezelésből – többek között



2. ábra

Epidermis: keratinocytá nekrózis, focalis basalis vacuolaris degeneratio, focalis spongiosis.
Dermo-epidermális junkció: fokális szétválás, bulla képződés. Dermis: perivascularis lymphocytás infiltratio



3. ábra

Barnás-vörös erosiók, pörkök és hiperpigmentált maculák

további vvt és thrombocytá pótlás – állt. Azonban állapota a terápia ellenére tovább romlott, eszméletlenné vált, majd agytörzsi lézió, pneumonia és veseelégtelenség következtében exitált.

Megbeszélés

A GVHD-t először az első néhány csontvelőtranszplantáció után írták le, majdnem fél évszázaddal ezelőtt (14). A súlyos (II-es stádiumú vagy annál súlyosabb) akut GVHD incidenciája 25-40% között mozog allogén HSCT-t követően. Az akut GVHD terápiai sémája proliferaxisból és a már kialakult betegség kezeléséből áll. A kórkép megelőzésére immunosuppresszív szerek, mint cyclosporin, tacrolimus, methotrexate és szisztémás szteroid adandók, illetve esetenként mycophenolate mofetil (1). Amennyiben a GVHD manifesztálódott, nagy dózisú szteroid – adható szisztémás és lokális formában a bőrtünetek kezelésére -, methotrexate, mycophenolate mofetil, thalidomide, cyclo-

phosphamide, tacrolimus – szintén szisztémásan és helyileg is -, fotopheresis, leukapheresis, extrakorporális fotokemoterápia, valamint monoklonális antitestek – úgymint anti-CD52, anti-CD3, anti-IL2 receptor, anti-CD25, anti-CD20 – állnak rendelkezésre a kezelési fegyvertárban (1, 6, 7, 16-19). A bőrtünetek terápiajára alkalmazható még UVA1, PUVA vagy keskeny hullámsávú UVB besugárzás (1, 19). A sclerodermoid GVHD formában a mélyebb penetráció miatt az UVA1 spektrum különösen hatásos lehet (1, 20).

A csontvelői, illetve köldökzsínór vér eredetű HSCT mellett a GVHD ritkább oka a szolid szerv transzplantáció, a gyakoriság csökkenő sorrendje – vékonybél, máj, vese, szív átültetés – az adott szervben előforduló lymphoid szövet mennyiségével van összefüggésben (1, 21). Ezen túlmenően GVHD kialakulhat még foeto-maternális transzfúziót követően súlyos kombinált immundeficienciában szenvedő betegeknél, illetve vérkészítmények transzfúziója után (1).

Az ismertetett eset egy transzfúzió-aszociált akut GVHD-nak felel meg. A diagnózis felállításában a laboratóriumi eltérések – anaemia, thrombocytopenia, emelkedett máj- és vesefunkciós értékek – mellett a bőrtünetek és a bőrbioptizás anyag hisztológiai jellegzetességei esszenciálisak voltak. A bőrtünetek kezelésére alkalmazott szteroid tartalmú és emolliens externák jó hatásúak voltak. Phototerápiát a beteg általános állapota nem tett lehetővé. A rapid, fulminans zajló kórfolyamatot összességében az alkalmazott komplex kezeléssel sem sikerült uralni, a beteg rövid idő elteltével a GVHD kialakulása után exitált.

Napjainkban a hematológiai betegségekben szenvedőknél egyre gyakoribb a csontvelői, illetve köldökzsínór vér eredetű HSCT, valamint a vérkészítmények – vvt massa és thrombocytosuspensio – adása. Az akut és krónikus graft-versus-host reakció súlyos, potenciálisan letális, nem ritka szövődménye ezen beavatkozásoknak. A bőrtünetek a leggyakoribbak akut GVHD-ban, ezért a bőrgyógyászok, dermatopatológusok szerepe a korrekt diagnózis felállításában igen fontos, sőt életmentő lehet a helyes kezelés korai indítása miatt. A kórkép mortalitása azonban ennek ellenére magas – elérheti az 50%-ot is (22). Emiatt a folyamat kialakulásának megelőzése, valamint a későbbiekben minél gyorsabb felismerése és adekvát kezelése szükséges. A TA-GVHD tüneteinek ismerete bőrgyógyászok számára talán még fontosabb, mivel nem csupán transzplantációs osztályok közelében találkozhatunk vele, hanem általános hematológiai, vagy akár onkológiai osztályon is. A T-sejtes immunitást csökkentő immunszuppresszív és kemoterápiás szerek, pl. fludarabine, a beteg saját immunrendszerét kiiktatva szabad utat engednek a vérkészítményekkel bekerülő idegen T-sejteknek. A transzfúzió-asszociált GVHD megelőzhető irradiált vérkészítmények adásával és rokon donor használatának elkerülésével (1).

