

Herédi Emese dr., Bodnár Edina dr., Schmidt Emese dr.,  
Hunyadi János dr., Szegedi Andrea dr.

## Biológiai terápiák psoriasis vulgarisban történő alkalmazása során szerzett tapasztalataink



2a. ábra  
Raptiva kezelésben  
részesült betegünk  
a kezelés előtt



2b. ábra  
Raptiva kezelésben  
részesült betegünk  
a kezelés 22. hetében

**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.

**A szerkesztőbizottság tagjai:**

Baló Mátyás dr.	Marschalkó Márta dr.
Bata Zsuzsa 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.	Schneider Imre dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós 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.
Korom Irma dr.	

**TARTALOM**

83. évf. 2007. 3. szám

*Hunyadi János dr.:*

Bőrgyógyászati és Nemikórtani Klinika, Debrecen 1992-2007

Sejterápia Klinikai Központ, Debrecen 2003-2007 ..... 81

*Bégány Ágnes dr., Emri Gabriella dr., Ungvári Zsolt dr., Hunyadi János dr.:*

Az agresszív lefolyású malignus melanoma klinikai és szövettani prognosztikai faktorainak vizsgálata ..... 86

*Erdei Irén dr., Juhász István dr.:*

Súlyos bőrbetegségben szenvedő betegek és égési sérültek kezelése a Debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinika

Égési Intenzív Osztályán ..... 91

*Herédi Emese dr., Bodnár Edina dr., Schmidt Emese dr., Hunyadi János dr., Szegedi Andrea dr.:*

Biológiai terápiák psoriasis vulgarisban történő alkalmazása során szerzett tapasztalataink ..... 97

*Horkay Irén dr., Emri Gabriella dr., Simics Enikő dr., Varga Viktória dr., Remenyik Éva dr.:*

A fotodermatológia 15 éve ..... 103

*Juhász István dr.:*

A bőrsebészet helye a bőrgyógyászatban ..... 109

*Remenyik Éva dr., Törőcsik Dániel dr., Balogh Attila, Paragh György dr., Dózsa Anikó dr., Beke Livia,**Markó Lóránt dr., Emri Gabriella dr., Horkay Irén dr.:*

Magreceptorok ..... 116

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

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Hunyadi János dr. egyetemi tanár), és Sejtherápia Klinikai Központ  
(igazgató: Hunyadi János dr. egyetemi tanár) közleménye*

**Bőrgyógyászati és Nemikórtani Klinika, Debrecen  
1992-2007  
Sejtherápia Klinikai Központ, Debrecen  
2003-2007**

**Department of Dermatology, Debrecen  
1992-2007  
Clinical Celltherapy-Center, Debrecen  
2003-2007**

HUNYADI JÁNOS DR.

**ÖSSZEFOGLALÁS**

A közlemény röviden összefoglalja a Debreceni Bőrgyógyászati és Nemikórtani Klinikán létrejött változásokat az 1992-2007 közötti időszakra vonatkozóan. Kiemeli azokat a fejlesztéseket, amelyek megteremtik a modern, a kor színvonalának megfelelő betegellátás feltételeit, kiváló graduális és posztgraduális oktatási lehetőséget biztosítanak. Az újonnan készült kutató laboratóriumok (SCID laboratórium, szövettenyésző laboratórium) megteremtik az alapkutatásokhoz kapcsolódó magas színvonalú kutatómunka feltételeit. Az 2003 óta működő Sejtherápiás Klinikai Központ számos területen (pl. neovaszkularizáció, immunológiai-, hematológiai betegségek, génterápia, agyi érelzáródás - stroke, gerincsérülés kezelése stb.) nyújt perspektivikus lehetőséget a kutatók számára. A gyógyszerminőségű (GMP) sejtherápiát megvalósító központ segítségével a legfrissebb kutatási eredmények az emberek számára rövid időn belül terápiás valósággá válhatnak.

**Kulcsszavak:**

**bőrbetegségek - gyógyítás - oktatás -  
sejtherápia - történeti áttekintés**

**SUMMARY**

Changes regarding the Dermatological Clinic Debrecen in the period of 1992-2007 are summarized. Especially those are emphasized which created the conditions of modern patient care of high quality, permitted the well equipped conditions of outstanding research work and resulted to gradual and post gradual teaching of high level. The newly created research laboratories (SCID lab., tissue-culture lab.) offered excellent conditions to basic research connected with dermatology. The Clinical Cell-therapy Center functioning since 2003 provides new possibilities with high value in different fields (e.g. neovascolarization, hematological- immunological disorders, gene therapy, cerebral hemorrhage, etc.) for adaptation of recent research results to therapeutic possibility in the shortest time for human beings.

**Key words:**

**skin disease - curing - teaching - cell therapy -  
gene therapy - historical survey**

A Bőrgyógyászati Klinika 1921. májusában alakult, ebben az évben ünnepli fennállásának 86. évfordulóját. Az akkor még Tisza István nevét viselő Egyetem Bőr és Nemikórtani Klinikája Debrecen legszebb részén épült, szerkezeti kialakításában több neves professzor is élen járt. A kor minden követelményének megfelelő, jól felszerelt, európai színvonalú intézmény a tudomány, az oktatás és a gyógyítás kihívásaiban már akkoriban is élen járt (1, 2).

**A Bőr és Nemikórtani Klinika igazgatói**

Neuber Ede	1921-1938
Rávnai Tamás	1938-1940
Orsós János	1940-1944
Skutta Árpád	1944-1949
Szodoray Lajos	1949-1974
Nagy Endre	1974-1992
Hunyadi János	1992-2007

A DOTE Bőrgyógyászati Klinikájáról 1965-ben nyert egyetemi tanári kinevezést a SZOTE Bőrgyógyászati Klinikájára Prof. Dr. Simon Miklós. Tanítványa, Dr. Hunyadi János 1992-ben nyerte el a DOTE Bőrgyógyászati klinika igazgatói kinevezését, aki nagy gondot fordított a járó beteg ellátás korszerűsítésére. Fontosnak tartotta a betegellátás színvonalának javítását, a betegekkel való személyes kapcsolat fenntartását, melyet modern, tágas és jól felszerelt rendelőkben igyekezett megvalósítani. A megnövekedett betegszám, a szakrendelések specializálódása szintén szükségesszerűvé tette a gondolat megvalósulását. A klinika rekonstrukciója során, a földszinten, az épület két különálló szárnyában komfortos szakambulanciák alakultak. Az épület keleti szárnyában kapott helyet az általános ambulancia mellett a kozmetológiai, az allergológiai és autoimmun, a mycologia, a melanoma-naevus és az STD szakrendelés, valamint az égés-utógondozás. Tágas folyosók és váróhelyiségek, öltözők és mosdóhelyiségek kialakítása tette komfortosabbá a betegek várakozását. Az ambuláns betegellátás hatékonyságát javította a központi betegfelvételi iroda kialakítása is.

A klinika esztétikai értékét növelték Vigh István festőművész 2001-ben klinikának adományozott „Aszály” és „Tavaszi fesztivál” című secco/faliképei és grafikái, melyek a keleti szárny és a földszinti folyosó ékes díszei (1. ábra). Az elmúlt évben EU pályázati pénzből a klinika akadály-mentesítése is megtörtént, így a fogyatékkal élők számára is megfelelőek a feltételek.



1. ábra

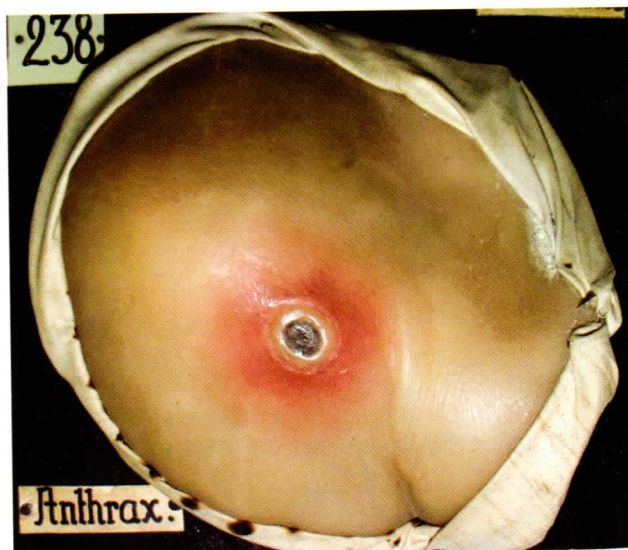
Tavaszi fesztivál secco egy részlete  
Vigh István, 2001

Az elmúlt tizenöt év során lépésről lépésre haladva, a tradicionális értékeket megőrizve megtörtént a klinika modern viszonyoknak megfelelő felújítása. A háború előtt készült felbecsülhetetlen értékű Dr. Skutta Árpád által készített mulage gyűjteményt felújított szekrényekben helyezték el (2., 3. ábra). A több mint 800 darabos gyűjtemény ma is alkalmas a sokszor már nem létező,



2. ábra

A tanteremben elhelyezett Mulage szekrény



3. ábra

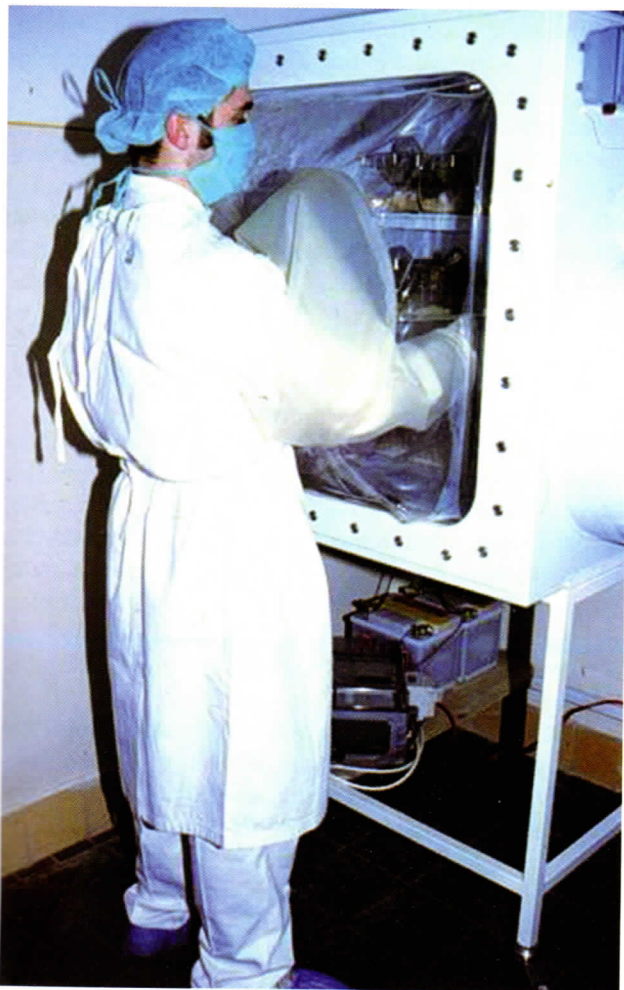
Anthrax

vagy ritkán előforduló betegségek dokumentálására (3). A könyvtár az eredeti berendezést felhasználva, a felújított tanterem mellé került. Az épület nyugati szárnyában, a földszinti 25 ágyas kórterem és a földszinti kiskórterem helyére került a fotodermatológia, a psoriasis szak-

rendelés, a phlebológia, valamint a dermatochirurgiai és onkológiai szakellátás. Az átszervezés lehetővé tette, hogy négy osztály helyett 3 osztályon lássák el a fekvő betegeket. Az emeleti nagykorterm helyén, saját vizes blokkal rendelkező 2 és 3 ágyas kortermek készültek.

A tanterem felújítása, modern oktató eszközök használata biztosítja a magas színvonalú oktatás háttérét. A jól dokumentált, saját betegekről készült képekkel illusztrált előadások elkészítését nagymértékben elősegíti az állandóan bővülő, a betegek MEDSOL-ban lévő információit is tartalmazó diagyűjtemény. A kulcsszavak segítségével könnyen kereshető képek száma 28 990, a betegek száma, akikkel kapcsolatosan digitalizált fotódokumentációval rendelkezünk 4 536. A képek minden orvos számára elérhetők.

Hunyadi professzor a klinikán végzett kutató munka elősegítése céljából 1993-ban sejttenyésztő laboratóriumot hozott létre, majd 1994-ben PHARE - ACCORD pályázat elnyerésével súlyos kombinált immunhiányos egerek (SCID) elhelyezésére alkalmas állatházat alakított ki (4. ábra). Az immunhiányos egérmodell egyik gyakran használt változatának lényege, hogy az egerekre ültetett humán bőr szolgál a kísérleti rendszer alapjául. A mód-



4. ábra

Súlyos immunhiányos egerek (SCID egér) tartására szolgáló steril fülke

szert Philadelphiában Dr. Juhász István dolgozta ki, aki a SCID labor létrejöttének egyben szellemi irányítója volt (4). Ezek az innovációk a klinika dolgozói számára széles körű kollaborációs lehetőségeket teremtettek és a későbbiek során nagymértékben növelték a sikeres pályázatírás esélyeit.

A Bőr és Nemikórtani Klinika építésekor a nemibetegek száma lényegesen magasabb volt, mint napjainkban. A betegszám változásán kívül e betegek elkülönített kezelése sem optimális. Ma az eredetileg nemibeteg ellátásra specializált céllal épített szárny ad helyet az egyetem egyik legmodernebb terápiás egységének a Sejtterápia Klinikai Központnak, amely 2003-ban került átadásra. A központ gyógyszerminőségű (GMP) sejteket előállítva lehetővé teszi, hogy a legújabb sejtbiológiai tudományos eredmények minél előbb a beteg emberek gyógyítására használhatóvá váljanak.

A klinika 15 év alatt végzett aktivitását jellemző adatok: 60 tudományos rendezvény szervezése. A klinikán dolgozók tudományos aktivitását a 15 év alatt publikált 337 tudományos közlemény (könyv, könyvfejezet, in extenso publikáció) jellemzi. A klinikán jelenleg dolgozó munkatársak scientometriai adatait az 1. táblázat tartalmazza.

NÉV	Szakvizsgák száma	In extenso publikáció száma	KUMULATÍV IF	CITÁCIÓS INDEX
Hunyadi János	2	266	143.362	858
Horkay Irén	2	104	62.826	263
Bégány Ágnes	1	37	16.08	81
Juhász István	3	46	92.408	318
Remenyik Éva	1	46	77.436	205
Szegedi Andrea	2	58	51.2	112
Simics Enikő	1	13	11.26	39
Szabó Éva	2	25	110.832	432
Emri Gabriella	2	13	13.064	20
Irínyi Beatrix	2	14	20.3	68
Eredei Irén	2	16	1.55	–
Péter Zoltán	1	5	–	–
Gál Mónika	1	6	4.89	19
Gáspár Krisztián	1	5	2.256	–
Sápi Mónika	1	3	–	–

1. táblázat

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr és Nemikórtani Klinika dolgozóinak scientometriai adatai

Az 1921 óta működő Bőrgyógyászati Klinika 1992–2007 között a kor színvonalának megfelelően megújult, továbbfejlődött, a tradícióknak megfelelően a dermatológia széles körű műveléséhez nyújt lehetőséget. A klinikán rendelkezésre álló feltételek megteremtik az alapkutató-sokhoz kapcsolódó magas színvonalú kutatómunka feltételeit, mely nélkül sem a dinamikus fejlődő betegellátás, sem a magas színvonalú modern ismeretanyagot nyújtó oktatás nem képzelhető el.

## Sejterápia Klinikai Központ

Az utóbbi évtizedek kutatásai lényegesen kibővítették az őssejtekkel kapcsolatos ismereteinket. Így lehetővé vált, hogy a csontvelőből, vagy a perifériás vérből ismert tulajdonsággal rendelkező (pl. őssejt, dendritikus prekursor, dendritikus sejt, stb.) sejteket izoláljunk terápiás céllal.

A Bőrgyógyászati Klinika épületében működő Sejterápia Klinikai Központ 2003-ban jött létre. A központ feladataként fogalmazódott meg a személyre szóló sejterápia megvalósítása. A kezelés lényeges eleme, hogy a betegől vért vesznek, amelyből speciális eljárással nagy tisztaságú, életképes sejtpopulációt készítenek azzal a céllal, hogy a szeparált sejteket ugyanazon betegbe terápiás céllal juttassák vissza.

A központ létrejöttét a DEOEC Immunológiai, valamint a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében Prof. Rajnavölgyi Éva és Prof. Fésűs László munkacsoportjai által elért tudományos eredmények alapozták meg (5, 6). A Sejterápia Klinikai Központ kapacitása a szolgáltatás dinamikus bővítését és széles körű kollaborációs munka kialakítását teszi lehetővé. A Prof. Dr. Hunyadi János által vezetett központ elsődleges célkitűzése, hogy a sejtbiológia területén észlelt robbanásszerű ismeretanyag bővülés a mindennapi gyakorlat részévé válhasson, az új ismeretek a legkisebb idővesztéssel kezelési eljárásokká váljanak.

A Sejterápia Klinikai Központban előállított életképes sejtek készítése gyógyszerkészítési előírásoknak megfelelően (GMP) történik. A központ speciális eszközei segítségével lehetőség nyílik a kívánt tulajdonságú sejtpopuláció készítésére, úgy hogy a sejtek életképessége megmarad és az izolált sejtek csak kis számban tartalmazzák a nem kívánt sejteket. A sejtek tulajdonságai laboratóriumi körülmények között megfelelő sejt-kommunikációs fehérjék (citokinek) segítségével a kívánt célnak megfelelően alakíthatók. Az így nyert sejtek folyékony nitrogénben hosszú ideig fagyasztvá tárolhatók, majd a kívánt időben életképesen használhatók.

A leukémiás betegek gyógyítására vonatkozó törekvések több évtizedes múlttal rendelkeznek. Ilyenkor őssejteket használnak a gyógyításhoz, úgy hogy a sejtseparálást követően végzik el a kórosan működő csontvelő elpusztítását, majd ezt követően visszaadják a betegbe az életképesen megőrzött őssejtjeit, amelyek képesek az elpusztított csontvelő pótlására, az immunrendszer ismételt felépítésére. A kezelésnél a betegség természetétől függően saját, vagy idegen őssejteket használnak.

A fenti elveket alapján évtizedek óta végeznek különböző típusú sejterápiás beavatkozásokat. A Sejterápiás Klinikai Központban alkalmazott GMP feltétel rendszer (a gyógyszer minőség megkövetelése) azonban legtöbb helyen nem elvárás. A sejterápia hatékonysága egyes betegségek (hematológiai kórképek) vonatkozásában egyértelműen bizonyított. A hematológiai betegségben szenvedők őssejt terápiáját a DEOEC II. sz. Belgyógyászati Klinikán kialakított modem, a szigorú előírásoknak megfelelő transzplantációs részlegen, Prof. Dr. Udvardi Miklós vezetésével végzik.

A sejterápia alkalmazási lehetősége széles skálán nyújt új lehetőséget. Az elmúlt néhány év során, a 2003-tól kezdődően az immunrendszer újraképzés, az ér-újraképzés (neovascularizáció) és a tumor terápia irányába szélesítettük ki az indikációs területeket. Ellenőrzött körülmények között, a jó klinikai gyakorlat (GCP – good clinical practice) szigorú előírási és erkölcsi normáit betartva végzett vizsgálatokkal a következő eredményeket kaptuk:

1. Szívinfarktust követően a koszorúerekbe őssejteket juttatva az infarktust által károsított szívterületen a kamrafunkció mérhetően javult (7). A vizsgálat címe: „Safety - tolerability pilot study and test of the efficacy of autologous stem cell therapy for the improvement of PCI and stent implantation in the subacute phase of myocardial infarction”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC Kardiológiai Klinika, Prof. Dr. Édes István.

2. A súlyos perifériás vaszkuláris elégtelenségben szenvedő betegeknél (arteriosclerosis obliteransban vagy Burger kórban szenvedők) a beadott saját őssejtek a keringést olyan mértékben javították, hogy a betegeknél a nyugalmi fájdalom megszűnt, a fájdalommentes sétálási távolság jelentősen megnőtt. Vizsgálati eredményeink szerint a csontvelői eredetű őssejt-transzplantáció alkalmazása biztonságos, a súlyos – előrehaladott állapotú betegeknél (Fontaine stage III ill. Rutherford stage 4-5) a kezelés hatékony. A vizsgálat címe: „Safety study of using bone marrow stem cells to stimulate the development of new blood vessels in patients with severe peripheral vascular disease”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC II.sz Belgyógyászati Klinika, Prof. Dr. Boda Zoltán.

3. Vizsgálati eredményeink szerint visszafordíthatatlan autoimmun betegségben szenvedő egyéneknél is hatékonyan alkalmazható az autolog CD34+ őssejt terápia. Vizsgálat címe: „Autologous CD34+ cell transplantation of patients suffering from refractory autoimmune diseases”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika, Prof. Dr. Zeher Margit.

A dendritikus sejtek (dendritic cells, DCs) központi immunregulációs szerepéről, eredetéről, éréséről, az érés kapcsán bekövetkező sejt felszíni és intracelluláris változásokról számos külföldi (8, 9) és hazai összefoglaló (10, 11) jelent meg. Az elmúlt évtized intenzív laboratóriumi és klinikai vizsgálatai lehetővé tették, hogy a dendritikus sejt-alapú immunterápia ma már a klinikai immunológia és az onkológia lehetséges (szupportív) terápiás arzenáljához tartozzon.

A DC alapú immunizálási eljárások során a dendritikus sejtek immunválaszt befolyásoló hatását *in vitro* körülmények között célzottan módosítják és ezáltal kísérik meg a kóros immunfolyamatokat helyes irányba befolyásolni.