IRODALOM

1. Schaffer, J. V.: The changing face of graft-versus-host disease. *Semin Cut Med Surg* (2006) 25, 190-200.
2. Hofmeister, C. C., Quinn, A., Cooke, K. R. és mtsai: Graft-versus-host disease of the skin: life and death on the epidermal edge. *Biol Blood Marrow Transplant* (2004) 10, 366-372.
3. Uher, F.: A graft versus host betegség immunológiai alapjai. *Orvosi Hetilap* (1997) 138, 2163-2168.
4. Masszi, T.: Graft versus host betegség, graft versus tumor hatás. *Hematológiai-Transzfúziológia* (2007) 40, 131-133.
5. Johnson, M. L., Farmer E. R.: Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* (1998) 38, 369-392.
6. Couriel, D., Caldera, H., Champlin, R. és mtsai: Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* (2004) 101, 1936-1946.
7. Higman, M. A., Vogelsang, G. B.: Chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* (2004) 125, 435-454.
8. Földes, M., Korom, I., Judák, R.: Krónikus, licehnoid típusú graft-versus-host betegség vesetranszplantált betegen. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1999) 75, 137-139.
9. Creamer, D., Martyn-Simmons, C. L., Osborne, G. és mtsai: Eczematoid graft-vs-host disease: a novel form of chronic cutaneous graft-vs-host disease and its response to psoralen UV-A. *Arch Dermatol* (2007) 143, 1157-1162.
10. Huang, J., Pol-Rodriguez, M., Silvers, D. és mtsai: Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol* (2007) 24, 49-52.
11. Matsushita, T., Hasegawa, M., Shirasaki, F. és mtsai: A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* (2008) 216, 64-67.
12. Canninga-van Dijk, M. R., Sanders, C. J., Verdonck, L. F. és mtsai: Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* (2003) 42, 313-330.
13. Saijo, S., Honda, M., Sasahara, Y. és mtsai: Columnar epidermal necrosis. A unique manifestation of transfusion-associated cutaneous graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* (2000) 136, 743-746.
14. Mathé, G., Bernard, J., Schwartzberg, L.: New trials with homologous bone marrow grafts after total irradiation in children with acute leukemia in remission. The problem of the secondary syndrome in man. *Revue Hematologique* (1960) 15, 115-161.
15. Lowsky, R., Takahashi, P., Liu, Y. P. és mtsai: Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* (2005) 353, 1321-1331.
16. Garban, F., Drillat, P., Makowski, C. és mtsai: Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* (2005) 90, 1096-1101.
17. Albert, M. H., Becker, B., Schuster, F. R. és mtsai: Oral graft vs. host disease in children – treatment with topical tacrolimus ointment. *Pediatr Transplant* (2007) 11, 306-311.
18. Nair, V., Sharma, A., Ghosh, I. és mtsai: Extensive chronic graft-versus-host disease of skin successfully treated with thalidomide. *J Assoc Physicians India* (2005) 53, 988-990.
19. Penas, P. F., Fernandez-Herrera, J., Garcia-Diez, A.: Dermatologic treatment of cutaneous graft versus host disease. *Am J Clin Dermatol* (2004) 5, 403-416.
20. Wetzig, T., Sticherling, M., Simon, J. C. és mtsai: Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant* (2005) 35, 515-519.
21. Walling, H. W., Voight, M. D., Stone, M. S.: Lichenoid graft vs. host disease following liver transplantation. *J Cutan Pathol* (2004) 31, 179-184.
22. Lazarus, H. M., Vogelsang, G. B., Rowe, J. M.: Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from The Eastern Cooperative Oncology (ECOG). *Bone Marrow Transpl* (1997) 19, 577-600.