Colorectalis carcinómában szenvedő betegek kezelése során megállapítottuk, hogy a dendritikus alapú sejterápia alkalmazása biztonságos. A kezelés során a tumorról szemben laboratóriumi vizsgálatokkal és klinikailag egyaránt mérhető specifikus immunreakció alakult ki. A kezelés tumor ellenes hatékonyságára vonatkozóan a kis esetszám miatt nem vonhatunk le következtetést, bár a tumor lizátummal kezelt DC sejtekkel végzett kezelés haté-

konyabbnak tűnik a carcino-embriónális antigénnel (CEA) kezelt sejtekénél. A vizsgálat címe: „Safety and tolerability pilot study of vaccination with autologous dendritic cells loaded with oncolysate or carcinoembriónic antigen of Dukes B2, C colorectal cancer patients”. A vizsgálatot végző intézet: DEOEC Onkológiai Tanszék, Prof. Dr. Szántó János.

A Sejtterápiás Klinikai Központ számos területen (pl. génterápia, agyi érelzáródás, gerincsérülés kezelése stb.) nyújt perspektivikus kilátást. Segítségével a legfrissebb kutatási eredmények rövid időn belül a betegek számára felhasználható terápiás lehetőséggé válhatnak.

#### IRODALOM

1. *Mészáros Cs.*: A Bőrklinika története. *Bőrgyógy Vener Szle* (1998) 74, 55.
2. *Juhász I.*: The history of the Hungarian Dermatological Society. In: *Millennium Dermatologicum: European Handbook of Dermatological Societies*. Prague Academy Publishers, Prague, (2002) 67-70.
3. *Mészáros Cs., Kósa Á., Hunyadi J.*: Dermatologie und Moulagen. *Derm Praktis Dermatol* (1998) 49-50.
4. *Juhász I., Murphy G. F., J., Herlyn M. Albelda S. M.*: Regulation of extracellular matrix proteins and integrin cell substratum adhesion receptors on epithelium during cutaneous human wound healing in vivo. *Am J Pathol* (1993) 143, 528-537.
5. *Gogolak P., Rethi B., Hajas G., Rajnavölgyi E.*: Targeting dendritic cells for priming cellular immune responses. *J Mol Recognit.* (2003) 16, 299-317.
6. *Fésűs L., Piacentini M.*: Transglutaminase 2: an enigmatic enzyme with diverse functions. *Trends Biochem Sci.* (2002) 27, 534-9.
7. *Balogh L., Czuriga I., Hunyadi J., Galuska L., Kristóf E., Édes I.*: Effects of autologous bone marrow derived CD34+ stem cells on the left ventricular function following myocardial infarction. *Orv Hetil* (2007) 148(6), 243-9.
8. *Fay J. W., Palucka A. K., Paczesny S., Dhodapkar M., Johnston D. A., Burkeholder S., Ueno H., Banchereau J.*: Long-term outcomes in patients with metastatic melanoma vaccinated with melanoma peptide-pulsed CD34(+) progenitor-derived dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother.* (2006) 55, 1209-18.
9. *Merad M., Fong L., Bogenberger J., Engleman E. G.*: Differentiation of myeloid dendritic cells into CD8alpha-positive dendritic cells in vivo. *Blood.* (2000) Sep 1, 96 (5), 865-72.
10. *Galamb O., Molnár B., Sipos F., Tulassay Z.*: A humán szöveti (felöltt) őssejtek kutatása és klinikai alkalmazási lehetőségei. *Orv. Hetil.* (2003) Nov 16, 144 (46), 263-70.
11. *Hunyadi J., Szabó I.*: A daganatkezelés dendritikus sejt-alapú immunterápiájának elmélete. *Bőrgyógy Ven Szle* (2006) 82, 61-66.

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)*

## **Az agresszív lefolyású malignus melanoma klinikai és szövettani prognosztikai faktorainak vizsgálata**

### **Study of clinical and histological prognostic factors of aggressive course malignant melanoma**

BÉGÁNY ÁGNES DR., EMRI GABRIELLA DR., UNGVÁRI ZSOLT DR., HUNYADI JÁNOS DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*Az agresszív lefolyást mutató malignus melanoma esetek feldolgozása igazolta, hogy a primer tumor ellátásakor a klinikai és szövettani paraméterek alapján a metasztázis várható esélye prognosztizálható. Ugyanakkor nem adott segítséget annak meghatározásához, mely magas metasztázis kockázatú esetek mutatnak majd agresszív lefolyást. További analízist igényel az a feltevés, hogy nagyobb az agresszív lefolyás kockázata, amennyiben fiatal férfin alakul ki az exulcerált, polipoid megjelenésű, vastag melanoma.*

**Kulcsszavak:**  
**malignus melanoma - agresszív lefolyás -  
klinikai paraméterek - szövettani  
paraméterek**

#### **SUMMARY**

*Assessment of aggressive course malignant melanoma cases proved that clinical and histological parameters of the primary tumour can be prognostic for metastasis risk, but do not help to select high risk patients suffering from aggressive course disease. The hypothesis, that course of melanoma is more aggressive, if the exulcerated, polypoid, thick tumour develops on young man, need to be analysed further.*

**Key words:**  
**malignant melanoma -agressive course -  
clinical parameters - histological  
parameters**

A malignus melanoma a köztudat szerint rettegett malignus megbetegedés, amelyet vad metasztatizáló képesség, gyógyíthatatlanság és korai halálozás jellemez. Ez a tulajdonság szerencsére csak a későn felismert melanomák egy részére jellemző (1, 12, 13). Későn felismert melanomában szélesen az épben vezetett műtéti ellátás és a kiegészítő kezelés ellenére az áttét megjelenése valószínű. A metasztázisképzést időbeli dinamika és lokalizációs sajátosságok jellemzik (12). A primer tumor eltávolításától számított 2 éven belül korai, 2-8 év között prolongált, 8 év eltelte után késői áttétképződésről beszélünk. Az agresszív lefolyású melanomában az első évben megjelenő, feltartóztatlanul terjedő metasztázisok a primer tumor ellátását követő két éven belül a beteg halálát okozzák (2, 11). Megfigyelések szerint a magas metasztázis kockázatú melanomák kevesebb, mint 5%-a tartozik ebbe a csoportba. Ma még azonban nem tisztázott, mely magas metasztázis kockázatú melanomák fognak agresszív lefolyást mutatni.

Munkánk retrospektív vizsgálat, melyben agresszív lefolyású melanoma eseteket analizáltunk klinikai és szövettani prognosztikai faktorok szempontjából. Eredményeinket az irodalomban leírtakkal hasonlítottuk össze.

#### **Módszerek**

A vizsgálati csoportot a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinikáján 2000-2004 között diagnosztizált és kezelt agresszív lefolyású melanoma. A malignum következtében elhunyt betegek alkották. Ezen csoportba tartozó 5 beteg adatait dolgoztuk fel, melyhez a betegek kórlapjain kívül a gondozási lapokat, szövettani metszeteiket használtuk fel.

A klinikai eset feldolgozás szempontjai: 1. Anamnézis: a daganat fennállási ideje, a társuló betegségek. 2. Státusz: a tumor mérete, exulceráció megléte vagy hiánya, lokalizáció, a beteg neme, kora, tumorstádium, nyirokcsomó érintettség. 3. Kórlefordulás: metasztázis jelentkezésének helye, ideje, túlélési idő.

A szövettani analízis szempontjai: klinikopatológiai típus, tumorvastagság, exulceráció, szöveti inváziós mélység (Clark), tumor volumen, sejttípus, necrosis, vascularizáltság, érbetörés, mikrometasztázis, mitózisok száma. A tumorvolumen a makroszkópos méret és az infiltrációs mélység összevetéséből becsültük, az eredményt mm<sup>3</sup>-ben adtuk meg. A mitotikus aktivitást az 1 mm<sup>2</sup>-re vonatkoztatott mitózisok számában határoztuk meg.

#### **Eredmények**

Az összes vizsgált beteg férfi volt, átlag életkoruk 41,6 év (25-52 év) (1. táblázat). A tumorok lokalizációja: 3 alsó végtagi (1 acralis), 1 törzsi, 1 fejtetői (1. ábra). A daganatokat 2-18 hónap fennállási idő után távolítottuk el. Említésre



	I. beteg	II. beteg	III. beteg	IV. beteg	V. beteg
Nem	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi
Életkor	52 éves	39 éves	47 éves	45 éves	25 éves
Lokalizáció	talp	fejbőr	has	lábszár	comb
Tumor átmérők	1,5x1,5 cm	1x1,5 cm	2x1 cm	2x2 cm	0,5x0,5 cm
Társbetegség	–	hypertonia	–	hypertonia	–
Daganat fennállása	2 hónap	18 hónap	hónapok	12 hónap	hónapok
Primer tumor stádium	T <sub>3b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>x</sub>	T <sub>4b</sub> N <sub>x</sub> M <sub>x</sub>	T <sub>4b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>x</sub>	T <sub>4b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>x</sub>	T <sub>1b</sub> N <sub>x</sub> M <sub>x</sub>

I. táblázat

Az agresszív lefolyású melanoma esetek klinikai jellemzése

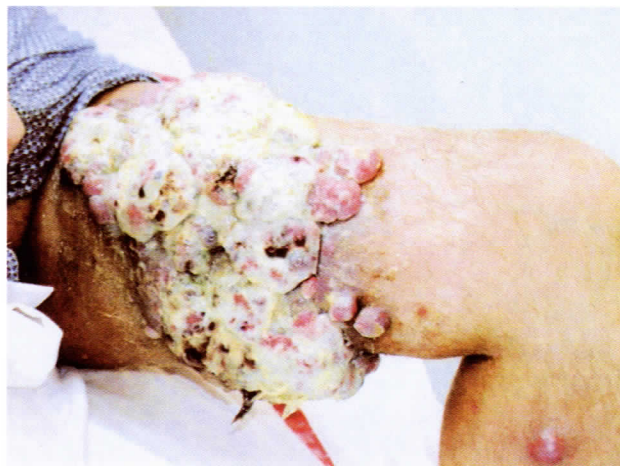


1. ábra

Fejbőrrre lokalizált melanoma (II. beteg)

méltó társuló betegség nem volt. A tumorok makroszkópos átlagos átmérője 1,35 cm (0,5-2 cm). Makroszkópos exulceratio mind az 5 esetben volt. A primer tumor ellátásakor tapintható nyirokcsomó egy betegnél sem volt. A primer tumor elsődleges ellátása valamennyi esetben a szakma szabályai szerint történt. Őrszem nyirokcsomót 3 betegből távolítottunk el, melynek pozitivitása miatt mindháromszor blockdissectio történt (II. táblázat). Képpalkotó vizsgálatok

(mellkas röntgen, hasi UH) minden betegnél negatívak voltak. Az áttétek 2-20 hónapos intervallumban képződtek, 4 esetben 9 hónappal korábban, az átlagos áttétképzési idő 9 hónap volt. A metasztázisok megjelenési helyüket tekintve széles skálán mozogtak: bőr, nyirokcsomó, máj, csont, agy, mellékvese (2. ábra). Az életfontos szervek közül a máj volt leggyakrabban érintett. Az átlagos túlélési idő 15,4 hónap (9-24 hónap). Az exitus feltételezett oka az 5-ből 3



2. ábra

Enormis exulcerált metasztázis konglomerátum a combon (IV. beteg)

	I. beteg	II. beteg	III. beteg	IV. beteg	V. beteg
Sentinel node	pozitív	–	pozitív	pozitív	–
Regionális nyirokcsomó blockdissectio	negatív	–	negatív	negatív	–
Áttét megjelenéséig eltelt idő	2 hónap	6 hónap	8 hónap	9 hónap	20 hónap
Áttét helye	lokális recidiva, nyirokcsomó in transit, máj	máj, agy	lokális recidiva, in transit, kiterjedt cutan, csont, tüdő	in transit, kiterjedt cutan, nyirokcsomó,	nyirokcsomó, vese, mellékvese, cutan
Túlélés	10 hónap	9 hónap	19 hónap	15 hónap	24 hónap

II. táblázat

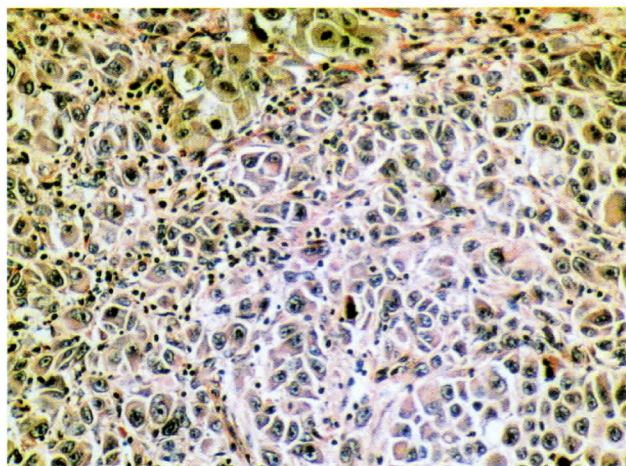
Az agresszív lefolyású melanoma esetek klinikai jellemzése

	I. beteg	II. beteg	III. beteg	IV. beteg	V. beteg
Klinikopatológiai típus	ssm	ssm	nm	nm	ssm
Tumor abszolút vastagság	2,42 mm	7 mm	8,5 mm	12 mm	0,85 mm
Inváziós mélység	Clark III.	Clark III.	Clark IV.	Clark IV.	Clark III.
Exulceratio	van	van	van	van	van
Tumor volumen	427,43 mm <sup>3</sup>	549,5 mm <sup>3</sup>	1501,31 mm <sup>3</sup>	3768 mm <sup>3</sup>	16,68 mm <sup>3</sup>
Sejttípus	kevert	kevert	kevert	orsósejtes	epitheloid
Necrosis	nincs	nincs	van	van	van
Vascularisáltság	basisnál kp. mértékű	basisnál nagyfokú	enyhe	enyhe	enyhe
Lymphocytás infiltráció	nincs	közepes	csekély	nincs	nincs
Érbetörés	nincs	van	van	nincs	van
Mikrometasztázis	nincs	nincs	nincs	nincs	van
Mitotikus aktivitás	<6/mm <sup>2</sup>	>6/mm <sup>2</sup>	>6/mm <sup>2</sup>	<6/mm <sup>2</sup>	>6/mm <sup>2</sup>

III. táblázat

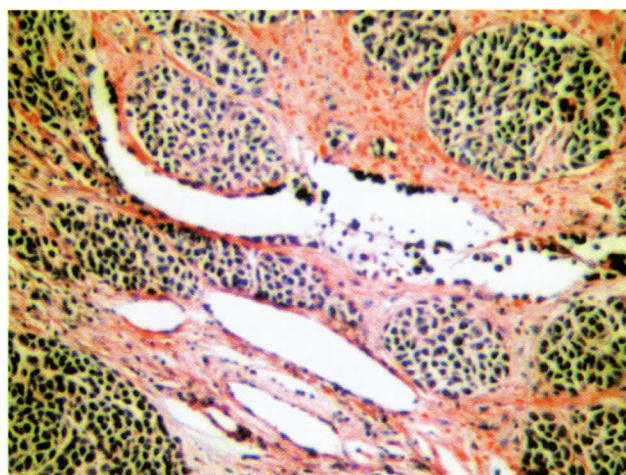
Az 5 agresszív lefolyású melanoma malignum szövettani analízise a prognosztikai faktorok alapján

esetben életfontos szerv tumoros infiltrációja következtében kialakult működési elégtelenség volt.



3. ábra

A szövettani képen nagyfokú sejttypia, a tumorsejtek necrosis látható (HE, 40x)



4. ábra

A szövettani képen daganatsejtek láthatóak az ér lumenében (HE, 10x)

A szövettani feldolgozás során az átlagos abszolút tumorvastagság 6,15 mm volt, a legvékonyabb 0,85 mm, a legvastagabb 12 mm (III. táblázat). A klinikopatológiai típus 3 esetben vertikális növekedést mutató felszínesen terjedő, 2 esetben nodularis melanoma volt. Minden esetben megfigyelhető volt mikroszkópos exulceratio. A tumor inváziós mélysége 3 esetben Clark III-nak, 2 esetben Clark IV-nek felelt meg. A tumorvolumen átlaga 1252,6 mm<sup>3</sup> volt (16,68-3768 mm<sup>3</sup>). Parenchyma necrosist 2 tumorban figyeltünk meg (3. ábra). Peritumorális vagy infiltráló lymphocytákat 3 melanomában nem, kettőben kismértékűt észleltünk. A tumor vascularisáltsága 1 esetben volt kifejezett. Érbetörést a vizsgált síkokban 5 esetből háromban találtunk (4. ábra). Mikrometasztázist a metszetek analizálása során 1 esetben láttunk. A mitotikus aktivitás az 5 esetből háromban volt 6/mm<sup>2</sup>-nél nagyobb.

### Megbeszélés

A későn felismert malignus melanoma egy szeszélyes lefolyású, agresszíven metasztatizáló fatális kimenetelű megbetegedés. A primer melanoma első ellátásakor az irodalomból jól ismert prognosztikai tényezők alapján a prognózis megállapítható, a metasztázis várható kockázata alapján a daganat besorolható az alacsony (low) vagy magas kockázatú (high risk) csoportba (1, 7). Ennek a besorolásnak a metasztázis kockázat, illetve prognózis meghatározáson kívül terápiás és gondozási konzekvenciái is vannak (5). A magas metasztázis kockázatú melanómás betegek a műtéten kívül adjuváló kezelésre szorulnak és a metasztázis korai felismerése miatt gyakori, rendszeres ellenőrzést igényelnek. A primer melanoma prognózisát befolyásoló számos tényező közül legfontosabb a daganatvastagság. Az 1 mm-nél vékonyabb tumor metasztázis kockázata alacsony, 1 mm felett a daganatvastagsággal egyenes arányban nő az áttétképzés valószínűsége (3). A tumorvastagságon kívül a prognózist befolyásoló tényezők csoportosíthatók klinikai, szövettani és immunológiai, sőt genetikai faktorokra (1). A klinikai

faktorok a kor, a nem, a tumor lokalizáció, a tumor átmérő, a makroszkópos kifehélyesedés, a társuló betegségek. A nők jobb túlélését a két nem primer tumorai közötti jellegzetes lokalizációs különbség és az ebből adódó nyirokkeringési sajátosságok magyarázzák, de a nők hamarabb is fordulnak orvoshoz, így korábbi stádiumban ismerik fel a melanomát. Időskorban ugyanolyan paraméterekkel jellemzett daganat rosszabb prognózisú, ami az idősök csökkent immunitásával magyarázható (1). A lokalizáció szerint a törzsi és fej-nyak, illetve akrális lokalizáció jelenti a rosszabb prognózist (6). A szövettani faktorok közül a már említett tumorvastagságon (Breslow) kívül az anatómiai inváziós szint (Clark), a klinikopatológiai típus, a sejttypia foka, az oszlások száma, a tumor necrosis, az érbetörés, a mikrometasztázis, a lymphocytás infiltráció hiánya emelhető ki (3, 4, 8, 9, 10). Az immunológiai tényezők közül a HLA-DR osztályú antigének expressziója egyenes, a HLA-A, -B, -C antigéneké fordított arányban áll a tumor mélységi inváziójával és a túléléssel. A tumort infiltráló lymphocyták jelenléte javítja a prognózist (14). A molekuláris biológiai vizsgálatok többek között a ras, myc proto-onkogének aktivációját, amplifikációját, illetve a tumorszuppresszor gének, így a MTS (9p21) delécióját mutatták ki (15, 16). A daganatsejtek agresszív biológiai természetén és a felsorolt prognosztikai tényezőkhöz túl a daganat disszeminációjához hozzájárulhat a daganat nem adekvát ellátása, úgymint téves diagnózist követő helytelen kezelés, roncsolás, nem in toto eltávolítás.

Agresszív lefolyású melanomás eseteket felölelő retrospektív vizsgálatunk a korai középkorúak érintettségét mutatta, betegeink átlagéletkora 41,6 év volt. Az irodalom az idősebb kort jelöli meg rosszabb prognózisúnak, amit a szervezet csökkent védekező és kompenzáló mechanizmusával magyaráz (1). Bár a betegszám kicsi, adataink ezzel szemben a fiatalabbak nagyobb rizikóját jelzik az agresszív lefolyású betegségre.

A nem vonatkozásában feltűnő, hogy mind az öt beteg férfi volt. Az irodalom a nők kilátásait tartja kedvezőbbnek (1). A tapasztalatokat különböző elméletekkel próbálják magyarázni: hormonális különbségek, a melanoma eltérő lokalizációja. A férfiak kedvezőtlenebb prognózisához hozzájárulhat továbbá a rájuk jellemző indolencia. Vizsgálataink szerint egyik betegünk az opus után 20 hónapig, a hasi szerveket érintő kiterjedt metasztázis megjelenéséig nem jelentkeztetett kezelőorvosánál. Az anamnesztikus adatokból kiderül, hogy valamennyi beteg későn, több hónapos daganat fennállási idő után fordult szakemberhez. A primer tumor átmérője, amennyiben meghaladja a 2 cm-t, rossz prognózist jelez. Vizsgált eseteinkben átlagosan 1,35 cm volt a tumor átmérő. Az irodalmi adatok szerint immunszuppresszióval járó állapotok, pl. diabetes, transzplantáció utáni állapot, immunszuppresszív terápia kedvez a melanoma kialakulásának. A vizsgált betegekben immunszuppressziót okozó állapot nem állt fenn. A metasztázis kialakulásában szerepet játszhat a nem megfelelő elsődleges ellátás. A betegek ellátása a szakma szabályai szerint történt: ki-

metszés szélesen az épben, sentinel node eltávolítás, annak pozitivitása esetén blockdissectio. A klinikai paraméterek analizálása nem derített fényt olyan tényezőre, amelynek kiemelt szerepe lehetne az agresszív lefolyás kialakulásában. Az a tény, hogy valamennyi beteg férfi és fiatal középkorú, figyelmet és további vizsgálatokat igényel.

A szövettani metszetek analizálása során a vizsgált esetek mindegyikénél megfigyeltük a fokozott metasztázis kockázatot is jelentő exulcerációt. Az átlagos tumorvastagság 6,15 mm volt. Az 5 betegből négyenél a daganat extrém vastag volt, kivételt egy eset képez, ahol alacsony metasztázis kockázatú, 0,85 mm-es vastagságot mértünk. Érdekes megfigyelés, hogy a szakirodalom párhuzamot von a tumorvastagság növekedése és az exulceratio megjelenése között. Ez azt jelenti, hogy a vastagabb tumorok inkább mutatnak kifehélyesedést. A tumor volumen az irodalom szerint meghatározó prognosztikai faktor (4), de pontos számítása nehézkes. Az általunk választott volumenbecslés inkább tájékoztató jellegű, mint pontos, de mindenképpen informatív: az átlagos tumor volumen 1252,6 mm<sup>3</sup> volt. Az 5 esetből négyben a tumorvolumen nagy volt, mely rossz prognózist sejtetett. A kis tumorvolumenű agresszív eset azt mutatja, hogy a kis tumorvolumen nem kizáró ok a metasztázisképzésben. A tumort felépítő sejtek alaki megjelenése nem prognózist befolyásoló tényező. Ennek ellenére vizsgáltuk, és a kapott eredmények azt mutatják, 5 esetből háromban a kevert, orsó és epitheloid sejtek együtt fordultak elő. Az anatómiai inváziós mélység, a Clark által meghatározott IV. és V. a rossz prognózist jelzi. Eseteinkben megtévesztő a polipoid tumoroknál észlelt alacsonyabb Clark szint, 2 esetben Clark III. inváziós szint. A tumorsejtek necrosis a kutatások szerint a kedvezőtlenebb lefolyás irányába hat. Az 5 betegből háromban a tumorparenchyma területén kiterjedt necrosisok voltak megfigyelhetők (3. ábra). Az érbetörés jelentősen megnöveli a tumor metasztatikus potenciálját, megteremtve a haematogen szóródás lehetőségét. Az 5 esetből háromban is megfigyelhető volt tumorsejtcsoport az érlumenben (4. ábra). A mikrometasztázis jelenléte nyilvánvalóvá teszi a tumor terjedését a primer megjelenési helyről. A mikrometasztázis hiánya azonban egyáltalán nem zárja ki a metasztázis lehetőségét vagy akár jelenlétét. Ezt alátámasztja az is, hogy az 5-ből csak 1 esetben volt megfigyelhető a mikrometasztázis, mialatt in transit és távoli metasztázis a többi esetben is kialakult. A nagy oszlási aktivitást mutató tumorok metasztatizáló potenciálja nagyobb. Az oszló alakok száma 3 esetben több volt, mint 6/mm<sup>2</sup>, ami rossz prognózist jelent (9, 10).

A szövettani paraméterek vizsgálata megerősítette az irodalomban leírtakat, eredményeink korrelálnak azokkal. A nagy tumorvolumen, a nagy tumorvastagság, az oszló alakok nagy száma, az érbetörés, a necrosis a tumorban, az exulceratio jelenléte a vizsgált esetek zömében mind a rossz prognózist jelezték. Az inváziós szint viszont, az irodalomtól eltérően nem jelezte a várható prognózist, amelyet az exophyticusan növekvő tumor általában alacsony Clark szintje magyaráz. Mindenképpen figyelem

felhívó, hogy a vizsgált 5 agresszív lefolyású esetből 4 exophyticus növekedésű, polipoid megjelenésű melanoma volt.

Az agresszív lefolyású melanomás esetek klinikai és szövettani feldolgozása igazolta, hogy a primer tumor el-látásakor a prognózist befolyásoló klinikai és szövettani paraméterek alapján prognosztizálható a metasztázis várható esélye. Az 5 agresszív lefolyású eset analízisa nem ad segítséget azonban annak meghatározásához, mely magas metasztázis kockázatú esetek lesznek majd agresszív lefolyásúak. Az 5 eset együttes értékelése alapján az tétel-zhető fel, hogy nagyobb az agresszív lefolyás kockázata, amennyiben fiatal férfin alakul ki az exulcerált, polipoid megjelenésű, vastag melanoma, ennek azonban további analízisa szükséges nagyobb betegszámon.

#### IRODALOM

1. Balch C. M., Soong S. J., Gershenwald J. E. és mtsai.: Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients, validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* (2001) 19, 3622-3634.
2. Bégány Á., Vezekényi K.: Korai metasztázis melanomában. *Magy Onkol* (1993) 2, 146-149.
3. Breslow A.: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol* (1977) 1, 131-143.
4. Friedmann R. J., Rigel D. S., Kopf A.W. és mtsai.: Volume of malignant melanoma is superior to thickness as a prognostic indicator. Preliminary observation. *Dermatol Clin* (1991) 4, 643-648.
5. Garbe C., Stadler R., Orfanos C.: Prognosis orientierte Therapie bei Malignen Melanoma. *Hautarzt* (1986) 37, 365-372.
6. Gigren P., Brattström G., Frisell J. és mtsai.: Effect of primary site on prognosis with cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Research* (2005) 15, 25-132.
7. Grob J. J., Richard M. A., Gouvernet J. és mtsai.: The kinetics the visible growth of a primary ecto the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer* (2002) 102, 34-38.
8. Liu W., Dowling J. P., Murray W. K. és mtsai.: Rate in growth in melanomas. *Arch Dermatol.* (2006) 142, 1551-1558.
9. Plotar V., Orosz Zs., Tóth E., Szentirmay Z.: A melanoma malignum hisztopatológiai prognosztikus faktora. *Magy Onkol* (2007) 51, 39-46.
10. Scolyer R. A., Thompson J. F., Shaw H. M. és mtsai.: The importance of mitotic rate as a prognostic ac or or oca lse. ma ignant me anoma. *J cutan Pathol* (2006) 33, 369-372.
11. Sober A. J., Calvin L. D., Thomas M. D. és mtsai.: Early death from clinical stage: melanoma. *J Invest Dermatol* (1983) 80, S50-52.
12. Somlai B.: A melanoma áttétképzésének klinikai jellemzői. *Magy Onkol* (2003) 47, 85-88.
13. Schramm P.: Melanomnachsorge 8 Jahre Erfahrung mit dem Mainzer Modell. *Z. Hautkr* (1988) 63, 816-821.
14. thor Straten P., Becker J. C., Seremet T. és mtsai.: Clonal T cell responses in tumor infiltrating lymphocytes from both regressive and progressive regions of primary human malignant melanoma. *J Clin Invest* (1996) 98, 279-284.
15. Straume O., Sviland L., Akslen L. A.: Loss of nuclear p16 protein expression correlates with increased cell proliferation (Ki67) and poor prognosis in patient with vertical growing phase melanoma. *Clin Cancer Res.* (2000) 6, 1845-1853.
16. Treszl A., Ádány R. Balázs M. és mtsai.: Extra copies of c-myc are more pronounced in nodular melanomas than in superficial spreading melanomas as revealed by fluorescence in situ hybridisation. *Cytometry* (2004) 60, 37-46.

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)<sup>1</sup>,  
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék (igazgató: Fülesdi Béla dr., egyetemi tanár)<sup>2</sup>*

## **Súlyos bőrbetegségben szenvedő betegek és égési sérültek kezelése a Debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinika Égési Intenzív Osztályán**

### **Treatment of severe burns and dermatological conditions requiring intensive care at the ICU for burns at the Department of Dermatology of Debrecen**

ERDEI IRÉN DR.<sup>1,2</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>1</sup>

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

Országos szinten a hagyományoknak megfelelően két intézményben kezeltek égett betegeket Bőrgyógyászati Klinikán, így Debrecenben és Szegeden. A súlyos égett betegek ellátására szerveződött intenzív osztály többféle súlyos betegség ellátására is alkalmas, amelyek nem infekciózus jellegűek. A szerzők áttekintést adnak azokról a kórképekről, amelyeket a Debreceni Bőr- és Nemikórtani Klinika Intenzív Osztályán az utóbbi két évtized során láttak el. Így bemutatják a betegek kezelése során szerzett tapasztalatokat elsősorban a súlyos égési sérülést és következményesen kialakuló égésbetegséget, a toxikus epidermális nekrolízist (TEN), a hereditár angioneurotikus ödémát (HANO), anafilaxiát és a toxikus shock szindrómát (TSS).

#### **Kulcsszavak:**

**Súlyos égési sérülés - TEN - HANO - TSS - Anafilaxia**

#### **SUMMARY**

According to traditions there are two Departments of Dermatology, in Hungary where burn victims are treated: one in Debrecen, and the other in Szeged. The intensive care unit organized for the care of severe burns is suitable for the treatment of other severe cases that are not of infectious nature. Authors give account of diseases they treated in the last two decades at the ICU of Department Dermatology. They share their experiences obtained during the treatment of severe burn disease, toxic epidermal necrolysis (TEN), hereditary angioneurotic edema (HANE), anaphylaxis, and toxic shock syndrome (TSS).

#### **Key words:**

**Severe burn injury - TEN - HANE - TSS - anaphylaxis**

#### **Súlyos égési sérülés és égésbetegség**

Az égési sérülés kiterjedése és mélysége sokszor meghatározza, hogy a szervezet égését érintő égésbetegség alakuljon ki. Az Amerikai Égési Társaság (ABA) súlyossági indexe alapján nagy égési sérülésnek számít a 25% feletti II. fokú égés felnőtteknél, gyerekeknél 20% feletti, míg III. fokú égési sérülésnél 10% feletti testfelszínre kiterjedő égés. A bőr termikus károsodásánál vagy vegyi égésnél súlyos esetben mindig kialakul a hipovolémia, energiadeficit és immunosuppressio.

A hipovolémiát létrehozó tényezők a plazmakiáramlás a sebfelzínen keresztül, folyadékpárolgás a sebfelzínről és ödémaképződés a szövetek közti térben. A sebfelzín kialakulásakor gyulladáshoz vezető mediátorok szabadulnak fel és az első 3 órában már vazodilatáció alakul ki, 4-16 óra között a permeabilitás fokozódik és 12-24 óra közötti időszakban lesz a legrosszabb a mikrocirkuláció (1. ábra).

A hipovolémia égési sokkba megy át, amelyre jellemző, hogy elhúzódó a kompenzált fázisa és masszív hemokoncentráció jön létre. Így azonnali terápia nélkül az égés mélysége fokozódik és a szplanchnikus szervek károsodhatnak.

Az energiadeficit kialakulásának is több összetevője van. Így plazmakiáramlással értékes fehérjék elvesztése történik, folyadékpárolgásra a szervezet hőt veszít és a legsúlyosabb energiafogyasztó tényező, a stresszhormon. Hatására a glükoneogenezis fokozódik és a vázizomzatból glutamint mobilizál. Autokannibalizmus alakul ki, hogy a szervezet biztosítani tudja a nagy sebfelzín extrém antigénjével szembeni védekezését a sebgyógyulást, vérképzést és a magasabb testhőmérsékletet biztosító energiát.

Az immunrendszer gyengülése a kezdeti nagymennyiségű immunglobulin elvesztéséből az immunsejtek kimerüléséből az égési és bakteriális toxinok direkt immun-



1. ábra

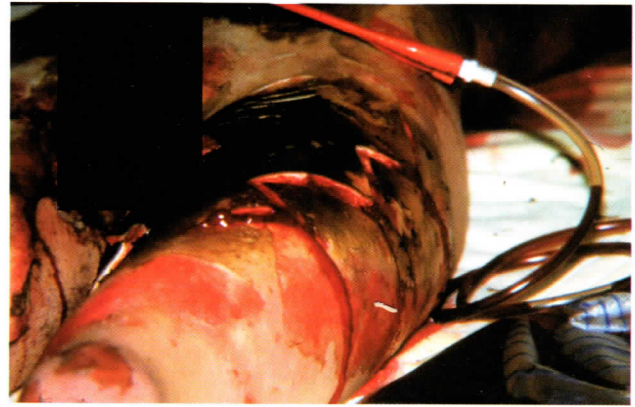
III. fokú égés következtében kialakult masszív ödéma

szuppresszív hatásából tevődik össze. A bőr mint nagy immunszerv az égési seb fennállása miatt károsodik, míg a bélrendszer a glutaminhiány okozta bélfalkárosodás következtében bakteriális transzlokáció jön létre, amely endogén szepszist produkál.

Ezen patofiziológiai folyamatok határozzák meg a terápiás beavatkozásokat is. Így az intenzív monitorizálás mellett Parkland szerinti (4 ml x BSA% x tskg) folyadék reszuszitációt alkalmazunk, 0,5 – 1 ml óradiurézist biztosítva. A plazmakiáramlást biológiai kötőszalaggal csökkentjük. A mikrocirkuláció javítását nem csak a szisztémás keringés rendezésével, hanem az ödémacsökkentő hatással rendelkező fluidizációs ággyal valamint a stranguláló égési sebek keringését javító nekrotómiájával segítjük elő.

Az energiaviszonyok javítását célzó terápiás beavatkozások, a per os táplálás mellett glutaminnal kiegészített parenterális tápoldatot alkalmazunk. A megfelelő hőmérséklet biztosítására hőpanelet és a beteg homokágyban való elhelyezését alkalmazzuk, valamint műtét közbeni lehűlésének csökkentésére törekszünk.

A nagy sebfelszín és az immunszuppresszió megköveteli a steril eszközök, ágyneműk és a mikrobák szaporodását gátló száraz, meleg légáramlással bíró homokágy használatát és a beteg izolálását. Az elvesztett immunológ-



2. ábra

Elektromos égés következtében kialakuló rhabdomyolysis

bulinok pótlása mellett a korai nekrektómia döntő tényező, amely sok toxinhatástól védi meg a szervezetet. A megfelelő immuntáplálásra az immunsejtek képződése és funkciója is javul. Antioxidáns terápia és a citokintermelődést csökkentő pentoxifylline alkalmazásával a TNF okozta általános rossz közérzet csökkenthető.

Az égési sérülést nagymértékben súlyosítja a légúti égéssel való szövődés és az elektromos égés. A légúti égés általában zárt térben történő égő illó anyag belélegzése során jön létre. Az égésterápia a légúti égésnél respirációs terápiával egészül ki és a Parkland szerinti sokktalanítási formulánál ötös szorzót alkalmazunk. Intenzív terápiás szempontból lényeges az elektromos égés a malignus ritmuszavarok kialakulására való hajlam és a rhabdomyolysis miatt (2. ábra). Forszírozott diurézissel a vesekárosodás kivédhető (3, 4, 5, 6, 16, 17).

Az elmúlt két évtizedben az Égési Intenzív Osztályra felvett súlyos égett betegek száma 30 – 50 között ingadozik évente. Az éves mortalitás 1-12% között volt. A kor előrehaladtával egyre több az idős égett betegek száma, amely nem csak az intenzív terápiát hosszabbítja meg, hanem későbbi problémákat is felvet az elhelyezés nehézségei miatt.

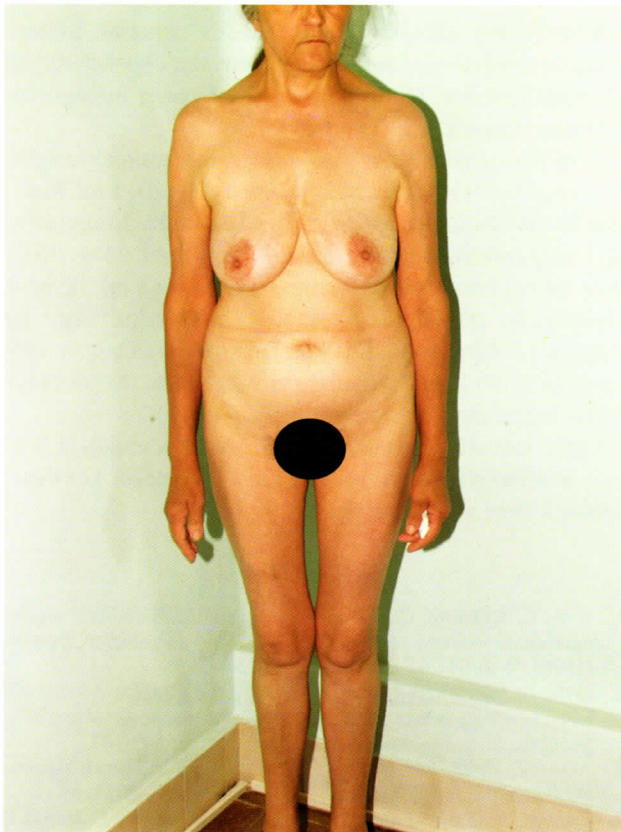
### Toxikus epidermális nekrolízis (TEN)

Súlyos életet fenyegető kórkép, amely legtöbbször gyógyszer által kiváltott hiperszenzitív állapot és 30%-os mortalitással szövődik. 1956-ban Lyell írta le először. A keratinociták fokozott apoptózisa jellemzi, amely a Fas-Fas ligand interakció mediálta jelenség. A genetikai faktor, mint rizikótényező szerepel. Roujeau JC és munkatársai vizsgálatai alapján a TEN-ben szenvedő betegeknél kis mértékben, de statisztikailag szignifikáns emelkedést mutatott a HLA-B12 fenotípus jelenléte. A TEN gyakori tünetei a láz, torok és szemégés és az első három napban megjelenő bőrléziók. Nekrolízis jön létre a bőrön és a nyálkahártyákon. A nyálkahártya érintettsége a betegek 85-95%-ban előfordul. A betegség súlyossága nagyon individuális kezdve attól, hogy „acute skin failure” társul-e metabolikus abnormalitással, szepszissel, többszervi



3a. ábra

A TEN-ben szenvedő beteg felvételének második napján



3b. ábra

Gyógyult állapotban 4 hét után

elégtelenséggel, pulmonális embolizációval és gastrointestinális vérzésekkel. A várható mortalitás meghatározására az irodalomban megjelent pontrendszer a SCORTEN ad lehetőséget.

SCORTEN: életkor > 40 év, testfelszín > 10%, szérum urea nitrogén > 28 mg/df (10 mMol/l), szérum glukóz > 14 mMol/l, bikarbonát  $\text{HCO}_3^- < 20 \text{ mEq/l}$  (<20 mMol/l), szívfrekvencia > 120/min, malignus betegség (5 < rizikó faktornál a mortalitás 90%)

A TEN-ben szenvedő betegek kezelési sémáját már egy korábbi közleményünkben részletesen leírtuk, ezért jelenleg erre nem térünk ki, csak egy-két fontos útmutatás erejéig. A betegek a folyadékpótlást és táplálást illetően intenzív kezelést igényelnek, az égési sérültek ellátásához hasonlóan. Napjainkban a nagy dózisú steroid terápia hátterbe szorult a jelenleg ajánlott nagy dózisú IVIG (1 g/tskg/die 3 napig) terápia mellett. Az IVIG segít az infekció leküzdésében, a folyadékbalance helyreállításában és a hipovolémia csökkentésében is (2, 10, 11, 12, 13).

Az utóbbi két évtizedben 10 TEN-ben szenvedő beteget kezeltünk nagy dózisú steroiddal, (3a., b. ábra) kivéve egy esetet. A kezelt betegek közül 3 beteg halt meg súlyos septicus szövődmény miatt.

### Hereditár angioneurotikus oedema (HANO)

Autoszomális, dominánsan öröklődő, súlyos tünetekkel járó betegség. A SERPING 1 gén mutációja révén jön létre, amely a C1 észteráz inhibitor hiányával vagy csökkent funkciójával jár. Az angioödéma a bradikinin aktiválódási útvonalán jön létre.

A hereditár angiooedémának 3 típusát különítjük el. 1. típus: csökkent a C1 INH (85%-ban fordul elő). 2. típus: normál szint, de csökkent funkció C1 INH (15%-ban fordul elő), 3. típus: nem észlelnek abnormalitást, de nőknél a terhességnél vagy orális kontraceptív használóknál jelentkezhet tünet.

Angiooedema megjelenhet autoimmun betegségben és társulhat lymphomához is. A szerzett angiooedémánál az ACE inhibitor bradikinin keresztül hoz létre angiooedemát.

Klinikai tünetei: végtagokat, de gyakran az arc bőrét, a száj mukózáját, (4. ábra) nyelvet érintő oedema jön létre, amely néhány perces periódustól hosszú órákig fennállhat. Gégére lokalizálódó oedémánál stridor és légszomj jelentkezik. A hason jelentkező oedema akut hasi tüneteket produkálhat, hányással és erős hasi fájdalommal kísérve. Terápiaként a C1 észteráz inhibitor tartalmú Berinert<sup>®</sup> P-t adhatunk. A légutakra lokalizálódó antiooedémánál általában 1000 E beadására van szükség, míg más területen jelentkező tünetnél 500 E is elegendő. A danazol (androgén) segít a tünetek csökkentésében. Akutan és profilaktikusan is alkalmazható a friss fagyasztott plazma. A DX-88 egy kallikrein inhibitor szintén terápiás lehetőség a hereditár angiooedémában. Aquirált angiooedémában hatásos lehet az E-amino capronsav.



4. ábra

Ajakra lokalizálódó hereditár angiooedema

Az angiooedemát *Dr. Heinrich Quincke* írta le elsőként 1882-ben. *Sir William Osler* 1988-ban hereditár formákat közölt (1, 14, 15).

Égési Intenzív Osztályunkon évente 1-6 közötti esetben kezelünk angiooedemát, amelyek egy része hereditár, a többi ACE gátló által provokált esetek.

### Toxikus shock syndroma (TSS)

Többszervi betegség, amely hirtelen kezdődő magas lázzal, hipotenzióval, hányással, hasmenéssel, skarlatiniform makuláris exantémákkal, nyálkahártya hiperémiával, renális diszfunkcióval, májérintettségel, mentális konfúzióval és trombocitopéniával jár.

A *Staphylococcus* által termelt toxin a TSS toxin-1 okozza a betegek 75%-ban a tüneteket. TSS enterotoxin B 23%-ban és enterotoxin C a betegek 2%-ban mutatható ki.