KÖNYVISMERTETÉS

Prof. Horkay Irén:

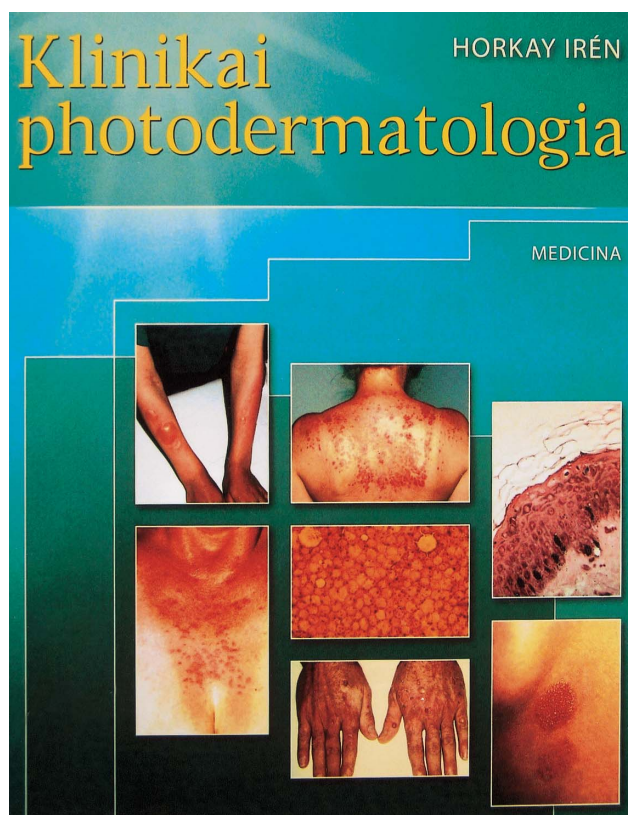
KLINIKAI PHOTODERMATOLÓGIA

Medicina Kiadó, 2008.

ISBN 978-963-226-163-0

A szerző jól tagolt fejezetekben tekinti át a fotodermatológia szakirodalmát és foglalja össze több évtizedes bőrgyógyászati, a fotodermatológiához szorosan kapcsolódó tevékenységének tapasztalatait. Ezáltal folytatja azokat a hagyományokat, amik hazánkban Szodoray professzorral kezdődtek, és amiknek felvirágoztatásában a professzor-asszony olyan döntő szerepet játszott, és játszik a mai napig is.

Bár a hasonló volumenű szakkönyvek általában angolul jelennek meg, e hiánypótló munka magyar nyelven készült. Ily módon a szerző nemcsak a fotodermatológiai ismeretek széles körű terjesztését, hanem Apáczai Csere János és a testőrírók késői utódaként a magyar szakmai (és irodalmi) nyelv fejlesztését is felvállalta. Ez a tény a könyv egyik nagy erénye.



A munkában több száz ábra, köztük nagy számú színes fotó teszi szemléletessé az egyes kórképeket. Minden fejezethez bőséges irodalom csatlakozik, ami felöleli és részletezi a fotodermatológia összes fontos nemzetközi eredményét. A részletes irodalomtár egyik nagy erénye, hogy a szerző sosem hagyja el az e témában hazai kutatók által publikált eredményeket, sőt a fejezeten belül részletesen ismerteti, méltatja a magyar szerzők munkáit. Ezt tekintem a munka másik nagy erényének.

A kórképek jellemzésénél nemcsak azok „klasszikus” makro- és mikromorfológiáját, patomechanizmusát taglalja, hanem – ahol megvan a lehetőség, – a molekuláris mechanizmusokat is részletesen ismerteti, ezáltal teremti meg a bőrbetegségek molekuláris biológiai/molekuláris genetikai szemléleti alapját. Horkay professzor-asszony személyesen is úttörő tevékenységet fejtett ki ebben a vonatkozásban: pl. bizonyos photodermatosisok molekuláris biológiai folyamatainak kísérletes vizsgálatában.

Végezetül nagy erénynek tekintem, hogy a szerző – minthogy a fotodermatológia a fényt (főként az ultraibolya fényt) alkalmazza te-

rapiás célokra, – a fényforrások spektrális összetételének, a dozírozás részleteinek ismertetésére is kitér, alaposan elemezve a szakirodalmat és a saját tapasztalatait az egyre modernizálódó fototerápiás lehetőségekről. A monográfia hasznos információkkal szolgál a bőrgyógyászat e speciális részében elmerülni kívánó orvostanhallgatóknak, bőrgyógyászat szakos rezidenseknek, sokat tanulhatnak belőle a szakorvos-jelöltek, fotodermatológiával foglalkozó PhD hallgatók és a gyakorló bőrgyógyászok.

Rontó Györgyi dr.
prof. emeritus

Rietschel R. L., Fower J. F.:

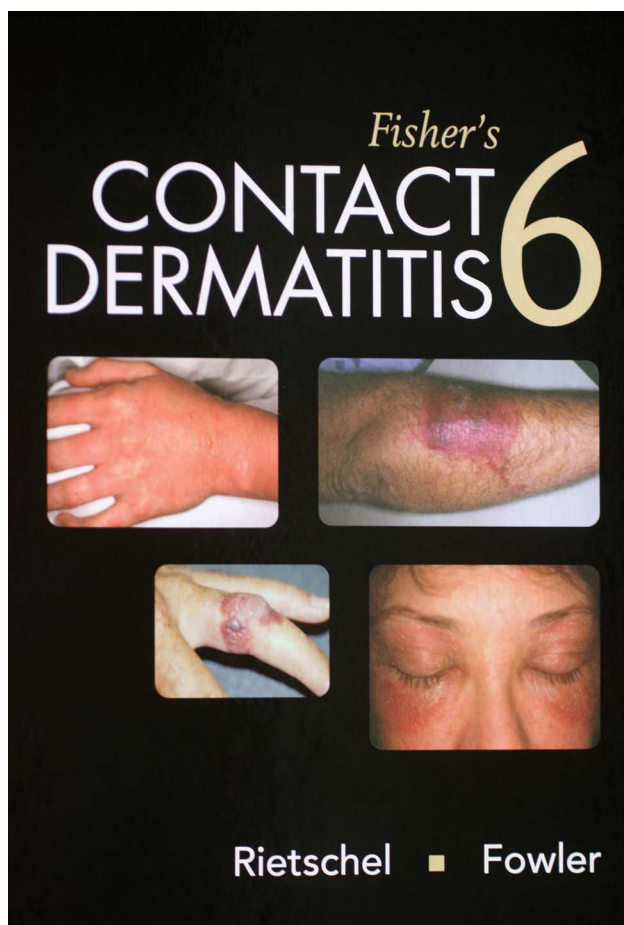
FISCHERS CONTACT DERMATITIS

BC Decker Inc. Hamilton 2008.

ISBN 978-1-55009-378-0

Alexander A Fischer Contact Dermatitis témakörben kiadott könyvei számos kiadást megérve a témával foglalkozó szakembereknek az elmúlt évtizedekben alapinformációkat nyújtottak. E kiadványt a szerzők – új elméleti és gyakorlati tapasztalatokkal kibővítve – az előző „fogalomként” használt „Fischer” könyveknek megfelelően állították össze. A könyv átfogó adatokat ad a kontakt szenzibilizáció patogenetikai hátteréről, a változó klinikai megjelenéseket provokáló – új, visszatérő, és már korábban ismert – a provokáló allergénekről és mint minden korábbi kiadvány elsősorban a gyakorlati kérdésekre helyezi a hangsúlyt.

Az irritatív és allergizáló hatású környezeti faktorokat gyakorlati – elsősorban az expozíciós – szempontok szerint ismerteti, megtaláljuk a csoportosítást az anatómiai megjelenés, valamint a nem típusos klinikai tünetek, ill. a szisztémás provokációs lehetőség szerint is. A



rutin tesztsorokban nem szereplő kontakt allergének tesztkoncentrációja mellett alkalmanként a metodikai előírások is szerepelnek. Az allergének ismertetése a kereszts allergiák lehetőségére is felhívja a figyelmet. A kontakt allergének expozíciós variációi foglalkozásonként részletezettek.