Több mint 90%-ban nőknél a menzesszel hozható összefüggésbe. Tampont viselő nőknél írták le először. A hyperabszorpciós tampon növeli a vagina parciális oxigén nyomását és ez stimulálja a toxin szintézisét.

A *Streptococcus* által termelt pyrogen exotoxin A (SPEA) vagy exotoxin B és C (SPEB) lehet kiváltója a TSS-nek. A streptococcus exotoxin az inflammatórikus citokin cascado triggereli.

A TNF- $\alpha$  és IL-2 és IL-6 felszaporodása többszervi elégtelenséghez vezethet.

A *Staphylococcus aureus* TSS mortalitása 3,3%. A *Streptococcus* eredetű TSS 30% mortalitással rendelkezik. A *Staphylococcus* TSS menstruáló nőknél gyakoribb, míg a *Streptococcus* TSS egyforma a két nemben. A *Staphylococcus* TSS 15-35 éves korban gyakoribb, míg a *Streptococcus* TSS 20-50 éves korban fordul elő nagyobb számban.

A diagnózis felállításának a következő kritériumai vannak: 38,9 °C feletti láz, bőrpír és nagylemezes hámlás, 3 szervet érintő betegség és a szisztolés vérnyomás 90 Hgmm alatti.

Terápia: az intenzív monitorizálás mellett agresszív folyadékpótlás, Vasopressor terápia (Dopamin, Norepinephrin, Dobutamin), *Staphylococcus* elleni antibiotikum (Nafcillin, Clindamycin, Vankomycin), IVIG terápia neutralizálja a cirkuláló antitesteket, alulregulálja a proinflamm-

matórikus citokineket 400 mg/tskg iv. dózisban (7, 8, 19, 20, 21, 22).

Az utóbbi két évtized alatt egy 3 éves gyermeket kezeltünk a Gyermekklinikával közösen, aki TSS-ben szenvedett. Égési sérüléshez társuló *Staphylococcus aureus* toxinja hozta létre a TSS-t. Vancocin, IVIG és Vasopressor terápia hatásosnak bizonyult. Nagy lemezes hámlással gyógyult.

### Anafilaxia

Az azonnali (I-es) típusú hiperszenzibilizációs reakció, sok esetben életveszélyes megnyilvánulási forma. A tünetekért az

azonnali hiperszenzitivitás mediátornak a bőrbe, a tüdőbe, a myocardiumba, a gasztrointesztinális rendszerbe és az érrendszerbe való áramlása a felelős.

Az anafilaxiát kiváltó okok lehetnek gyógyszerek, élelmiszerek, humán fehérjék, mérgek, latex és légúti allergének. Klinikai tünetekre jellemző: parenterálisan bejutott anyagnál 10 percen belül jelentkezik az anafilaxiás reakció. 5-20%-ban bifázisos a folyamat. Erythema, generalizált urticaria angioneuroticus oedema, conjunctiva belövellés, sápadtság és a cyanosis. Cardiovascularis érintettségénél tachycardia hypotonia sokk alakul ki. Légzőszervi lokalizációnál: rhinitis, bronchospasmus jön létre, míg gastrointestinális esetben hasi görcsök, hasmenés, hányás a vezető tünet.

Rovarméreg allergiánál a méhek és darazsak méregkomponenseivel szembeni túlérzékenység okozhat súlyos allergiás reakciót. Patogenetikai háttérben a méregkomponensre specifikus IgE képzés áll.

A súlyos (tensioeséssel járó) anafilaxiás reakció terápiaja a következő: adrenalin (Tonogen: 1 mg/ml), 1 ml Tonogen 10 ml fiziológiás sóban hígítva lassan. Iv. 1 ml-enként (0,1 mg) frakcionáltan adva 0,3-0,5 mg). Az adag 10-15 perc múlva ismételhető. Antihisztamin iv. (2 ml Tavegil hígítva). Iv. steroid (200-250 mg Solu-Medrol vagy Di Adreson). Volumenpótlás, plazmaexpander. Oxigén orrszondán (5-10 l/perc). Intenzív monitorizálás. Későbbi terápiás lehetőség a hiposzzenzibilizáció (9,18).

Égési Intenzív Osztályunkon darázscsípés okozta, súlyos anafilaxiás reakcióval átlagban 20 beteget kezelünk évente a fenti terápia szerint.

### IRODALOM

1. Veres I., Mészáros Cs., Erdei I., Hunyadi J.: Hereditár angioneuroticus oedema Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (1998) 74, 2, 69-70.
2. Erdei I., Fülesdi B., Gáspár K., Hunyadi J., Juhász I.: Súlyos Lyell szindrómás betegek kezelése égési intenzív osztályon Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 80. évf. 3. 143-147.
3. Juhász I., Bodnár E., Péter Z., Erdei I.: Időskori égések sajátosságai Magyar Orvos XIII. évf. 5. sz. 2005. május 20-24.
4. Erdei I., Juhász I., Páldeák L., Nádasdyng Ungváry I., Hunyadi I.: Experience with Dipeptiven substitution in severely burned children – abstract book 45., P7 1999. IX. 15-18. Marathon European Burns Association 8th Congress.



5. Erdei I., Juhász I., Nádasdyné Ungváry I.: Glutamin szubsztitúció súlyos égési sérülteknél Aneszteziológia és intenzív terápia XXX. Évfolyam 2000. P. 59
6. Erdei I., Gáspár K., Szabó J., Hunyadi J., Juhász I.: The result of examination of bacterial cultures in patients with extensive wounds: effects of fluidization therapy. JEADV 2004 18 Suppl. 2,
7. Vinod K. Dhawan és mtsai.: Toxic Shock Syndrome (Medline)
8. Kovács G. dr.: Staphylococcus toxikus shock syndroma. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia I. évf. 3-4. (1994).
9. Bonifazi F. és mtsai.: Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy (2005) 60, 1459-1470.
10. Frederick A. és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis. Continung Medical Education. J Am Acad Dermatol February (2007) 181-200.
11. Kim K. J. és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparasion of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. Acta Derm. Venereol. (2005) 85(6), 497:502.
12. Mittmann N. és mtsai.: IVIG for the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis. (2007) 87, 144-148.
13. Imahara S. D. és mtsai.: SCORTEN overestimates mortality int he setting of a standardizet treatment protocol. J. Burn Care Res. (2006) 27(3), 270-5.
14. Longhurst H. J. és mtsai.: C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. Clinical and Experimental Immunology (2006) 147, 11-17.
15. Michael M. Frank: Hereditary angioedema. Current Opinion in Pediatrics (2005) 17, 686-689.
16. Kathy P. és mtsai.: Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. Burns (2007) 33, 14-24.
17. Lucian F. és mtsai.: Controversies in fluid resuscitation for burn management: Literature review and our experience. Injury. Int. J. Care Injured (2006) 37, 374-379.
18. Fitzgerald K. T. és mtsai.: Hymenoptera stings. Clin Tech Small Amin Pract.(2006) 21 (4), 194-204.
19. Baxter F.: A streptococcal infection and streptococcal toxin syndrome. Can J anaesth. (2000) 47 (11), 1129-40.
20. Garbe P. L. és mtsai.: Staphylococcus aureus isolates from patients nonmenstrual toxic shock syndrome. Evidence for additional toxins. JAMA (1985) 2538-42.
21. Kain K. C. és mtsai.: Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome comparison with menstrual TTS by multivariate discriminant analyses. Clin Infect Dis. (1): 100-6.
22. Stevens D. L. és mtsai.: In vitro antimicrobial effects of various of penicillin and clindamycin against four strains of Streptococcus pyogenes. Antimic. Chemother (1998) 42 (5), 1266-8.

**BŐRGYÓGYÁSZATI**  
**ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

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

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu)

**BŐRGYÓGYÁSZATI**  
**ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

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

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu)

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)*

## **Biológiai terápiák psoriasis vulgarisban történő alkalmazása során szerzett tapasztalataink**

### **Our experiences with biological therapies in psoriasis vulgaris**

HERÉDI EMESE DR., BODNÁR EDINA DR., SCHMIDT EMESE DR., HUNYADI JÁNOS DR.,  
SZEGEDI ANDREA DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*A psoriasis egy krónikus, nem csupán a bőrt érintő, poli-génesen öröklődő, gyulladásos kórkép. A populáció 2%-a szenved ebben a betegségben, a betegek 20-30%-ának tünetei közép- és súlyos formában jelentkeznek. Ezen betegeknél fényterápiás és szisztémás kezelési formákat alkalmazunk, melyek között hazánkban egy éve engedélyezettek a biológiai terápiák is.*

*A cikk témája a klinikánkon szerzett tapasztalatok ismertetése infliximab (Remicade) és efalizumab (Raptiva) kezelés során.*

*13 beteg 16 esetét vizsgálták a szerzők. Előzetesen a betegek lokális terápiában, fényterápiában, Neotigason, Sandimmun Neoral és Methotrexat kezelésben részesültek. A felsorolt terápiákat mellékhatások jelentkezése, ineffektivitás vagy a javasolt összdózis kimerítése miatt kellett elhagyni.*

*A PASI érték 75%-os csökkenését tapasztaltuk a 8 Remicaddel kezelt beteg közül 7-nél, míg a Raptivával kezelt csoportban 8 esetből 4 betegnél. Hatástalanságot a Remicade csoportban 1 betegnél, Raptiva csoportban 3 betegnél észleltünk. A Remicade csoportban 1 betegnél scabies alakult ki. Laboratóriumi mellékhatást nem tapasztaltunk.*

*Összefoglalva megállapítható, hogy a biológiai terápiák bevezetése jelentősen szélesítette a súlyos psoriasis kezelésében alkalmazható terápiás spektrumot, s alkalmazásuk mind a betegek, mind a kezelőorvosok részére nagy előrelépést jelent a jövőben.*

#### **Kulcsszavak:**

**biológiai terápiák - infliximab - efalizumab - PASI - DLQI**

A psoriasis krónikus, recidiváló megbetegedés, mely súlyosságától függően folyamatos kezelést igényelhet (1,2). Számos terápiás lehetőség közül választhatunk, melyek képesek csökkenteni, vagy akár átmenetileg meg is szüntetni a tüneteket, azonban alkalmanként ezek a szisztémásan alkalmazott gyógyszerek vagy a fototerápia különböző formái súlyos mellékhatásokat is okozhatnak (3). Az

#### **SUMMARY**

*Psoriasis is a polygenic chronic inflammatory disease affecting not only the skin. 2% of the whole population suffer from this disease and 20-30% of psoriatic patients have moderate or severe form of psoriasis significantly reducing their quality of life. These patients receive phototherapy and different systemic treatment modalities. Biological therapies have been licensed in Hungary for one year.*

*The goal of this article was to summarize the authors' experiences with biological therapies (efalizumab and infliximab).*

*13 patients, but 16 cases were examined. Previously these patients were treated by different topical therapies, phototherapies and Neotigason, Sandimmun Neoral and Methotrexat treatment were also applied. Therapies mentioned above were withdrawn because of side effects, ineffectivity and the application of the cumulative maximal dose.*

*7 of 8 patients reached PASI 75 response in the infliximab group, comparing with 4 of 8 in the efalizumab population. Ineffectivity was observed at 1 patient treated with infliximab and 3 patients treated with efalizumab. 1 infliximab treated patient had scabies, no laboratory side effects were observed.*

*Summing up our data we found that the introduction of biological therapies widened the therapeutical opportunities of severe psoriasis and means a great progress for both patients and doctors in the future.*

#### **Key words:**

**biological therapies - infliximab - efalizumab - PASI - DLQI**

alacsonyabb dózist lehetővé tevő kombinációs kezelések, a szekvenciális, illetve a rotációs kezelési stratégiák csökkentik a mellékhatások előfordulási gyakoriságát, azonban ezek sem képesek folyamatos tünetmentességet biztosítani (3). A psoriasis hátterében húzódó immunológiai folyamatok fokozatos megismerése és megértése új terápiás lehetőségek bevezetését tette lehetővé (4-6).

Jelen ismereteink szerint komplex folyamatok állnak a psoriasis pathogenesisének hátterében. Feltételezhetőleg első lépésként valamely ismeretlen antigénnel szemben a veleszületett immunrendszer túlzott válaszreakcióval lép fel. A megváltozott citokin és kemokin egyensúly a T sejtek (elsősorban 1-es típusú) lokális felszaporodásával, aktiválódásával jár, mely tovább fokozza a lokális citokin termelést (elsődleges szerepet tulajdonítanak a tumornekrózis faktor  $\alpha$ -nak). A megváltozott citokin környezetre a genetikailag érintett psoriasisos keratinocyták fokozott proliferációval és kóros differenciációval válaszolnak (2). A biológiai terápiák két csoportra oszthatók: a tumornekrózis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gátlókra (etanercept, infliximab és adalimumab) és a T sejteket, illetve az antigén prezentáló sejteket befolyásoló szerekre (efalizumab, alefacept). A TNF- $\alpha$  funkció gátlása igen hatékonyan bizonyult a krónikus plaque psoriasis, psoriasis pustulosa és arthritis psoriatica kezelésében (7-9). A biológiai terápiák másik csoportja a T sejtek aktivációját, illetve bőrbe történő migrációját gátolja; alkalmazásuk az arthritis psoriaticára nem terjed ki.

Psoriasis kezelésére Magyarországon is törzskönyvezett biológiai szerek az infliximab (Remicade<sup>TM</sup>), az etanercept (Enbrel<sup>TM</sup>) és az efalizumab (Raptiva<sup>TM</sup>) (10).

A TNF- $\alpha$  gátlók közé tartozik az infliximab (Remicade<sup>TM</sup>), egy kiméra IgG1 típusú monoklonális antitest, mely nagy affinitással, aviditással és specificitással kötődik a TNF- $\alpha$ -hoz, stabil komplexet képezve a szolubilis trimer, monomer és transzmembrán formákkal is. 25% egér és 75% humán egységet tartalmaz. Az etanercept (Enbrel<sup>TM</sup>), egy humán, szolubilis, fúziós protein, mely a humán TNF- $\alpha$  receptor extracelluláris ligandkötő p75 monomerjének két láncából és az ehhez kötött humán IgG1 molekula Fc doménjéből áll. Szintén képes a TNF- $\alpha$  szolubilis és membránhoz kötött formáit magas specificitással és affinitással kötni, de az infliximabbal szemben kevésbé stabil komplexet képez a membránhoz kötött és monomer TNF- $\alpha$ -val (11). Az adalimumab (Humira<sup>TM</sup>), egy 100%-ban humán, IgG1 típusú monoklonális TNF- $\alpha$  antitest, mely a TNF- $\alpha$  inaktivációjához vezet.

A psoriasisban szerepet játszó immunsejtek aktivációját és migrációját befolyásoló lehetőségek közé tartozik az efalizumab (Raptiva<sup>TM</sup>), egy humanizált monoklonális IgG1 típusú antitest, mely a T sejt leukocita funkció asszociált antigén-1 (LFA-1) CD11a alegységéhez kötődik. Az LFA-1 és az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) kapcsolódásának gátlásával, blokkolásával, az efalizumab a psoriasis pathogenesisének több lépcsőjét gátolja: a T sejt és az antigén prezentáló sejttel történő kapcsolódását és aktivációját, a T-sejt bőrbe történő endothelen keresztüli migrációt és a keratinocitákhoz történő adhéziót is. Az alefacept (Amevive<sup>TM</sup>) rekombináns protein, mely az aktivált limfociták CD2 molekulájához kapcsolódva blokkolja ezen sejtek aktivitását és apoptózis révén eliminálja ezen memória-effektor T sejteket. A LFA-3 protein és humán IgG1 Fc doménjéből áll (1. táblázat).

TNF- $\alpha$ gátlók	T limfocitákra hatók
etanercept-Enbrel	efalizumab-Raptiva
infliximab-Remicade	alefacept-Amevive
adalimumab-Humira	

### 1. táblázat

Biológiai terápiák psoriasis vulgarisban.  
A Magyarországon psoriasis bőrtüneteinek kezelésére törzskönyvezett készítmények dőlt betűvel szedve

A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumának Bőr- és Nemikórtani Klinikáján 2005 decembere óta psoriasisban alkalmazott biológiai terápiákkal szerzett tapasztalatainkat dolgoztuk fel jelen cikkünkben.

## Anyag és módszer

A Debreceni Egyetem OEC Bőr- és Nemikórtani Klinikán 2005 decembere óta biológiai terápiában részesült psoriasisos betegek adatait és kezelésük eredményeit dolgoztuk fel. Összesen 13 beteg kapott biológiai terápiát. A nő:férfi arány 8:5 volt. A betegek átlagéletkora 45,7 $\pm$ 11,6 év, míg a psoriasis átlagos fennállási ideje 21,5 $\pm$ 11,3 év volt. A kezdeti Psoriasis Area and Severity Index (PASI) érték 25,6 $\pm$ 7,5 volt. A kezdeti dermatology quality of life (DLQI) 23,5 $\pm$ 6,4 volt. Társuló arthropátiát 6 betegünkönél diagnosztizáltak. A 13 beteg közül 10-en részesültek folyamatosan egyféle biológiai terápiában a vizsgált időszak alatt, míg három betegnél az elsődlegesen alkalmazott gyógyszer hatástalansága miatt egy másik biológiai gyógyszer beállítása történt. Emiatt 16 kezelés eredményeit tudtuk összehasonlítani.

Azon betegeink, akik a biológiai terápia indítását közvetlenül megelőzően methotrexat (MTX) kezelésben részesültek a biológiai terápia indításától számítva néhány héten belül leépítettük a methotrexat kezelést.

A psoriasis súlyosságát a nemzetközileg elfogadott PASI segítségével határoztuk meg, míg a psoriasis életminőséget befolyásoló hatását a Dermatology Life Quality Index (DLQI) alkalmazásával vizsgáltuk. A PASI score számításához a testfelszín négy részre osztva (fej és nyak, felső végtagok, törzs, alsó végtagok) vizsgáljuk a bőrtünetek súlyosságát (bőrpír, hámlás, induráció) tünetenként 0-4 pontig osztályozva. Az egy régióon belül kapott pontszámokat összeadjuk, majd megszorozzuk az adott régióra jellemző tüneti kiterjedtséggel (1-6 pont), az így kapott értékeket tovább szorozzuk az adott régió testfelszínhez viszonyított arányával. Az értékhatarok 0 (nincs tünet) és 72 pont (legsúlyosabb forma) között változnak. A terápia hatékonyságának megítélésére a PASI 50 és 75 értékének vizsgálata általánosan elterjedt, melyek a kiindulási értékhez képesti 50 illetve 75%-os pontszámcsökkenést jelentik (12-13).

A DLQ index 10 kérdés feltevésével becsüli a psoriasis napi aktivitásra, szórakozásra, munkahelyre vagy iskolára, személyes kapcsolatokra gyakorolt hatását, továbbá számításba veszi, hogy a rendszeres helyi kezelés és a tünetek milyen fokban befolyásolják a beteg életminőségét. Minden kérdésre 0-3 pont adható, a maximális pontszám a 30, ami legsúlyosabb életminőség romlást jelenti (12-15).

A Remicade terápia indítása előtt minden betegünkönél rutin vérévétel (We, vérkép, ionok, AST, vese- és májfunkció, lipidek), vizeletvizsgálat, autoantitest (ANA, a-DNS) szűrés, HBV-, HCV szűrés, tuberculosis kizárása céljából mellkas rgt., PPD, tüdőgyógyászati vizsgálat, emellett kardiológiai kivizsgálás, hasi UH és terhelési teszt elvégzése történt. A terápia adása alatt a harmadik hónapban, majd hathavonta rendszeresen rutin labor és vizelet vizsgálatot, félévente antitestszűrést és ismételt kardiológiai-, tüdőgyógyászati kivizsgálást végeztünk.

A Raptiva terápia indítása előtt rutin laborok (vérkép, ionok, vese-májfunkció, ALP és vizelet), HBV-, HCV szűrés, mellkas rgt. és terhelési teszt elvégzése történt. A terápia adása alatt három hónapi havonta, majd háromhavonta vérkép ellenőrzést (throm-

bocitaszám!) és harmadik hónapban majd ezt követően félévente vese és májfunkció, ionok, ALP és vizelet kontroll vizsgálatokat végeztünk.

Az adagolás és alkalmazás módja a Raptiva esetében: 0,7 mg/tskg egyszeri kezdő dózis után hetente egyszer 1,0 mg/tskg adandó subcutan (az egyszeri adag nem haladhatja meg a 200 mg-ot), melyet a beteg saját magának ad be. A Remicade adagolása és alkalmazás módja: a 0, 2., 6. héten, majd innentől 8 hetente 5 mg/tskg adagban intravénás infúzióban, két óra alatt, járóbeteg ellátás keretében intézetben. A kezdeti kezelés időtartama 12 hét, a kezelést csak azoknál a betegeknél folytattuk, akik reagáltak a terápiára, azaz 50%-os vagy magasabb PASI score javulást mutattak a kezdeti értékhez képest és legalább 5 pontos javulás jelentkezett a DLQI értékben a kezelés indítását követő 12. hétre (12,14-15).

## Eredmények

Megvizsgáltuk a betegeinknél alkalmazott korábbi kezeléseket és ezek felfüggesztésének okait is (2. táblázat). Összes betegünk részesült korábban lokális terápiában, azonban a későbbiekben mindannyiuknál hatástalanságot tapasztaltunk. 10 betegnél alkalmaztunk korábban 311nm-es UVB-t, ill. 9 betegnél PUVA kezelést. Ismételt alkalmazásuk után hatástalanságot figyeltünk meg minden UVB kezelésben részesülő betegünkönél, míg a PUVA kezelést 8 esetben hatástalanság és 1 esetben mellékhatások kialakulása miatt függesztettük fel. 11 betegünk részesült Neotigason kezelésben, 6 esetben hatástalanság, 5 esetben mellékhatás miatt termináltuk a kezelést. Szintén 11 beteg szedett korábban methotrexatot, 8 esetben hatástalanság, 2 esetben mellékhatás és 1 esetben a maximális kumulatív dózis elérése miatt függesztettük fel a kezelést. 9 betegnél alkalmaztunk előzőleg Sandimmun Neoral terápiát, melyet 2 esetben hatástalanság, 1 esetben mellékhatások jelentkezése és 6 esetben a maximális kumulatív dózis elérése miatt állítottuk le.