A könyv részletes tanulmányozása a témában gyakorlattal bíró kollégáknak is számos meglepően új információt ad.

Temesvári Erzsébet dr.

Egensten A., Schmidt A., Herwald H.:

TRENDS IN INNATE IMMUNITY

Karger 2008-09-25

ISBN: 978-3-8055-8548-4

A „Contributions to Microbiology” 15 köteteként kiadott könyv a született immunitással kapcsolatos kutatási eredményeket foglalja össze.

A veleszületett immunitás területét a korábbi évtizedekben, mint az immunitás különálló entitását kezelték. Az elmúlt évek kutatási eredményei alapján bizonyossá vált, hogy a veleszületett immunrendszer által biztosított védelmi mechanizmus az egészség-állapot megtartásához alapvető fontosságú, védelmi funkciója a környezetben jelen levő potenciálisan kártékony mikroorganizmusok és aeroplaktonokkal szemben megkerülhetetlen. Ez az immunválasz biztosítja az integritást a patogén mikroorganizmusok ellen, így károsodása fertőző, ill. nem fertőző kórképekhez egyaránt vezethet, asthma, allergiás betegségek és a gyulladáshoz vezető betegségek megjelenését eredményezve.

A bevezető fejezet Darwin és Metchnikoff munkásságától napjainkig tekinti át a témakörrel kapcsolatos hipotézisek, kutatási eredmények sorát. A fagocytosis jelentőségét és feladatait az egysejtű állatoktól a gerincesekig követi. A humoralis és cellularis immunválaszok specializálódását, a veleszületett természetes nem specifikus gazdaszervezeti védelmi funkcióktól a gerincesek adaptív, indukált, specifikus, emlékező, klonaris immunválasz reakcióinak kialakulásáig vezeti le.

A veleszületett immunitás mechanizmusainak megismerését a további fejezetek biztosítják így többek között a mikrobás protein ligandok, az antimikrobás peptidek, a komplement rendszer, az antimikrobás kemokinek, valamint a neutrofilek és a monocyták szerepe is önálló fejezetekben részletezett.

A környezeti aerogén toxikus, valamint a bakteriális és vírusos fertőzések kultakarót érő hatásának immunválasza elsősorban a mucosális immunitás mechanizmusában követhető. A reaktív oxigén fajok fontosságát a respiratorikus védekezésben először a fagocitózisban ismerték fel.

Az öregedéssel kialakuló károsodások a veleszületett immunrendszer sejtjeit érintik, a reaktív oxigén és nitrogén fajok, endogén metabolikus folyamatok termékei. Kialakulásuk és hatásmechanizmusuk az utolsó fejezetekben követhetők.

A veleszületett immunitás kutatása jogosan vált ki növekvő érdeklődést kutatók, tudósok és klinikusok széles körében is. Az immunmechanizmusok evolúciós folyamatának követése ugyanis választ adhat számos medicinális kihívásra, többek között gyakorlati kérdésekre is mint például a hagyományos antibiotikumokkal szembeni bakteriális rezisztencia újkori problémája.

Temesvári Erzsébet dr.

Blaser K.:

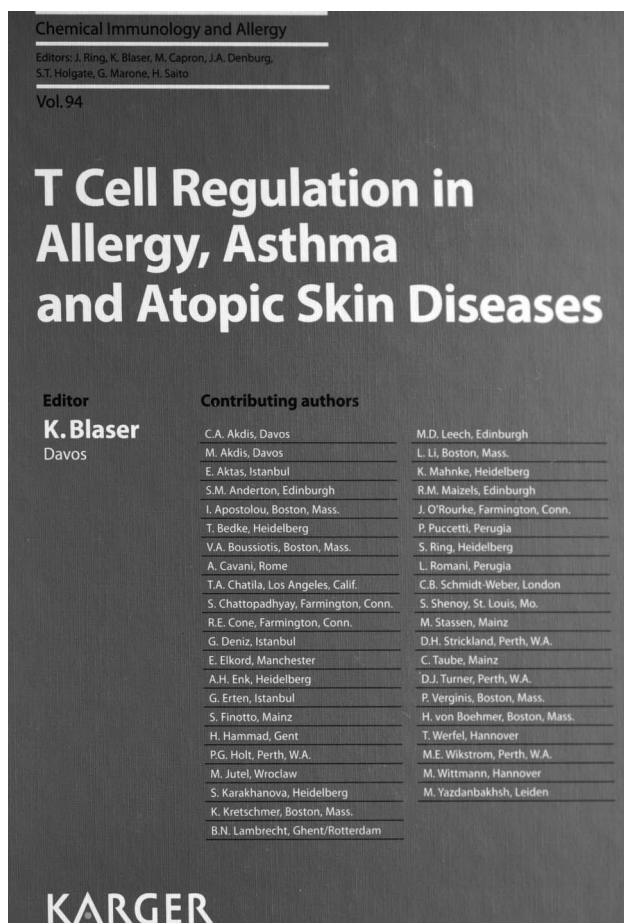
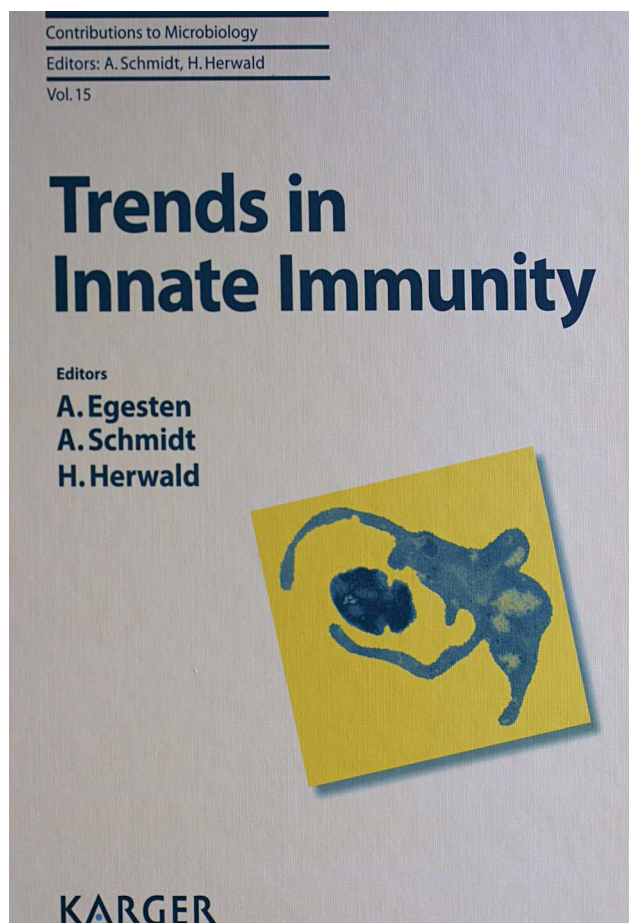
T CELL REGULATION IN ALLERGY, ASTHMA AND ATOPIC SKIN DISEASES

Karger 2008

ISBN 978-3-8055-8628-3

A kiadvány a *Chemical Immunology and Allergy* sorozat 94. köteteként jelent meg.

A könyv az allergiás gyulladás immunválaszát reguláló cellularis és molekuláris mechanizmusokat és azok klinikai vonatkozásait tárgyalja. Különös figyelmet szentel a T-sejt típusoknak, ezen belül az immunregulációban kiemelt fontosságú regulátor T-sejtek (Treg) funkciójának, a perifériás immuntolerancia indukciójának és a Th17 sejtek



krónikus gyulladásban játszott szerepének. A Treg és a Th17 sejtek fontosságát különféle kórképek, így az asthma bronchiale, az atópiás ekzema, a kontakt dermatitis és késői típusú túlérzékenységi reakció vonatkozásában ismerteti. Tárgyalja a T-sejt mediált regulátor mechanizmusokat helminth és gombás fertőzésben. Az immunmechanizmusok, a sejt közötti interakciók közül részletesebben a hízósejtek szerepét, a histamin regulációt és a histamin receptor expressziót, a Treg sejtek és antigénprezentáló sejtek közötti interakciót ismerteti. Több fejezetet szentel az új kutatási eredmények révén elérhetővé váló terápiás eljárásoknak (specifikus immunterápia, perifériás tolerancia indukció, allergiás és asthmás betegségek és a gyulladás kezelése), valamint a regulátor T-sejt mediált betegségek (pl. SLE, PSS, RA, I. típusú diabetes mellitus) terápiájában szóba jövő őssejt transzplantációnak.

A könyv jól értelmezhető, áttekintő, a graduális és szakképzésben is jól felhasználható, didaktikus ábrákkal és naprakész irodalommal elsősorban a kutatók, immunológusok-allergológusok érdeklődésére számíthat.

Pónyai Györgyi dr.

Rogiers V., Pauwels M.:

SAFETY ASSESSMENT OF COSMETICS IN EUROPE

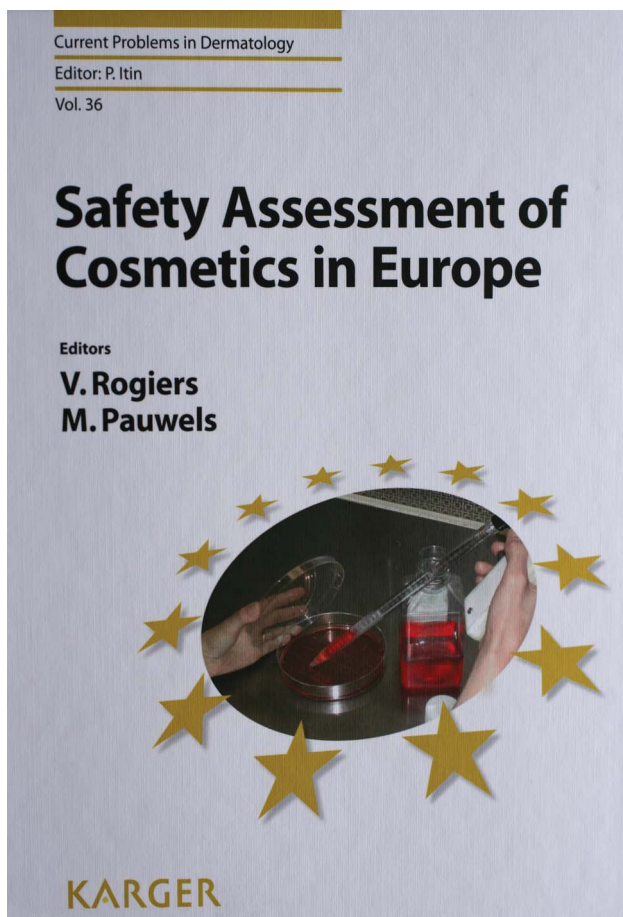
Karger, 2008.

ISBN 978-3-8055-8655-9

A „Current Problems in Dermatology” sorozat 36. köteteként megjelent könyv az Európai Unió területén forgalmazott, az emberi testtel külsőleg vagy a nyálkahártyával érintkezésbe kerülő kozmetikai termékek biztonsági értékelésének folyamatát és annak jogi háttérét mutatja be 213 oldalon.

Az olvasó képet kap a kozmetikai termékek egyes összetevőinek általános toxikológiai adatainak felméréséről; a termékek törvény által előírt és összeállított termékinformációs dokumentáció tartalmának leírásáról; a gyártási tevékenység előfeltételeiről; illetve a Fogyasztóknak Szánt Kozmetikai Termékek Tudományos Bizottsága (SCCP) által jóváhagyott kozmetikai termékekben felhasználható anyagok (színezékek, tartósítószer, UV-szűrőanyagok) biztonságosságával kapcsolatos értékelésének módszereiről.

A könyv foglalkozik még a kozmetikai iparban bevezetett, a termék, illetve összetevői kifejlesztésére vagy biztonságosságának értékelésére vonatkozóan végzett állatkísérletek szabályozásaival, állatvédelmi előírások betartásának szükségességével, melyeket a kockázat értékelési eljárás során az SCCP is figyelembe vesz. A kozmetikumokra vonatkozó tagállami jogszabályok alapján – mely az Európai Közösségek irányelveivel összeegyeztethető szabályozást tartalmaz definiálják a kozmetikai termékeket, továbbá azok biztonságosságáról, gyártási, forgalmazási feltételeiről rendelkeznek, védve egyrészt a fogyasztót az esetleges veszélyes anyagoktól, másrészt célul tűzik ki az állatkísérletek számának minimalizálását.