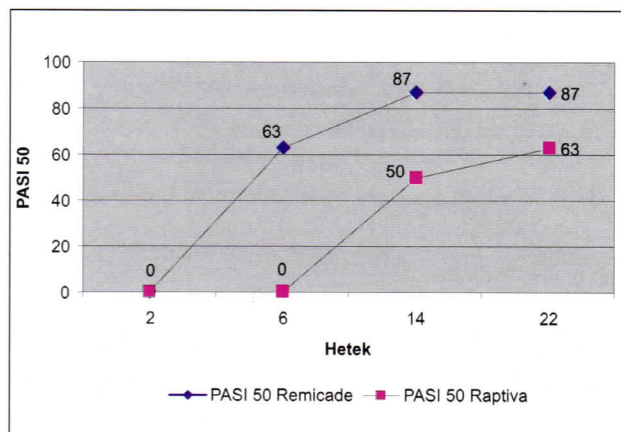
	Beteg	Hatástalanná válás	Mellékhatás	Max. dózis
Lokális terápia	13/13	13/13	–	–
311nm UVB	10/13	10/10	–	–
PUVA	9/13	8/9	1/9	–
Neotigason	11/13	6/11	5/11	–
MTX	11/13	8/11	2/11	1/11
Sandimmun Neoral	9/13	2/9	1/9	6/9

2. táblázat

Korábbi kezelések és felfüggesztésük okai

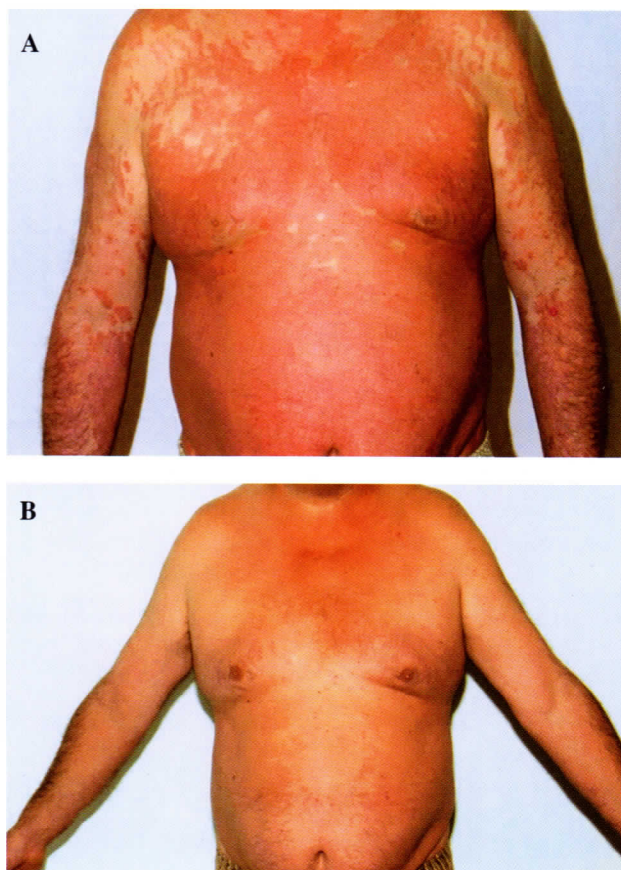
A Remicaddal kezelt 8 beteg közül 7 betegnél bizonyult hatékonynak a választott kezelés és 1 betegnél ineffektivitás miatt függesztettük fel a terápiát, majd ezt követően konvencionális gyógyszeres kezelésben részesült. A Raptiva kezelésben részesülő 8 beteg közül 3-nál ineffektivitás miatt fejeztük be a gyógyszer adását. A Remicade csoportban a kiindulási PASI érték  $22,5 \pm 5,3$  volt, mely a kezelés 22. hetére a kezelésre reagáló 7 beteg esetében  $2 \pm 2,1$ -re csökkent. A Raptiva csoportban a kiindulási PASI érték  $31 \pm 7,8$  volt, mely a kezelés 20. hetére  $5,8 \pm 4,7$ -re csökkent a kezelésre reagáló betegek körében.

Remicade terápiában részesülő betegeink követése során a 0 és 14. hét között a PASI 50-et elérő betegek aránya fokozatosan emelkedett, elérve a 87%-ot, azonban ez a 22. hétre további növekedést nem mutatott. Ezzel szemben a Raptivával kezelt betegeink a kezelés 6. hetéig nem mutattak javulást, a 14. hétre a betegek fele érte el a PASI 50 értéket, innentől a 22. hétig további javulás figyelhető meg, elérve így a 63%-ot (1-2. ábra).



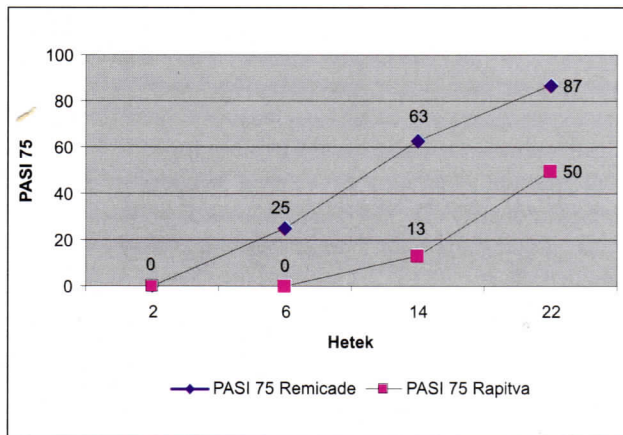
1. ábra

PASI 50 változása Remicade és Raptiva kezelés során



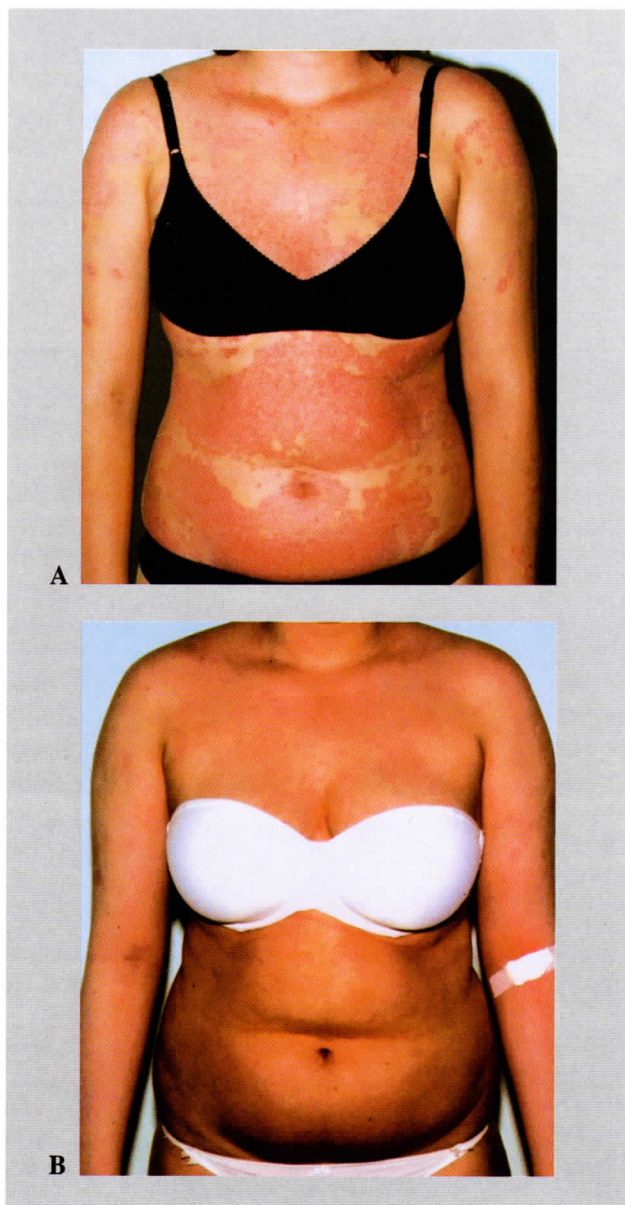
2. ábra

Raptiva kezelésben részesülő betegünk a kezelés előtt (A) és a kezelés 22. hetében (B)



3. ábra

PASI 75 változása Remicade és Raptiva kezelés során

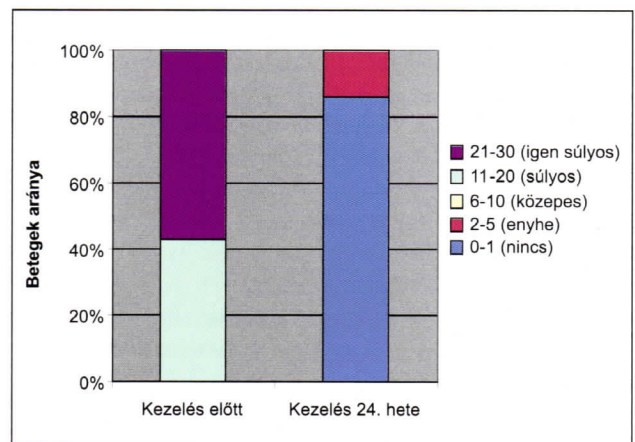


4. ábra

Remicade kezelésben részesülő betegünk a kezelés előtt (A) és a kezelés 22. hetében (B)

A PASI 75-öt elérő betegek aránya Remicade kezelés során a 2. és a 22. hét között folyamatos emelkedést mutatott, a követési időszak végére a betegek 87%-a érte el a vizsgált értéket. A Raptiva kezelésben részesülő PASI 75-öt elérő betegek aránya lassabban kezdett emelkedni az utánkövetés során, a 22. hétre is csak a betegek 50%-nál becsültünk PASI 75 értéket (3-4. ábra).

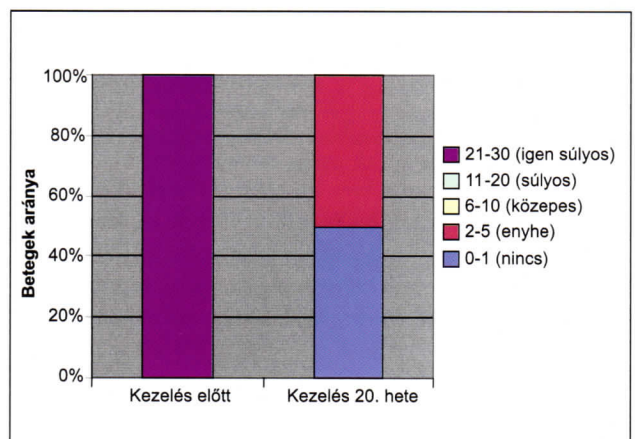
Vizsgáltuk betegeink véleményét a psoriasis életminőséget rontó hatásáról. A Remicade kezelésben részesülő betegek a DLQI felmérés során 60%-ban igen súlyos, míg 40%-ban súlyos életminőség romlásról számoltak be a kezelés megkezdésekor. 24 hét elteltével ismét kitöltötték a kérdőívet, válaszaik alapján a betegek 87%-a szerint betegségük nincs hatással életminőségükre, míg 13%-uk enyhe életminőség romlásról számolt be (5. ábra).



5. ábra

DLQI változása a Remicade kezelésre reagáló betegek körében

A Raptiva kezelésben részesülő betegek 100%-a panaszkodott igen súlyos életminőség romlást a kezelés megkezdése előtt, a kezelés 20. hetében a betegek fele enyhe, míg a másik 50%-uk szerint betegségük nem okozott életminőség romlást (6. ábra).



6. ábra

DLQI változása a Raptiva kezelésre reagáló betegek körében

Vizsgáltuk a kezelések során fellépő mellékhatásokat és eseményeket. A Remicaddal kezelt csoportból egy beteg, a Raptivával kezelt csoportból 3 beteg esett ki ineffektivitás miatt. Laboreltérést egy betegünknel sem tapasztaltunk, infekció a Remicade csoportban egy betegnél alakult ki, akinél scabies fertőzést diagnosztizáltunk. A Raptiva csoportban infekció nem fordult elő. A kardiológiai és tüdőgyógyászati utánkövetés során eltérést nem találtunk a Remicade csoportban.

### Megbeszélés

Az utóbbi évek nemzetközi eredményei alapján a biológiai terápiák ígéretes lehetőségnek bizonyultak a psoriasis kezelésében (10, 18). Jelen vizsgálatunkban a Klinikánkon alkalmazott Raptiva és Remicade kezelések során szerzett tapasztalatainkat összegeztük.

Vizsgálataink során a Remicade kezelésben részesülő betegeink a kezelés 22. hetére 87%-ban érték el a PASI 75 értéket. A SPIRIT (Study of Psoriasis with Infliximab Induction Therapy) vizsgálatban 249 psoriasisos beteg vett részt, melyben az infliximabot a vizsgálatunkban is alkalmazott 5mg/tskg dózisban a betegek 2/5 része kapta. A 10. hétre a betegek 88%-a érte el a PASI 75 értéket. Az EXPRESS (European Infliximab for Psoriasis Efficacy and Safety Study) vizsgálatban részt vett 378 beteg 4/5-e kapott infliximabot szintén 5mg/tskg dózisban, közülük 80,4% érte el a 10. hétre és 82,2% a 24. hétre a PASI 75 értéket (19).

A nagy betegszámú nemzetközi vizsgálatokban a betegek valamivel gyorsabban reagáltak a Remicade kezelésre. Az EXPRESS vizsgálatban a 10. hétre elért PASI 75 érték a kezelés folytatása során közel egy szinten maradt a 24. heti értékekkel, míg saját beteganyagunkban a kezelés 10. és 22. hete között is további lényeges javulást tapasztaltunk (2. ábra). A lassabb klinikai válasz ellenére a javulás mértéke betegeink körében megegyezett a fent említett vizsgálatok mutatóival.

Vizsgálatunkban a Raptiva csoportba tartozó betegek 50%-a érte el a PASI 75 értéket a kezelés 22. hetére. Lebwohl és mtsai által végzett multicentrikus vizsgálat során a PASI 75 értéket a betegek 22%-a érte el a 12. hétre az általunk használttal megegyező 1mg/tskg efalizumab terápiában részesülő csoportban (20). Gordon és mtsai által végzett vizsgálat során a 12. hétre PASI 75 értékében 26,6%-os javulást mutattak ki, mely a 24. hétre 43,8%-ra emelkedett (21). Ezekkel a vizsgálatokkal szemben beteganyagunkban a 14. hétre elért javulás mértéke 13% volt, mely jelentősen elmarad a fenti eredményektől. Azonban a kezelés 22. hetére további javulást tapasztaltunk, betegeink 50%-a érte el a PASI 75 értéket, ami már megfelel az irodalomban közölteknek is.

Biológiai terápiákkal szerzett tapasztalataink alapján a PASI 75 érték követését felhasználva mind a Raptiva mind a Remicade igen hatékony terápiás lehetőségnek bizonyult a hagyományos gyógyszeres kezelésre refrakter psoriasis eseteiben. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan vizsgálatunkban szintén a betegek nagyobb százaléka érte el a PASI 75 értéket, illetve ez a javulás gyorsabban következett be a Remicade csoportban.

Ugyancsak fontos szempont, hogy a Remicade arthritis psoriaticában is törzskönyvezett, így egyértelműen javasolt

az ízületi érintettséggel járó esetekben is. Hosszú távú eredmények még hiányoznak, de a klinikai vizsgálatok során a Raptiva kezelés során a súlyos mellékhatások alacsony incidenciájáról számoltak be (immunmediálta thrombocitopenia néhány esete), illetve a placebóval összehasonlítva nem alakultak ki súlyos fertőzések vagy malignomák (20, 22).

### IRODALOM

1. Schafer T. és mtsai.: Epidemiology of psoriasis: Review and German perspective. *Dermatology* (2006) 4, 327-37.
2. Gyulai R., Kemény L.: A pikkelysömör immunológiája: az alapkutatástól a betegágyig. *Orv Hetil* (2006) 147 (46), 2213-2220.
3. Griffiths C. E. M. és mtsai.: A systematic review of treatment for severe psoriasis. *Health Technol Assess* (2000) 4, 1-125.
4. Kupper T. S.: Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med* (2003) 349, 1987-90.
5. Nickoloff B. J., Nestle F. O.: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* (2004) 113, 1664-75.
6. Sterry W. és mtsai.: Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* (2004) 151, 3-7.
7. Cassano N. és mtsai.: Infliximab monotherapy for refractory psoriasis: preliminary results. *Int J Immunopathol Pharmacol* (2004) 17, 373-80.
8. Patel T. és mtsai.: Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* (2004) 17, 427-31.
9. Chew A. L. és mtsai.: Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol* (2004) 151, 492-6.
10. Kemény L. és mtsai.: A biológiai szerek szerepe a psoriasis gyógykezelésében 9 randomizált, placebokontrollált vizsgálat eredményei alapján. *Orv Hetil* (2006) 147 (21), 981-990.
11. Smith C.H. és mtsai.: British Association of dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* (2005) 153, 486-497
12. Ashcroft D. M. és mtsai.: Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* (1999) 141, 185-191.
13. Finlay A. Y.: Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* (2005) 152, 861-7.
14. Lewis V., Finlay A.Y.: Ten years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc* (2004) 9, 169-80.
15. Hongbo Y. és mtsai.: Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *J Invest Dermatol* (2005) 125, 659-664.
16. Feldman S. R. és mtsai.: Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo controlled trial. *J Invest Dermatol* (2005) 152, 954-60.
17. Gottlieb és mtsai.: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* (2004) 51, 534-42.
18. Saini R., Tutrone W. D., Weinberg J. M.: Advances in therapy for psoriasis: An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, alefacept, adalimumab, tazarotene and pimecrolimus. *Curr Pharm Design* (2005) 11, 273-80.
19. Reich K. és mtsai.: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* (2005) 366, 1367-74.
20. Lebwohl M. és mtsai.: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Eng J Med* (2003) 349, 2004-2013.
21. Menter A. és mtsai.: Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* (2005) 141, 31-8.
22. Rott S., Mrowietz U.: Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies. *Br J Dermatol* (2005) 330, 716-20.

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)*

## A FOTODERMATOLÓGIA 15 ÉVE 15 YEARS OF PHOTODERMATOLOGY IN DEBRECEN

HORKAY IRÉN DR., EMRI GABRIELLA DR., SIMICS ENIKŐ DR., VARGA VIKTÓRIA DR.,  
REME NYIK ÉVA DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A közlemény áttekinti a fotodermatológiai klinikai, oktatási és tudományos munkát a debreceni Bőrklínikán az elmúlt 15 évben.*

### SUMMARY

*The paper is a short review of the clinical, educational and research work on photodermatology carried out at the Department of Dermatology, Debrecen over the last 15 years.*

Az utóbbi évtizedekben világszerte, így hazánkban is megszorodtak a napfény okozta bőrbetegségek, a photodermatosisek (PD-k), az akut és a krónikus napfény károsodások („photoageing”), beleértve a cutan malignomákat. Ez részben a bőr természetes és mesterséges UV expozíciójának növekedésével magyarázható, ami életmódbeli szokásoknak/változásoknak, (túlzásba vitt napozás, vízi- és téli sportok, szoláriumok használata, stb.), foglalkozással kapcsolatos fokozott UV-expozíciónak és a légkör védő ózonköpenye globális károsodásának a következménye. Másrészt a lakosság mind gyakrabban kerül kontaktusba fényérzékenyítő tulajdonságú exogén/endogén ágensekkel, többek között a folyamatosan növekvő kemizáció (ipar, mezőgazdaság), valamint újabb fotoszenzibilizáló mellékhatású gyógyszerek forgalomba kerülése következtében.

Az Alföldön érvényesülő intenzív napfény hatás miatt a debreceni Bőrklínikán országos viszonylatban nagy a fotoszenzitív bőrbetegségek és a napfény károsodások száma, ami szükségessé tette, hogy kiemelten foglalkozzunk ezekkel a kórképekkel. Mintegy 40 éve az Intézet egyik meghatározó profilja a fotodermatológia klinikai, oktatási és tudományos szempontból egyaránt, és központja az MDT 1987-ben alakult, ma már több, mint 80 tagot számláló fotodermatológiai szekciójának.

Munkacsoportunk 1992-ben két emberből állt, mára 6 tagúvá bővült, és időközben Ph D hallgatókkal egészült ki. Az elmúlt 15 évben elnyert nemzetközi és hazai grantjaink (3 éves TEMPUS S-JEP, 2 éves NATO kutatási támogatás az Európai Uniótól, 5 OTKA, 3 ETT, stb.), valamint egyéni egy-másfél éves ösztöndíjas tanulmányutak lehetővé tették, hogy ne csak bővítsük a fotodermatológiai profilt, hanem új utakon is elinduljunk, új, modern oktatási módszereket vezethessünk be a graduális és postgraduális képzésben egyaránt és mindehhez legyen megfelelő műszerezettségünk.