Minden fejezet az egyes irányelvek, direktívák, hivatkozások irodalmával, valamint a témaköröknek megfelelő aktuális adatbázisokkal, irodalomjegyzékkel zár.

A könyv a minősített kozmetikai biztonsági ellenőrök, a kozmetikai terméket forgalomba hozók, gyártók és az alapanyagok beszállítói, továbbá a bőrgyógyászok és gyógyszerészek, toxikológusok, illetve kozmetikumokkal foglalkozó Európai Unió tisztviselői számára értékes információkat tartalmaz az európai kozmetológiai szabályozásról, toxikológiai adatbázisokról, ill. a kozmetikai termékeket illetően további módszerek használatáról és elérhetőségéről.

Sas Andrea dr.

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

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

A Magyar Bőrgyógyászok „Fekete Zoltán” Alapítványának hírei

Alapítványunk eddigi támogatási gyakorlatát követve résztvett a 2008. jun. 19-21. között a Német-Magyar Bőrgyógyász Társaság szervezésében megrendezett 7. Magyar-Német Bőrgyógyász Kongresszus lebonyolításában.

A rendezvényen mintegy 170 regisztrált résztvevő volt; fele-fele arányban a hazai bőrgyógyászok és német, osztrák, USA-beli vendégek vettek részt. A színvonalas előadásokon, kerekasztal konferenciákon és hisztológiai szemináriumon kívül az Astellas cég németországi képviselője díjakat adományozott a legjobb magyar és német (fiatal) előadónak 1500.-1500.- Euro összegben. Ezen kívül mindkét oldalról 2-2 poszter díjat is átadtak, 300.-300.- Euro összegben. A díjazott hazai előadások a következők voltak:

Tudományos díj:

Az újszülöttkori kék fény kezelés hatása a klinikailag atípusos anyajegyek kialakulására

Dr. Csoma Zsanett¹, Dr. Hencz Péter², Dr. Gyulai Rolland¹, Dr. Orvos Hajnalka³,

Dr. Dobozy Attila^{1,4}, Dr. Kemény Lajos^{1,4} és Dr. Oláh Judit¹ (Szegei Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika)

Poszter díjak:

1. *Epidermolysis bullosa simplex: új mutációk a magyar populációban*

Bóna Annamária, Sajó Ráchel, Blazsek Antal, Lepesi-Benkő Réka, Medvecz Márta, Kárpáti Sarolta (Semmelweis Egyetem (SE), Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, SE-MTA Molekuláris Medicina Kutatócsoport, SE „Szentágotthai János” Egyetemi Tudásközpont, Budapest)

2. *A keratinocyták ATP-kötő kazetta (ABC) transzporter fehérjéit az UV-fény eltérően szabályozza*

Markó L^{1,2}, Paragh Gy^{1,3}, Ugocsai P¹, Bottcher A¹, Orsó E¹, Wikonkál N³, Remenyik É², Schmitz G.² (Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University of **Regensburg**, Germany¹, Department of Dermatology, University of **Debrecen**, Hungary², Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology, Semmelweis University, **Budapest**, Hungary³).

Fentiek alapján úgy gondoljuk, hogy a fiatal hazai szakemberek teljesítmény szerinti támogatását közvetve bár, de Alapítványunk is elősegítette. Emiatt az idei tudományos pályázatot nem íránk ki, megtakarítva ennek direkt és járulékos költségeit.

Alapítványunk törzstőkéje csökkenőben van, jelenleg 25.300.- Eurót tesz ki.

2008. 09. 22.

Prof. Dr. Szemere Pál
ny. egyetemi tanár
kuratóriumi tag

Prof. Dr. Eckhardt Sándor
akadémikus, ny. egyetemi tanár
kuratóriumi tag

Prof. Dr. Lapis Károly
akadémikus, ny. egyetemi tanár
kuratóriumi tag

Gulácsi Attila, a Magyar Honvédség
ny. ezredese
kuratóriumi tag

Prof. Dr. Baló J. Mátyás
egyetemi magántanár, az ÁEK
Bőrgyógyászat osztályvezetője,
a Kuratórium elnöke