### Klinikai munka

Az 1976 óta működő fotodermatológiai szakrendelés a Tiszántúl PD-ben szenvedő betegeit látja el. A diagnosztizált és gondozott anyagot 2007-ig 291 porphyria cutanea tarda (PCT), 23 erythropoeticus protoporphyria (EPP), ~ 400 polymorph fényexanthema (PFE), 32 chronicus actinicus dermatitis (CAD), közel 300 exogén fotoszenzibilizátor kiváltotta dermatosis és néhány ritaritás (például 5 xeroderma pigmentosum, 2 hydroa vacciniiforme, stb.) alkotja. A friss esetek száma a 30 évvel ezelőtinek háromszorosára nőtt. Az igen változatos klinikai képpel rendelkező és különböző patomechanizmusú kórfarmák (idiopathiás PD-k, exogén fotoszenzibilizátorok okozta fotoallergiás és fototoxikus dermatitisek, cutan porphyriák, geno-PD-k, esetenként fotoexacerbált kórképek, 1) incidenciája az elmúlt években némileg megváltozott, a beteganyag új jellegzetességekkel színesedett. Feltűnően megnőtt a gyógyszer- okozta fotoszenzibilizáció gyakorisága, amelyért manapság elsősorban a cardiovascularis szerek, például az amiodaron és a non-steroid gyulladásgátlók tehetők felelőssé, megelőzve a korábban domináló antibiotikumokat (2). Új adatként kiderült az ezredfordulóról származó első hazai felmérésünkből, hogy a kelet-magyarországi lakosság 9%-a szenved PFE-ben (2). A 90-es évektől kezdve egyre gyakrabban diagnosztizáltunk fényérzékenységgel és polyszenzibilizációval egyaránt kísért chronicus actinicus dermatitis eseteket (3). A PCT-s beteganyagban a II. Belklinika hepatológiai szakrendelésével kollaborációban mint újabban felismert provokáló tényezőt extrém nagy HCV fertőzöttséget észleltünk és közöltünk - a hazai irodalomban elsőként - annak minden következményével (4, 5, 6). Ritka társulásként chronicus lymphoid leukaemiában (7), vese-dializált betegen (8) diagnosztizáltunk PCT-t, más esetben differenciáltuk gyógyszer-provokálta pseudoporphyriától (9). Néhány éve irodalmi adatok alapján haemochromatosis

génmutációk mint lehetséges rizikó faktorok után kutattunk (10, 11).

A fotoszenzitív kórképek mind pontosabb *kórismézésére és differenciálására* az elmúlt 15 évben számos új vizsgálatot vezetünk be, kezelésükre és megelőzésükre új fototerápiás eljárásokat honosítottunk meg; az ezekhez szükséges műszerezettségünk, eszköztárunk jelentősen kibővült (12, 13). Az egyes kórképek kiváltásáért felelős UV-akciós spektrum pontos meghatározására a Kossuth Lajos Tudomány Egyetemen és a budapesti Akadémiai Fizikai Kutatóintézetrel közösen solaris simulatort készítettünk (OTKA támogatás), (14, 15), az UVB és UVA érzékenység szelektív megállapítására (MED) és az idiopathiás kórképek provokációs próbájának elvégzésére Multitestert szereztünk be (TEMPUS grant, 16); a 90-es évek közepén ez utóbbival határoztuk meg a klinikai bemérésre küldött új hazai fényvédő készítmények védőfaktorát is (17). A fotoszenzibilizáló vegyületek identifikálására bevezettük a photopatch tesztet, amelyhez egy új, nagy teljesítményű lokális UVA fényforrást alkalmazunk (3); ez utóbbi egyben a lokális (krém)-PUVA kezelésre is használatos, amelynek bevezetésében a fürdő-PUVA terápiával együtt *Szegedi Andreának* van úttörő szerepe (18).

A *terápiás és preventív* célra egyaránt meghonosított új eljárások között 1994 óta, hazánkban elsőként, sikerrel alkalmazzuk a keskeny hullámsávú (narrow band) UVB fototerápiát. A 311 nm-es UV-sugárzást emittáló fénycső garnitúra a dundee-i Bőrclinika és a Philips cég grandiózus ajándéka. A fényforrást főként psoriasisban, atopiás dermatitisben, de egyéb dermatosisokban is (19) kiterjedten használjuk. A hatásosságával foglalkozó komparatív tanulmányunk (20) közlés előtt áll. 10 éve kizárólag a keskeny hullámsávú UVB-fényforrással történik az idiopathiás PD-k, leginkább a PFE, a ritkábban előforduló solaris urticaria és a CAD kora tavaszkonkénti profilaktikus kúrája is.

Néhány éve az SLE betegek additív kezelésére egy UVA1 spektrumot kibocsátó kabin áll rendelkezésre (21).

A korszerű fényforrások jelentősen megnövelték a kezelt betegek számát és kiszélesítették a fototerápia indikációs területét, amelybe az előbbieket mellett mint új kórkép bevonult például a multiplex morphea, az urticaria pigmentosa és disseminált granuloma anulare (22). Jelenleg évente ~ 1 000 beteg fordul meg a fototerápiás ambulancián, akiket többségben a keskeny hullámsávú UVB fényforrással kezelünk (23).

A lakosság fénykárosodásainak prevenciójára a Kossuth Lajos Tudomány Egyetem (KLTE) munkatársaival egyszerű, egyszerűhasználatos személyi UV-dozimétereket fejlesztettünk ki (SUNTEST-család), amelyek mind hazánkban, mind az Egyesült Államokban szabadalmaztatott termékek (I. később) (24, 25, 26).

A klinikum kiegészítéseként kémiai laboratóriumunkban az elmúlt 15 évben is végeztük a 40 éve bevezetett porfirin analízist nemcsak az Intézet, hanem a Bel-, a Neurológiai és a Pszichiatriai klinika betegei számára is. Segítségével diagnosztizáltuk például 1966-ban az első hazai hydroa típusú EPP-eseteket (27), majd később néhány familiaris PCT-t (28), amelyekben a prevenció érde-

kében a családtagok közül kiszűrtük az uroporfirinogén dekarboxiláz (UROD) enzimdefektust hordozókat, 1999-ben pedig egy családi halmozódású különleges hepaticus porphyriát ismertünk fel (29).

Mindezen diagnosztikus vizsgálatok és terápiás eljárások nemcsak a Bőrclinika, hanem a klinikatelep minden rászoruló betege számára is biztosítottak. Az Intézet földszintjén 1997-ben kialakított fotodermatológiai részleg rendelője szolgálja a klinikumot, a fotodiagnosztikát, az UV-fény kezelő a terápiát és a prevenciót. Emellett ideális lehetőséget nyújt az oktatásra és korszerű fényforrásokat biztosít a kutatómunkához is.

### Oktatás

A graduális képzésben 1993 óta minden évben féléves fotodermatológiai alternációt, illetve kurzust indítunk. Ezt 1998-ban probléma orientált oktatási módszerűvé (PBL) alakítottam át, tekintve, hogy a klinikai oktatásban még 1994-ben megszerveztem és azóta is koordinálok a multidiszciplináris PBL alternációt, amelynek bőrgyógyászati alkalmain rendszeresen szerepelnek fényérzékeny betegek. Az elmúlt 15 évben 27 fotodermatológiai témájú diplomamunka készült munkacsoportunk tagjainak irányításával.

A fotodermatológia kezdettől fogva (1994) a DOTE "Epidemiológiai és klinikai epidemiológiai kutatások" c. egyetemi doktori programjának egyik projektje, amelynek jelenleg már két akkreditált témavezetője van (*Horvay Irén, Remenyik Éva*). Az elmúlt 15 évben munkacsoportunkban *Remenyik Éva* (30), *Wikonkál Norbert* és *Emri Gabriella* védte meg Ph D téziseit summa cum laude. Jelenleg 3 doktorandusz dolgozik a programban. Ph D hallgatóknak 1995-ben indítottuk a fotodermatológiával, 2002-ben az UV-fény okozta bőrkárosodásokkal, illetve a photocarcinogenesisissal foglalkozó fél-fél éves kurzust, ez utóbbit *dr. Remenyik Éva* szervezésében. Nagy lendületet adott oktatómunkánknak az 1994-ben elnyert fotodermatológiai témájú TEMPUS S-JEP pályázat, amelyben kontraktorként dolgoztam. A grant 3 éven át nyújtott lehetőséget Debrecen, Budapest, Dundee, Leuven, Leiden és Heidelberg-Mannheim között oktató és hallgató cserére, vendégelőadások tartására, interdiszciplináris fotobiológiai/dermatológiai tanfolyamok szervezésére Magyarországon és külföldön, értékes, modern oktatási anyagok, műszerek beszerzésére. A grant segítségével 1997 májusában Debrecenben egyhetes angol nyelvű intenzív tanfolyamot rendeztünk meg nemcsak magyar, hanem külföldi Ph D hallgatók részére is. A hazai szakemberek és prominens európai fotodermatológusok által tartott előadások teljes anyagát "Photodermatology – photobiology" (31) címen kiadvány formájában jelentettük meg. Majd 1999-ben hazai bőrgyógyászoknak tartottunk egyhetes intenzív posztgraduális tanfolyamot hasonló programmal. 2004-ben az EADV budapesti Spring szimpóziumán, 2005-ben a 8. ESPD kongresszuson szerveztünk fotodermatológiai szekciót, 2006-ban pedig a szintén Budapesten rendezett interdiszciplináris továbbképző fórumon vettünk részt fotodermatológiai előadásokkal.



## Tudományos munka

Az elmúlt 15 évben a kutatómunkát a PD-k patomechanizmusának tanulmányozása mellett kiterjesztettük a photocarcinogenesisre is, és a korábbi sejtbiológiai, biokémiai és immunológiai vizsgálatokat, módszereket molekuláris biológiai és genetikai profillal bővítettük ki. Ehhez jelentős segítséget nyújtottak a már említett sikeres pályázatok, kollaborációk és a tartós külföldi ösztöndíjas tanulmányutak. A legfontosabb projektek és eredményeink röviden, a teljesség igénye nélkül a következőkben foglalhatók össze:

### 1. Az UV-DNS károsodás és reparáció (NER) vizsgálata

Korábbi kutatásaink folytatását jelentik *Emri Gabriella* experimentális vizsgálatait, amelyek ugyanakkor kötődnek a photocarcinogenesishez is. TEMPUS grantunk révén egy évig ösztöndíjasként dolgozott a leideni Bőrklínika fotobiológiai laboratóriumában, ahol elsajátította a keratinocita-melanocita ko-kultúra metodikáját. Segítségével különböző típusú sejtenyészetekben flow citometriás módszerrel tanulmányozta a micronucleus képződést, amelyből az UVB és UVA spektrum okozta dózis-függő DNS-károsodásra következtetett (32, 33). Hazatérve comet assay-vel folytatta vizsgálatait HaCaT sejteken. Az eredmények arra utalnak, hogy a fototerápiában alkalmazott különböző UV-spektrumok (keskeny hullámú UVB, UVA), illetve az ezeket felhasználó különböző foto(kemo)terápiás eljárások eltérő módon okoznak DNS-károsodásokat. Ily módon ezek az experimentális adatok hozzájárulnak a különböző kezelési módok hatásmechanizmusának jobb megértéséhez, de egyben közvetett információkkal is szolgálnak a kezelt kórképek, például az idiopathiás PD-k patomechanizmusára vonatkozóan is (34). Eredményeit 2004-ben foglalta össze summa cum laude megvédett Ph D téziseiben (35).

Experimentális vizsgálatokból ismert, hogy az UV-fény okozta DNS károsodás és a NER szoros kapcsolatban áll az apoptosissal, amelynek egyik első és meghatározó jellegű morfológiai jele az ún. sunburn sejt (SBC) képződés az epidermisben (36). Ezért az elmúlt 15 évben kutatómunkánkban meghatározó helyet kapott az

### 2. UV irradiáció indukálta SBC képződés/apoptosis tanulmányozása

*Wikonkál Norbert* 1992-ben a DOTE Biokémiai Intézetében humán keratinocitákat tenyésztve az irodalomban elsőként tanulmányozta sejt kultúrában ezen sejteket és megállapította képződésük idő- és dózis-függőségét (37). A következő évben a Bőrklínikán is meghonosított keratinocita tenyésztésben az apoptosis hátterében álló biokémiai folyamatok közül meghatározta a transzglutamináz (TG) expressziót és aktivitást (38, 39). Ezzel párhuzamosan a verejtékben elsőként sikerült detektálni extracelluláris megjelenésű TG aktivitást. Majd a Yale egyetemen knock-out egereken folytatott vizsgálatsorozatban az E2F-1 transzkripció faktorának az SBC képződésben újabb adatokat szolgáltatott a faktornak az apoptosiban játszott szerepéhez (40).

Egy másik, szintén a Biokémiai Intézettel közös projektünkben *Remenyik Éva* az apoptosist mint a keratinociták differenciálódásának speciális formáját vizsgálta. A kóros hámsejt proliferációval jellemezhető psoriasisos bőrlézióban immunperoxidáz módszerrel fokozott szöveti transzglutamináz expressziót, TUNEL módszerrel fokozott DNS fragmentációt tudott kimutatni, ami valószínűsíti, hogy a kórkép patomechanizmusában szerepe lehet az apoptosis folyamatának is (41). A további hisztológiai és molekuláris biológiai vizsgálatokhoz kiváló modellt szolgáltatott és nyújt a jövőben is az a három-dimenziós bőrekvivalens modell, amelyet egyéves tanulmányútján a texasi egyetem bőrgyógyászati laboratóriumában dolgozott ki (42, 43). Majd a Yale egyetemen DNS károsodások vagy egyéb szignál mechanizmusok lehetséges szerepét tanulmányozta az SBC képződésben. NER deficiens knock out egerekben végzett experimentális in vivo vizsgálatait alapján a kutatócsoport megállapította, hogy az UVB-hatásra kialakult keratinocita apoptosiban 86-90%-ban az aktívan átíródó DNS szakaszokról származó kijavítható fototermekek a felelősek (44).

A mannheimi Bőrklínikával 1994-től folyó kollaborációban *Simics Enikő* a pentoxifyllin hatását tanulmányozta az SBC képződésre egy új, supravitalis emberi bőrmodellben. A gyógyszer feltehetően antioxidánsként, valamint a TNF-alfára kifejtett gátló effektusa révén csökkenti az UVB irradiáció indukálta SBC képződést (45, 46). Majd DAAD ösztöndíjas tanulmányútján állatkísérletekben apoptotikus proto-onkogéneket és sejtproliferációs markereket vizsgált immunhisztokémiai módszerekkel. Munkacsoportunk egy másik projektjében az urokánsav fotoimmunológiai szerepével, fotoizomerizációja akciós spektrumának meghatározásával foglalkozott a dundee-i Bőrklínika Photobiology unit-jában (47). Mindezen vizsgálatok eredménye része lesz készülő Ph D téziseinek.

### 3. Photocarcinogenesis

Tudományos munkánknak ez a területe szintén szoros kapcsolatban áll az apoptosissal. Jól ismert, hogy az UV-sugárzás carcinogen hatása többek között direkt DNS-károsodáson (timin-dimerek képződése) keresztül valósul meg, amihez indirekt sejthatások (reaktív oxigén-termékek, onkogének, stb.) társulnak. Az egyik védekező mechanizmus ilyenkor is az apoptosis, amelynek egyik kulcseleme a p53 tumor-szuppresszor gén. Mutációit számos emberi malignus daganat esetében mint a tumor kialakulásában résztvevő faktort véleményezték. Az utrechti Bőrklínika fotodermatológiai laboratóriumával kollaborációban *Wikonkál Norbert* egyéves világbanki ösztöndíjas tanulmányútján non-melanoma bőrrákokban tanulmányozta a p53 tumor szuppresszor gén fehérje-szintű expresszióját és ennek összefüggését az apoptosissal és más, azt reguláló (pl. bcl-2) faktoral, valamint a p53 mutációk meglétét különböző populációk tumoraiban (48, 49). A vizsgálatokat 3 éves ösztöndíjas tanulmányútján a Yale egyetemen folytatta, ahol non-melanoma bőrrákokban a p53-nak az apoptosira és a sejtciklusra kifejtett hatásaival foglalkozott. Továbbá atípusos basaliomás beteg-

anyagban eddig ismeretlen polimorfizmust fedezett fel a PTCH gén 22-es exonjában (50), amelynek valószínűleg oki szerepe van e tumorok patogenezisében, és feltehetően alkalmas lehet szűrővizsgálatra is a betegség kialakulása előtt. Kutatómunkája eredményeit 2000-ben *summa cum laude* megvédett doktori téziseiben összegezte (51).

E témakörben végzett experimentális kutatómunkát *Emri Gabriella* is egyéves DAAD ösztöndíjasként a mannheimi Bőrkinikán, ahol elsősorban környezeti faktorok co-carcinogén hatását tanulmányozta. A formaldehid mint irritatív és/vagy allergiás kontakt dermatitist, illetve fotoszenzitivitást kiváltó környezetszennyező ágens szerepét vizsgálva humán hámsejt- és fibroblast-kultúrákban megállapította, hogy a vegyület a környezetünkben előforduló koncentrációban is növeli a micronucleusok számát, késlelteti a NER-t, ily módon hozzájárul az UV-indukált carcinogenesishez (52).

Az experimentális kutatómunkát az elmúlt években klinikai és epidemiológiai vizsgálatokkal is kiegészítettük. Egy olyan komplex laboratóriumi tesztpanel alakítottunk ki *in vivo* és *in vitro* vizsgálatokból, amely egy szűkebb populáció mintáit felhasználva alkalmas szélesebb körű biokémiai fenotípus meghatározásra, azaz alkalmas az egyéni tumor-rizikó meghatározására. A szöveti, sejt, molekuláris és genetikai eltérésekben jelentkező különbözőségeket felmérve a klinikailag fokozott kockázatot sejtető populációból kiszűrhetjük a magas rizikójú egyéneket, akik számára fokozott prevenciót javasolunk és valósítunk meg. A távlati cél megvalósításához első lépésként megtörtént 6 év (1998-2004) anyagában a non melanoma bőrdaganatban szenvedő és műtéti kezelésben részesült betegek retrospektív vizsgálata (fotodermatológiai anamnézis, részletes klinikai/hisztológiai vizsgálat), adatainak feldolgozása és elemzése az általunk kifejlesztett „Fotoderma” internetes alapú adatbázis segítségével (53, 54). A multiplex tumoros betegek random csoportjában kérdőív felmérés segítségével tanulmányoztuk az UV terhelést, az esetleges co-carcinogének jelenlétét. A genetikai fogékonyság, polimorfizmus későbbi vizsgálatához a betegek belegegyezésével DNS mintát gyűjtöttünk.

Emellett az előbbi adatbázis és kérdőív segítségével felmértük az UV-fény (napozás, szolárium) terhelést, napozási szokásokat, fényvédők használatát random „egészséges” populációban (300 személy) is. Az eredmények mindkét esetben arra hívták fel a figyelmet, hogy a magyar lakosság fokozott kockázatnak van kitéve és rendszeresebb felvilágosítást igényel elsősorban a bőrtumorok intenzívebb prevenciója érdekében.

A napfény okozta bőrkárosodások és malignus bőrdaganatok megelőzését célozta a KLTE munkatársai által a 90-es években kifejlesztett, már említett UVB-érzékeny kémiai doziméter-család is, „SUNTEST” néven. Densitometriai és egyéb fizikokémiai mérések alapján spektrális érzékenysége közel azonosnak bizonyult az UVB erythema hatásfüggvényével (55). A környezetbarát személyi dózismérők klinikai vizsgálatát Intézetünkben végeztük, a tesztsíkok elszíneződése közti párhuzam alapján kiválasztva a bőrtípusoknak megfelelően biztonságos, derma-

titis solarist nem okozó napozási időtartamokat. A SUNTEST-termékeket személyi célok mellett (a leégés megelőzése) experimentális kémiai UV-dózis mérésre is alkalmasnak találtuk sejtenyészetek (keratinocita, fibroblast) UV-irradiációjakor (38).

#### 4. Patogenetikai és genetikai vizsgálatok cutan porphyriákban

Az évek óta prosperáló hazai és az újabban kialakult nemzetközi kooperációk lehetővé tették, hogy tovább bővítsük ismereteinket cutan porphyriákban, amelyek kialakulása jól példázza az örökletes és a környezeti faktorok együttes jelentőségét.

Tudományos munkánk e területen a 90-es évek közepétől kétéves bilaterális NATO grantunk révén genetikai kutatásokkal egészült ki. Országos viszonylatban nagy számú EPP-s anyagunk egyik betegében és családjában *Remenyik Éva* a glasgowi Genetikai Intézetben egy addig még nem ismert mutációt identifikált a ferrokataláz enzim génjében (56, 57). A további vizsgálatok a Bőrkinika TEMPUS grantból felszerelt genetikai laboratóriumában folytatódtak és az I. Belklinikával kollaborációban enzimaktivitás vizsgálatokkal egészültek ki. Majd a fotodermatológiai szakrendelésen gondozott 23 betegünk (58) és családtagjaik közül *Varga Viktória* (korábban Ph D hallgató) 2006 végéig 10 beteg DNS mintáiban térképezte fel az öröklött enzimdefektus hátterében álló lehetséges génmutációkat (59). Az eredmények Ph D téziseinek adják majd az anyagát.

A Magyarországon leggyakoribb cutan porphyria, a PCT patogenezisének vizsgálata során az ezredforduló táján 29 gondozott betegünkkel bekapcsolódtunk egy multicentrikus hazai tanulmányba, amely a HCV vírus és a hereditár haemochromatosis gén (HFE) mutációk szerepét, mint provokáló tényezőket mérte fel (60). Az eredmények amellet szoltak, hogy ezek nagy valószínűséggel független rizikófaktorok. Ugyanakkor a HFE mutációk esetenkénti előfordulása PCT-ben utal a két kórkép között lehetséges genetikai összefüggésekre.

Genetikai vizsgálatokra a barcelonai Bőrgyógyászati klinikával (*Prof. M. Lecha*) néhány éve kialakult együttműködés révén nyílt lehetőségünk. 1999-ben egy rendkívül ritka, gyermekkorban manifesztálódó familiaris PCT esetet diagnosztizáltunk (29), amelyben a részletes porfirin analízis és az uroporfirinogén dekarboxiláz (UROD) enzim aktivitásának mérése a szegedi Bőrkinikán történt (*Dr. Kószó F.*). A kórlefolyás és a laboratóriumi vizsgálatok alapján az eredeti diagnózist az igen ritka hepatoerythropoeticus porphyriára módosítottuk.

A részletes genetikai vizsgálat a barcelonai kooperációban valósult meg és egy ritka compound heterozigóta mutációt mutatott ki a probandok UROD génjén. A *J. Exp. Clin. Dermatol.*-ba benyújtott publikációban (61) rámutattunk arra is, hogy a PCT egzakt diagnózisának felállításához esetenként szükséges lehet a DNS szekvenálás, a molekuláris genetikai vizsgálat is. Az ez évben elnyert spanyol-magyar kormányközi kutatási pályázatunk új lehetőséget nyújt a genetikai vizsgálatok folytatásához.

Az előbbi fő kutatási területekhez szorosan nem kapcsolódó további projektjeink egyike a vitiligo. E fény által is progrediáló kórképben Kósa Ágnes a 90-es évek közepén családvizsgálatokat folytatott, tanulmányozta az autoimmunitás szerepét a patogenezisben és új terápiás eljárásokat próbált ki (62). A vizsgálatok folytatása, az I. Belklinikával kollaborációban közeli terveink között szerepel.

Klinikai és tudományos munkánk eredményeiről az elmúlt 15 évben hazai rendezvényeken közel 100, nemzetközi kongresszusokon 42 előadást tartottunk és 24 angol nyelvű posztert mutattunk be, magyar nyelven 38, nemzetközi folyóiratban 40 publikációban, 5 angol nyelvű (24, 63, 64, 65, 66), 1 magyar nyelvű könyvrészletben (67) és egy angol nyelvű kiadványban (31) adtunk számot. Ez évben várható a Medicina Kiadóban a többszáz oldalas „Klinikai fotodermatológia” (2) című monográfia megjelenése, amelyben a szakirodalom áttekintése mellett összefoglaltam a hazai tapasztalatokat is.

Az elmúlt másfél évtizedben munkacsoportunk korábban kialakult gyümölcsöző nemzetközi kapcsolatai Európa vezető fotodermatológiai centrumaival (London, Dundee, Leuven, Heidelberg-Mannheim, Leiden, Barcelona) tovább erősödtek, közös projektekben, tanulmányutakban realizálódtak. Az együttműködés a klinikumban, az oktatásban és a tudományos kutatómunkában egyaránt mindnyájunk számára hasznos tapasztalatokat, értékes eredményeket hozott. 1998-ban a debreceni munkacsoport néhány magyar kollégával együtt belépett az EADV előző évben megalakult fotodermatológiai társaságába (ESPD), amelynek ülésin rendszeresen látok el elnöki tisztet, tartunk előadásokat. 2006 őszén kapcsolódtunk be - felkérésre - az MDT fotodermatológiai szekciójának több tagjával együtt a Tudományos Akadémia által most szerveződő bizottság munkájába, amely különböző szakterületeket koordinálva a napsugárzás adverz hatásaival foglalkozik. A dundee-i Photobiology Unit felkérésére munkacsoportunk is részt vesz a rövidesen induló European Multicentre Photopatch Test Study-ban, amelynek célja standardizált teszt-anyagok összeállítása, vizsgálata és bevezetése Európában.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy továbbra is sok megvalósításra váró feladat áll előttünk klinikai, oktatási és tudományos téren egyaránt, amelyeknek munkacsoportunk igyekszik a jövőben is eleget tenni.

## IRODALOM

1. Yashar S. S., Lim H.W.: Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol. Ther.* (2003) 16, 1-7.
2. Horkay I.: Klinikai fotodermatológia. Monográfia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007. (nyomdában).
3. Simics E., Horkay I.: Chronic actinic dermatitis. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 35-39.
4. Horkay I.: Cutaneous porphyria. *Perspectives. Nouv. Dermatol.* (1999) 18, 434-439.
5. Emri G., Tornai I., Pósnai E. et al.: Porphyria cutanea tarda és hepatitis C-vírus. *Orv. Hetil.* (2001) 14, 2635-2639.
6. Varga V., Remenyik É., Emri G. et al.: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C vírus infekció és polymyositis együttes előfordulása. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2001) 77, 119-122.

7. Remenyik E., Ujj G., Kiss A. et al.: Porphyria cutanea tarda and chronic lymphoid leukemia. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 180-182.
8. Emri G., Csák J., Kószó F. et al.: Porphyria cutanea tarda in end-stage renal disease. *Dermatology* (közlés alatt)
9. Kósa Á., Mátyus J., Horkay I.: Pseudoporphyria. *Orv. Hetil.* (1994) 135, 25-27.
10. Horkay I.: Cutan porphyriák. *Magy. Alapell. Arch.* (2000) 3, 123-127.
11. Horkay I., Emri G., Varga V. et al.: A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2004) 80, 113-116.
12. Szabó L. D., Bakos J., Horkay I. et al.: Ultraviolet Radiation and Skin Disorders in Hungary. *SPIE* (1994) 2134B, 64-74.
13. Horkay I.: A fotodermatológia 50 éve. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 13-17.
14. Horkay I., Ferenczi S., Patkó J. et al.: Solar simulator in photodermatology. *CIE Proceedings 22nd Session, Melbourne* (1991). Vol.1, 7-8.
15. Simics E., Fülöp I., Horkay I.: A solaris simulator jelentősége bőrbetegségekben. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1997) 73, 57-61.
16. Horkay I., Simics E., Kósa Á.: Diagnostic phototesting in dermatology. *Acta Derm. Vener. Alp. Pann. Adr.* (1996) 5, 67-68.
17. Horkay I.: Fényvédelem, fényvédők (referátum). *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 83-85.
18. Szegedi A., Hunyadi J.: Teljes test fóliás fürdő-PUVA kezelés psoriasis vulgarisban. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 73-76.
19. Simics E., Thoma M., Horkay I.: Keskeny hullámsávú (TL-O1) UVB fototerápiával szerzett tapasztalatok psoriasis vulgarisban. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 35-38.
20. Simics E., Szegedi A., Ferguson J., Horkay I.: Comparison of high increment and low increment regimens of narrow-band UVB (TL-O1) phototherapy in the management of psoriasis (közlés alatt)
21. Szegedi A., Simics E., Alexa M., Horkay I. et al.: Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2005) 44, 925-931.
22. Szegedi A., Bégány Á., Hunyadi J.: Successful treatment of generalized granuloma annulare with polyethylene sheet bath PUVA. *Acta Derm. Venereol.* (1999) 79, 84-87.
23. Horkay I.: UVB phototherapy in skin diseases. *Symp. Hung.-Austr. Dermatol., Balatonfüred*, 1996.
24. Horkay I., Bazsa G., Beck M. et al.: Suntest: a chemical UV-B radiation dosimeter. In: „Effects of environmental UV-B radiation on health and ecosystem”. Ed.: H. Bauer, C. Nolan, EUR 15607, (1995), pp.71-72.
25. Horkay I., Wikonkál N., Patkó J. et al.: SUNTEST: a chemical UVB radiation dosimeter. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* (1995) 31, 79-82.
26. Horkay I., Bazsa Gy., Fazekas Zs. et al.: Gelatine-based UV dosimeters. II Internat. workshop: Biol. UV-Dosimetry, Budapest, (1996), pp. 36.
27. Horkay I., Szabó É., Martini E.: Protoporphyrin erythropeoetia. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1967) 43, 259-265.
28. Kósa Á., Horkay I.: Porphyria cutanea tarda familiaris. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 31-34.
29. Horkay I., Emri G., Varga V. et al.: Familial porphyria cutanea tarda in childhood. 8. EADV congr., Genf, 2000. (előadás)
30. Remenyik É.: Genetikailag determinált dermatózisok patomechanizmusa. Ph D értekezés. Debrecen, 1997.
31. „Photodermatology - Photobiology”. Ed.: Horkay I., InterCorp. '97 Kft., Debrecen, 1997.
32. Emri G., Schothorst A. A.: UV-light induced micronucleus formation in fibroblasts and melanocytes. *Derm. Congr., Nijmegen*, 1997. (poszter)
33. Emri G., Wenczl E., Roza L., Horkay I. et al.: Low doses of UVB or UVA induce chromosomal aberrations in cultured human skin cells. *J. Invest. Dermatol.* (2000) 115, 435-440.
34. Emri G., Remenyik E., Horkay I.: DNA damage during photo(chemo)therapy studied by comet assay. *Neoplasma* (1999) 46, suppl., 106-107.
35. Emri G.: UV-irradiációt követő DNS-károsodás és reparáció a bőr sejteiben. In vitro vizsgálatok. Ph D tézisek. Debrecen, 2004.

36. Horkay I.: Ultraibolya fény okozta kóreléttani változások a bőrben. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2005) 81, 95-99.
37. Wikonkál N., Kósa Á., Fésüs L., Horkay I.: An in vitro study on sunburn cell formation of cultured keratinocytes. V. ESP Congr., Marburg, 1993. (poszter)
38. Wikonkál N., Remenyik É., Kósa Á., Fésüs L., Horkay I.: Morphological and biochemical features of sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. Internat. symp. on Ozone-Sun-Cancer, Paris, 1994. (poszter)
39. Wikonkál N.: Sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. IV Eur. Cell Biol. Congr., Prága, 1994. (előadás)
40. Wikonkál N., Remenyik E., Knezevic D. et al.: Inactivating E2-f1 reverts apoptosis resistance and cancer sensitivity in Trp53-deficient mice. *Nat. Cell Biol.* (2003) 5, 655-660.
41. Remenyik É., Thomázy V., Wikonkál N., Horkay I. et al.: Apoptózis és psoriasis. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 3-7.
42. Remenyik É., Davies P. J. A., Duvic M.: Bőr-ekvivalens modell. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 19-24.
43. Remenyik É., Davies PJA, Duvic M.: Fibroblasztok hatása a keratinociták differenciálódására bőr-ekvivalens modellen. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1996) 72, 35-40.
44. Brash D. E., Wikonkál N., Remenyik É. et al.: The DNA Damage Signal for Mdm2 Regulation, Trp53 Induction, and sunburn cell formation in vivo originates from actively transcribed Genes. *J. Invest. Dermatol.* (2001) 117, 1234-1240.
45. Simics E., Mahunka M., Horkay I. et al.: Effect of pentoxifylline on sunburn cell formation in a novel supravital human skin model. *Arbeitsgemeinschaft Derm.Forsch. XII. kongr., Würzburg, 1995.* (poszter)
46. Simics E., Mahunka M., Horkay I. et al.: Effect of pentoxifylline on sunburn cell formation in a novel supravital human skin model. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (2000) 16, 278-280.
47. McLoone P., Simics E., Barton A.K. et al.: An action spectrum for trans- to cis-urocanic acid photoisomerisation in human skin in vivo. *Br. J. Dermatol.* (közlésre elfogadva)
48. Wikonkál N., Vries A., Horkay I. et al.: A negative correlation between bcl-2 and p53 in basal cell carcinoma and an apparent lack of p53 mutations in non-melanoma skin cancer from the Dutch population. *ESDR kongr., Amsterdam, 1996.* (poszter)
49. Wikonkál N., Berg R. J. W., Horkay I. et al.: bcl-2 versus p53 expression and apoptotic rate in human non-melanoma skin cancers. *Arch. Dermatol.* (1997) 133, 599-602.
50. Wikonkál N. M., Brash D. E.: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J. Invest. Dermatol.* (1999) 4, 6-10.
51. Wikonkál N.: A p53 apoptózisra és sejtciklusra gyakorolt hatásainak vizsgálata non-melanoma bőrrákokban. Ph D tézisek. Debrecen, 2000.
52. Emri G., Schaefer D., Horkay I. 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.
53. Remenyik É., Lunacsek R., Herr Gy. et al.: Epidemiológiai vizsgálatok nonmelanoma bőrdaganatokban. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2005) 81, 250.
54. Molnár T., Remenyik É., Hunyadi J.: Klinikai fotók számítógépes kezelése. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2005) 81, 257.
55. Bazsa Gy., Beck M., Horkay I. et al.: SUNTEST, az egyszer használatos UV dózismérő. *Magyar Kém. Lapja* (1995) 50, 108-113.
56. Remenyik É., Lanyon W. G., Paragh Gy., Horkay I. et al.: Erythropoietic protoporphyria: Új mutáció a humán ferrokela-táz génen. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 56-59.
57. Remenyik E., Lanyon W. G., Horkay I. et al.: Erythropoietic protoporphyria: A new mutation responsible for exon skipping in the human ferroxelata-se gene. *J. Invest. Dermatol.* (1998) 111, 540-541.
58. Horkay I., Kósa Á.: Erythropoietic protoporphyria. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1992) 68, 155-161.
59. Varga V., Emri G., Remenyik É., Horkay I. et al.: Genetikai vizsgálatok erythropoietic protoporphyriában. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2006) 82, 269.
60. Nagy Z., Kószó F., Pár A., Emri G., Horkay I. et al.: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Internat.* (2004) 24, 16-20.
61. Remenyik É., Lecha M., Kószó F., Horkay I. et al.: Childhood onset mild cutaneous porphyria with compound heterozygotic mutations in uroporphyrinogen decarboxylase gene. *J. Exp. Clin. Dermatol.* (közlésre elfogadva)
62. Kósa Á., Nagy E.: Thyroid antibodies in vitiligo patients. *Eur. J. Dermatol.* (in press)
63. Horkay I.: Erythropoietic porphyrias. In: "Photodermatology - Photobiology". Ed.: Horkay I., InterCorp. '97 Kft., Debrecen, (1997) pp. 49-61.
64. Remenyik É.: Genetics of erythropoietic protoporphyria. In: "Photodermatology - Photobiology". Ed.: Horkay I., InterCorp. '97 Kft., Debrecen, (1997) pp. 62-66.
65. Remenyik É., Varga Cs., Emri G., Horkay I.: Comet assay to study UV-induced DNA damage. In: *Biologic effects of light 1998.* Ed: Holick M. F., Jung E. G. Kluwer Acad. Publ., Boston/London/Dordrecht. (1998) pp. 41-43.
66. Remenyik É., Emri G., Horkay I.: Free radicals and skin diseases. In: *ROS and Diseases.* Ed.: Goth L., Research Signpost, 2007. (közlésre elfogadva)
67. Horkay I.: Fényérzékenység. In: Oláh Éva (ed.): *Gyermekgyógyászati kézikönyv.* Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2004.

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 Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)*

## A bőrsebészet helye a bőrgyógyászatban. The role of dermatologic surgery in dermatology

JUHÁSZ ISTVÁN DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az Amerikai Bőrsebész Társaság (ASDS) állásfoglalása szerint a bőrsebészet „a bőr, haj, körmök, vénák, nyálkahártyák, és környező szövetek orvosolandó vagy kozmetikailag kifogásolható állapotának diagnózisával és kezelésével foglalkozik. Ide sorolhatók a bőrrákok, vagy az öregedő bőr is. Eszköztárába különféle sebészi, rekonstruktív, kozmetológiai és nem-sebészi eljárások tartoznak.” A dermatológia ezen intervenciós, manuális ága nélkül szakmánk hatékonysága alacsonyabb volna. A bőrelváltozásokat megoperáló bőrgyógyászok a diagnózis pontos felállításában, a legmegfelelőbb eljárás kiválasztásában és a sebgyógyulás szakában egyaránt előnyben vannak a bőr szerkezetének, kórlelettanának és patológiájának mélyreható ismerete miatt a bőrgyógyászati ismeretekkel nem rendelkező kollégákkal szemben. A dermatochirurgia eszköztárába tartozó beavatkozásokat veszi számba a cikk.

#### Kulcsszavak:

**bőrsebészet - lézerek - dermatoonkológia - mikroszkóposan kontrollált sebészet**

### SUMMARY

According to the statement of the American Society for Dermatologic Surgery (ASDS) the subspecialty of dermatologic surgery is the discipline that deals with the diagnosis and surgical, reconstructive and cosmetic treatment of diseases of the skin, hair and nail, for example, skin cancer and rejuvenation of the aging skin. Without this manual, interventional part of dermatology our profession would be less effective. The dermatologists who operate skin lesions have an advantage over non-dermatologist colleagues in setting up the proper diagnosis, finding the best treatment option and following the patient's wound healing because of the thorough knowledge of cutaneous structure, pathophysiology and pathology. The paper gives an overview of interventions belonging to the dermatosurgical armamentarium.

#### Key words:

**dermatologic surgery - lasers - dermatooncology - micrographic surgery**

### A bőrsebészeti gyakorlat külföldön és Magyarországon

A kültakaró épségével és egészségével foglalkozó orvosi szakterületet, a bőrgyógyászatot újabban két alapvető csoportra, az orvosi bőrgyógyászatra (*medical dermatology*) és a sebészi bőrgyógyászatra (*surgical dermatology* vagy *dermatologic surgery*) szokás osztani (1). A bőrsebészet vagy nemzetközileg legelfogadottabb nevén a dermatochirurgia, olyan határterületi diszciplínát jelöl, mely alapvetően a bőrgyógyászat és a sebészet határmezsgyéjén helyezkedik el. Ezen kívül egyéb szakterületekkel, pl. a kozmetológiával, phlebológiával, a lézertérápiával, onkológiával vagy esztétikai medicinával is átfedésben van. A plasztikai sebészettel éppen ez utóbbi adja a közös felületet, a bőrsebészet sajátos eszköztára és az általa ellátott betegségek, tünetek eltérő csoportja okán azonban nem tehető egyenlőségjel e két orvosi szubspecialitás közé.

A bőrsebészet az Amerikai Bőrsebész Társaság (ASDS) állásfoglalása szerint „a bőr, haj, körmök, vénák, nyálkahártyák, és környező szövetek orvosolandó vagy kozmetikailag kifogásolható állapotának diagnózisával és kezelé-

sével foglalkozik. Eszköztárába különféle sebészi, rekonstruktív, kozmetológiai és nem-sebészi eljárások tartoznak.”

A bőrsebészet önálló szakvizsgával és rezidensi oktatási rendszerrel bíró tárgy az Egyesült Államokban, és nagy hagyományokkal rendelkezik több országban, így Németországban, Brazíliában, Spanyolországban, Ausztriában is. A bőrsebészetet tömörítő legrégebbi orvosi szakmai szövetség az ASDS (American Society for Dermatologic Surgery) 1970-ben alakult, jelenleg kb. 4700 tagot számlál, a német VOD (Vereinigung für Operative Dermatologie) 1977-ben, a nemzetközi bőrsebészeti társaság, az ISDS (International Society for Dermatologic Surgery) pedig 1978-ban alakult meg. Magyarországon a Magyar Dermatológiai Társulat szakcsoportjaként működő, jelenleg 65 tagot számláló Dermatochirurgiai Szekció 1988-ban alakult meg Bertényi Kamilló vezetésével, és 1996-ban alakult újjá Hrabovszky Tamás majd Juhász István vezetésével. Magyarországon a bőrgyógyász szakvizsgához fél év bőrsebészeti osztályon eltöltött gyakorlat szükséges, melyet a dermatológus rezidensek az egyetemi klinikákon, illetve egyes nagyobb megyei kórházi osztályo-

kon szerezhetnek meg. A bőrbébszet szerepe éppen a bőrgyógyász rezidensek gyakorlati képzésében mutatkozik meg: a bőrt érintő kórképek esetén végzendő beavatkozásokban szerzett jártasság fontos a bőrgyógyászati napi rutin elvégzéséhez (2).

A bőrelváltozásokat megoperáló bőrgyógyászok a diagnózis pontos felállításában, a legmegfelelőbb eljárás kiválasztásában és a sebgyógyulás szakában egyaránt előnyben vannak a bőr szerkezetének, kórélettanának és patológiájának mélyreható ismerete miatt a bőrgyógyászati ismeretekkel nem rendelkező kollégákkal szemben.

### **A bőrbébszetben használatos leggyakoribb beavatkozások**

#### **Kryosebészet (fagyasztásos sebészet, cryosurgery)**

Az (általában benignus) bőrléziók roncsolásának egyik legelterjedtebb eszköze. Ismeretes a szénsavhóval,  $-78,9^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten történő fagyasztás, jobban adagolható a  $-196,5^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletű hűtést biztosító folyékony  $\text{N}_2$ . Ez palackból spray formájában vagy különféle alapterületű kontaktszonda segítségével juttatható a kezelt lézióra. A fagyasztást általában több (két vagy három) fagyasztás-olvasási ciklusban végezzük. Az eltávolításra javasolt bőrléziók köre az alábbi: verruca vulgaris, verruca seborrhoeica, keratosis solaris, haemangioma cavernosum, cornu cutaneum, kisebb keratoacanthomák, egyes felületes basalsejtes bőrrákok, mo. Bowen, lentigo simplex. Használatos még hypertrophias hegek, keloidok kombinált kezelésének részeként. A fagyasztás olcsó, de nem problémamentes technológia. A kezelt terület széli kiterjedése bizonytalan, a kezelés paraméterei nehezen meghatározhatók, a sikert alapjaiban befolyásolja az érintett bőr vastagsága, a behatási időtartam, a hűtőanyag felvitelének módja. Hátrány az is, hogy szövetkímélés nem lehetséges, a kriolézió a tér valamennyi irányába kiterjed (jéglabda). Malignus léziók eltávolítására csak szövettani mintavétel után ajánlott, ilyenkor a megfelelő bőrretegben termoelemmel végzett szöveti hőmérsékletmérés szükséges a kívánt  $-25^{\circ}\text{C}$  roncsolási hőmérséklet biztosítására. A recidíva arányt a nemzetközi irodalom változó mértékűnek, általában magasnak tartja, tovább nehezíti a megítélést, hogy placebo kontrollal összehasonlított „vak” vizsgálatok nem végezhetők (3). Sikeres esetben is jellemző az elhúzódó sebgyógyulás, jelentős diszkomforttal, pigmenteltérésekkel, és nem ritka a hegesezés.

#### **Elektrosebészet, elektrokoaguláció, radiosurgery**

A régi, elektrokausztikát alkalmazó, direkt hőhatáson alapuló égést okozó ún. kauterekkel ellentétben a modern, nagyfrekvenciájú készülékek esetében az elektromos áram energiája a szövetekben alakul át hőenergiává. A hőhatás mértékének emelésével változik a roncsolás mértéke is:  $80^{\circ}\text{C}$  a szövetek fehérjéinek denaturálódását okozza,  $100^{\circ}\text{C}$ -on a víztartalmuk forni kezd (deszikkáció),  $450^{\circ}\text{C}$ -nál elszeneseznek (karbonizáció),  $1000^{\circ}\text{C}$  fölött lángra lobbanva semmisülnek meg (fulguráció). A váltóáram hullámformájának változtatása elektrokoagulációt (fehér koaguláció, vérzéscsillapítás) vagy elektrodisszekciót

(elektromos kés) eredményez, a termikus hatás további optimalizálása érdekében a célfeladatnak megfelelően kidolgozott sokféle elektróda között válogathatunk. Az alacsonyfrekvenciás elektrosebészeti vágóeszközök a  $0,5-1,5$  MHz frekvenciatartományban, míg az újabb korszerűbb, kevesebb kollaterális károsodást okozó készülékek (radiochirurgia) a  $3,8-4$  MHz tartományban működnek. Elektrodesszikkációval, elektrofulgurációval a felületes bőrelváltozások, lapos szemölcsök, seborrhoeás verrucák, achrochordon, epidermalis nevasok, távolíthatók el, elektrokoagulációval a condyloma acuminatum, verruca vulgaris, a teleangiectasiák, benőtt köröm, stb. kezelhető kiváló eredménnyel. A bipoláris elektrokoaguláció alkalmazásakor kisebb a szöveti destrukció, kevesebb a hegesezés veszélye, mint a monopoláris technika esetén.

#### **Bőrbébszetben használatos lézerek**

A monokromatikus, kollimált, koherens, nagy energiájú fénynyalábot első ízben Theodore Maiman 1960-ban egy rubin lézerben alkalmazta orvosi célra. A kiválóan irányítható, fókuszálható lézersugarat dióda, gáz vagy szilárd halmazállapotú kristály bocsáthatja ki. Az energianyaláb által célbavett *target*, a sugárzás hullámhosszának megfelelő színű *kromofóra* specifikus energia abszorpciója a *szelktív fototermolízis*. A bőrgyógyászati lézerek nagy többségében például a nagy energiájú fény a hámon és az irha kötőszövetes rétegein áthatolva csak a kapillárisokban levő vörösvértestek hemoglobinjában nyelődik el, a szűk, csupán 1-2 vvt-t tartalmazó kapillárisokra a termikus károsodás átveődik, így azok koagulálódnak. A környezet nem kívánt további károsodásának elkerülése érdekében az energiát a korszerűbb pulzáló rendszerű készülékek rövid impulzusokban adják le, amely biztosítja a behatás után a *target* lehűléséhez szükséges időt (*thermal relaxation time*). A nagy (több száz W) energiájú 10600 nm hullámhosszú energianyalábot kibocsátó  $\text{CO}_2$  lézer, a sebészi lézer jelentősége a dermatochirurgiában kicsiny. A *target* a szövetek víztartalma, így a folyamatos működésű, vagy standard pulzus üzemmódban működő  $\text{CO}_2$  lézer készülékek élettani hatásai, indikációs területe nem különbözik jelentősen az elektrosebészeti eszközökétől. A szuperpulzáló vagy ultrapulzáló üzemmódban (100 - 500 W/p) működő, scanning funkcióval bíró készülékek (Silk-Touch™, FeatherTouch™) jelentősége a bőr lézeres megújításában (*laser skin resurfacing*) van, ezek az arc bőr fiatalításának (*rejuvenáció*) napjainkban legelterjedtebben használatos eszközei. Az alacsony intenzitású (néhány mW teljesítményű) lézer terápiás készülékek (LILT vagy soft lézerek) jelentősége a dermatochirurgiában szintén kicsiny, annál jelentősebb a dermatológiai felhasználásuk. Hatásuk nyomáshullám kiváltásán, szabadyökök termelésén, nem-termikus enzimaktiváló hatáson alapul, és leggyakrabban herpes simplex, herpes zoster, poszt-herpeszes neuralgia, acné vulgaris, seborrhoea adjuváns kezelésére, haematomák felszívódásának meggyorsítására, ill. a sebgyógyulási folyamatok befolyásolására használják. Az intenzív pulzáló fényforrást (IPLS) alkalmazó készülékek egyre népszerűbbek és felhasználási körük is egyre széle-

Dióda	Hgb, melanin	Teleangiectasiák, póknaevusok, epiláció
Argon (gáz)	Hgb, melanin	Haemangioma, naevus flammeus, PWS, cafe au lait, Becker naevus
Festék (folyadék)	Melanin, hgb, piros/sárga/narancssz. tattooigm.	Fotodinamiás terápia =PDT, Gyermek haemangiomák, tattoo
Rubin (kristály=kr)	Melanin, kék/zöld tattooigm.	Tattoo, epiláció
Q-kapcsolt rubin (kr)	Fekete tattooigm.	Solaris lentigo, café-au-lait, melanosis naeviformis, Becker naevus, tattoo
Alexandrit (kr)	Melanin, fekete/kék tattooigm.	Tattoo
Nd:Yag (kr)	Melanin, fekete tattooigm.	Vaszkularizált tumorok, nagyobb kaliberű erek
Frekv.kettőzött Nd:Yag	Piros/sárga/narancssz. tattooigm.	Tattoo, epiláció
Cu/Br (gőz)	OxyHgb, melanin	ÉR eredetű vagy pigmentált tumorok
KTP:Yag (kr)	Hgb, melanin, tattoo	Haemangioma, naevus flammeus, PWS, cafe au lait, Becker naevus
ERBIUM:Yag (kr)	Víz	Finom ablatio
Gold vapor (gőz)	Hgb	Haemangiomák
IPLS (= nem lézer)	Hgb, melanin,	ÉR eredetű vagy pigmentált tumorok igen széles skálája, epiláció, PDT

### 1. táblázat

A dermatochirurgiában használatos leggyakoribb lézerfajták

sebb. A kívánt abszorpciós spektrumnak megfelelő emissziót ezeknél a készülékeknél filterekkel érik el. Hát-rányuk, hogy a mai technológia mellett a kezelőfejnek a fényforrást, a hűtőberendezést, és a magasfeszültségű vezetékkeket is tartalmaznia kell, amely ettől nehezzé válik, különösképpen a mai legkorszerűbb lézerek könnyű kézi-darabjaival összehasonlítva.

A leggyakoribb, dermatochirurgiában használatos lézer-típusokat, a hozzájuk tartozó kromofórákat és az indiká-ció területet foglalja össze az 1. táblázat.

A jelenlegi trend a lézerek területén a különféle kombinált készülékek (Pl. CO<sub>2</sub> és Erbium-YAG kombináció = Derma-K) kialakítása, melyek az egyes sugárféleségek előnyeit ké-pesek egyesíteni, és az ún. platform rendszerű készülékek, melyek a felhasználó igényeinek és pénzügyi lehetőségei-nek megfelelően újabb sugárforrásokkal bővíthetők.

#### Excochleatio, curettage, dermabrasio, punch / pengebiopszia

A bőrléziók mechanikus eszközökkel történő eltávolítása, roncsolása tartozik a bőrsébszeti beavatkozások e cso-portjába. Az excochleatio éles curette kanállal (pl. *Volk-mann*) vagy egyszer használatos éles borotvahurokkal (pl. *Stiefel*) szemölcsök, verruca seborrhoea, solaris keratosis eltávolításának egyszerű módja. Felületes elváltozások mintavételi lehetősége a shave biopszia, vagy pengebiop-szia, mely horizontálisan vezetett gillette pengével vagy 22-es szikével egyaránt végezhető. A bőrmintavétel másik egyszerű eszköze a különböző méretű (1-6 mm átmérőjű) punchbiopsziás körkés. A kisebb excisiós helyeket nem kell zárni, a nagyobbak egy-két öltéssel zárhatók. Speciáli-san a bőrsébszetben alkalmazott eszköz a 18000 – 35000 percenkénti fordulaton (RPM) üzemelő, fokozatmentesen

szabályozható teljesítményű dermabrasio készülék. A ké-zidarabban, mely a fogászati fúrókhoz hasonlóan forgó hu-zallal, bowdennel kapcsolódik a motorhoz, gyémántsze-mcsékkal bevont kúp forog. (Létezik durvább, drótkéféhez, sőt fogaskerékhez hasonló rotációs fej is.) A bőrcsiszolás leginkább műtéti, acnes, vagy égés utáni hegek, illetve se-baceus hyperplasia kezelésére, epidermális naevusok eltá-volítására használható. Fontos az operatőr védelme, mert a forgó fej körül vérharmat keletkezik. A lézerek korában az eljárás jelentősége egyre csökken, jóllehet a dermabrasio készülék ára töredéke a legolcsóbb lézerkészülék árának. Növekvő népszerűségű a microdermabrasio technikája, mely a kezelt területen 100 µm átmérőjű alumíniumoxid kristályok gyors örvénylése révén koptatja a bőrfelszínt.

#### Phlebológia, visszérműtétek, szklerotizálás

Mára a minimál invazív technikák térnyerésének lehetőnk tanúi a phlebológia terén is. Elterjedtek a 0,5-5% Polidoca-nollal (Aethoxysclerol) végzett szklerotizálások a felületes seprővénák kezelésére és igen népszerűek a különféle esz-tétikai mini-varicektomiák, melyekkel a felületes bőrvénák apró bőrmetszéseken keresztül távolíthatók el. A közepes méretű vénák, perforátorok ellátásában a tendencia szintén a minimálisan invazív endoszkópos (SEPS = subfascialis endoscopos perforator sebészet) (4), illetve az endolumi-nális technikák térnyerése, endovenás lézer, IPLS vagy ra-diofrekvencia (*Closure*® / *VNUS*™) alkalmazásával.

#### Esztétikai/Kozmetikai sebészet

##### Zsírleszívás (liposzukció), szövetfeltöltés (tissue augmentation), filler anyagok, BTX

Az amerikai szóhasználat testszobrászat „body sculpting” összefoglaló néven említi az eljárásokat utalva arra, hogy

Filler anyag	Kereskedelmi név	Használat kezdete
*Injektálható szilikon		1940 de: 1991 óta FDA tilalom!
Injektálható borjú kollagén	Zyderm <sup>®</sup> I, Zyderm <sup>®</sup> II, Zyplast <sup>®</sup>	1982
Autológ zsír		1987
Gelatin /sertés/	Fibrel <sup>®</sup>	1988
Autológ kollagén	Autologen <sup>®</sup>	1993
*Polymetilmetakrilát +borjú koll.	Artecoll <sup>®</sup> , Artefill <sup>®</sup>	1994
Allogén humán dermis	Alloderm <sup>®</sup> , Cymetra <sup>®</sup>	1996/2003
*Polytetrafluoroetilén	SOFT-FORM <sup>®</sup> , GORE-TEX <sup>®</sup>	1997/érprotézis:1971
*Tisztított (szemészeti) szilikon	Silikon 1000 <sup>®</sup> , Silskin <sup>®</sup> ,	1998 (off-label!)
Humán allogén kollagén	Dermalogen <sup>®</sup>	1998
Hyaluronsav	Hylan gel <sup>®</sup> , Hylaform <sup>®</sup> , Restylane <sup>®</sup>	1998
Poly-L-laktát	Sculptra <sup>®</sup>	2005

2. táblázat

Szövethiányok korrekciójára, ráncfeltöltéshez leggyakrabban használt anyagok  
(Csillaggal jelölve a nem biodegradábilis termékek)

nemcsak a felesleges zsírszövet eltávolítása, hanem az ideális bőrfelszínhez, sőt kontúrhoz hiányzó szövetek pótlása is lehetséges. Külföldön a zsírleszívást bősebészek is végzik, Magyarországon ezt szinte kizárólag plasztikai sebészek gyakorolják. A beavatkozás tompa kanülök alkalmazásával tumescens anesztéziában biztonságosan végezhető. A kíméletesen, pl. fecskendő technikával leszívott zsír ráncfeltöltésre, vagy lipodisztrófiás területek korrekciójára visszafecskendezhető (autológ zsírtranszplantáció), a rendelkezésre álló nagyszámú feltöltő anyag (*filler*) közül legolcsóbban és legbiztonságosabban adható. A leggyakrabban alkalmazott feltöltő anyagok listáját adja meg a 2. táblázat.

A Clostridium Botulinum exotoxinját blepharospasmus kezelésére 1980-tól javasolják. A szer a neuromuscularis junctio cholinerg neuronjait reverzibilisen blokkolni képes. Szokásos adagolás mellett a toxinh hatás 2-3 hónapig áll fenn. Egyes kozmetikai sebészek már 1987-től használják a szert ráncalanításra; jellemző, hogy az FDA engedélye csak 2002 óta terjed ki a súlyos-középsúlyos glabella ráncok kezelésére. A legerjedtebb készítmény, a Botox (BTX-A) mellett ennek kisebb hatásereőségű változata Dysport néven kapható, illetve Myobloc néven a B típusú neurotoxin (BTX-B) is elérhető. Ennek az A típusú toxin ismételt alkalmazásakor megjelenő antitestek megléte esetén van jelentősége. Az újabban adott nagyobb dózisok (10-20 IU helyett 30-40 IU összdózis) a szer hatását 4-6 hónapra tolják ki.

### Chemosurgery, chemical peeling

Tágabb értelemben a kémiai sebészet körébe tartozik a clavusok, szemölcsök 10-40% szalicilsavat tartalmazó kenőccsel történő roncsolása, vagy az ezüst nitráttal (*lapis*) végzett kémiai kauterizáció. A bőr vegyi anyagokkal végzett hámlasztása (*peeling*) is ide sorolható, mely célra igen változatos anyagok állnak rendelkezésre. Végeznek hámlasztást 50%-os fenollal (kardiopulmonalis monitoro-

zás mellett, narkózisban!) Jessner oldattal (rezorcint tartalmaz, mely erősen szenzitizál), 20-50%-os triklórecet-savval (sokak szerint még ma is ez a legbiztonságosabban adagolható szer) és különféle gyümölcssavakkal (pl. 50-75% alfa-hydroxycetsav). Jelentőségük a lézeres arc bőr fiatalítás elterjedésével egyre csökken, további presztizisvesztést okozhat az újabb, non-ablatív rejuvenációs technikák szélesebb körű elterjedése. Ilyenek a lézereknél említett intenzív pulzáló fényt (*intense pulsed light source = IPLS*) alkalmazó készülékekkel (*Vasculight<sup>®</sup>, IPL Quantum<sup>®</sup> SR*) végzett fotorejuvenáció, vagy a még újabb, extravagáns „Medical face lift” technika, melyben a dermist 6 MHz rádiófrekvenciával melegítik, míg az epidermist kryogén spray szimultán alkalmazásával hűtik (*Thermage<sup>®</sup>*).

Szűkebb értelemben chemosurgery alatt a Mohs féle mikroszkóposan kontrollált sebészetet (5) értjük, amely technikával az intravitálisan fixált tumor feltérképezése után a megfelelően beágyazott és lemetszett tumor széle felé és a bázisa irányába történő terjedése (tkp. a kimetszés teljessége) megállapítható. A diklór-ecetsavas, zink-kloridos preparálást ma már csak elvétve használják, helyette a fagyasztásos technika terjedt el (ld. alább).

### Körömsebészet

Évekkel ezelőtt szinte „divat” volt a köröm eltávolítása a legtöbb gombás vagy bakteriális eredetű gyulladás illetve körömdeformitás esetén. A gombás fertőzések nagy része a köröm eltávolítása nélkül is jól reagál a korszerű szisztémás antimykotikumokkal végzett kezelésre. Ilyenkor is fontos a megfelelő toillete vagy debridement, illetve a szupportív lokális antimykotikus kezelés. A köröm alatti bakteriális gyulladás esetén, ha antibiotikumra 24-48 óra alatt az nem reagál, a köröm részleges eltávolítása is elegendő lehet a gyulladás által érintett területen. A fellazult területet kivágva, a sávba tartozó proximális részt ki lehet húzni a cuticula alól a körömágyból, a körömzsákokat ki



kell öblíteni és impregnált lappal (kenőcstül) drainálni. A maradék körömrészletek megtámasztják az ujjbegyet és sínezik a regenerálódó körömszakaszt. A benőtt köröm eltávolítására az érintett körömszáj laterális matricectomiát végzünk szikével, rádiófrekvenciás eszközzel vagy kémiai módszerrel. (Utóbbi célra napjainkig a fenol 80%-os alkoholos oldatát használták (6). Ma már a fenolt szív- és vese toxicitása, illetve lehetséges karcinogén hatása miatt kivonták a gyógyszerkönyvből).

### **Dermatoonkológia, Mohs-féle mikroszkóposan kontrollált sebészet**

A dermatoonkológia az operáló bőrgyógyászat legfontosabb határterülete, a bőrünkön található nagyszámú jóindulatú, prekancerotikus, és rosszindulatú bőrtumor diagnózisa és szükség esetén eltávolítása tartozik ide. Óriási előny más szervek daganataival szemben az, hogy a bőr tumorai a szemünk láttára jelennek meg, változnak, növekednek. Sajnos nem mindig vagyunk képesek ezt az előnyt kihasználni és sok beteg ma is elkésve, előrehaladott bőrrákkal kerül ellátásra. A legveszélyesebb bőrdaganat a melanoma, amelynek előfordulása az elmúlt 30 esztendőben logaritmikus növekedést mutat. A tumort széles biztonsági zónával távolítjuk el, mely alacsony kockázatú melanománál (vastagság <1mm) körben 1 cm, magas kockázatú, vastag melanománál 2 vagy 3 cm, a mélyben a fasciáig terjed. Ez vonatkozik a klinikailag melanomának tartott tumorok primér rezekciójára és a biztonsági zóna nélkül kimetszett, szövettanilag melanomának bizonyult tumorok re-exciziójára is. A defektus zárására nincs univerzális szabály: egyszerű varrattal, lebennyplasztikával, vagy grafftal történhet. A melanoma által adott áttétek 2/3-a a regionális nyirokcsomókban jelentkezik. Az utókezelés elbírálásához szükséges stádiumbeosztás fontos eszköze a sentinel nyirokcsomó biopszia (7), mellyel a nyirokcsomó érintettség tisztázható. A módszer egyre szélesebb körben válik elfogadottá, és mind több bőrbébszeti operáló team eszköztárában jelenik meg. A melanomák kb 20%-a anyajegyekből keletkezik, leggyakrabban a naevussejtes anyajegyek junctionalis és compound típusai alakulnak át. Az atípusos, kifejezett szerkezeti eltérést mutató anyajegyek identifikálása *dermatoscoppal* történik. Ezek eltávolítása indokolt lehet, éppúgy, mint a veszélyezettett, ismétlődő traumának kitett, vagy súlyosan sérült, roncsolódott naevusoké. Fontos, hogy a kimetszés *in toto* legyen és szövettani feldolgozás kövesse. A non-melanoma bőrtumorsejtes daganatok jelentőségét igen nagy számuk adja. A basalsejtes carcinoma (BCC) a leggyakoribb emberi malignus tumor, becslések szerint többször fordul elő, mint az összes többi malignus tumor együttvéve (!). A BCC eltávolítása az esetek többségében egyszerű műtéttel megoldható, egyes típusai, pl. a sclerotizáló (morphiform) BCC, a recidív, vagy az embryonális záródási vonalak közelében növekvő tumorok kiterjedt excíziót igényelnek, ennek ellenére gyakran kiújulnak. A legjobb eredmények a mikroszkóposan kontrollált sebészeti technika alkalmazásával érhetők el. A Mohs féle technika módosított változatában a tumorosan beszűrt területet egymás után

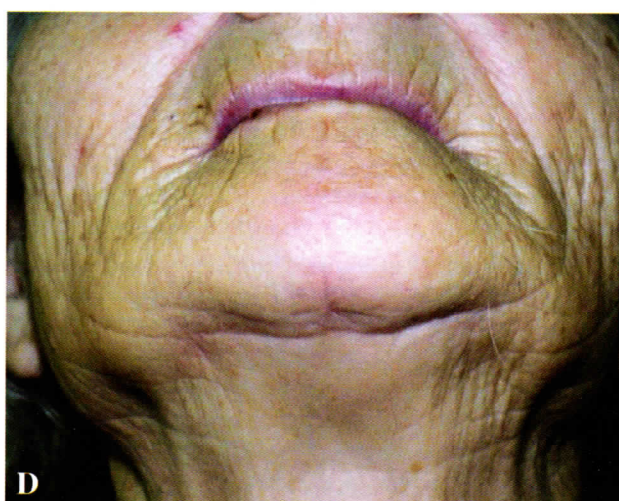
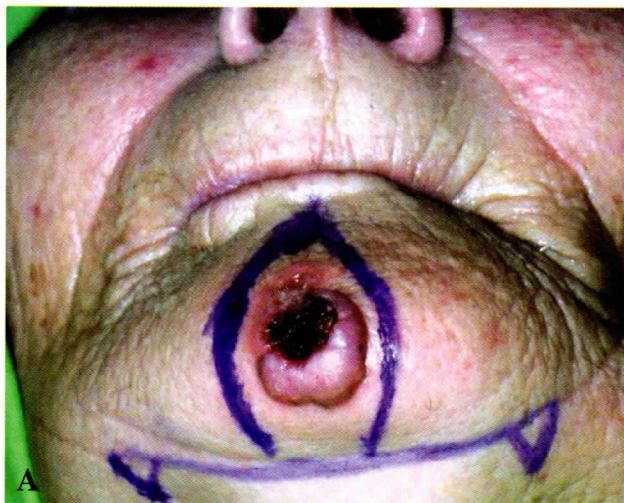
következő, összefüggő rétegekben eltávolítva a fagyasztott anyagot feltérképezve, festés után, a metszlap síkjában, annak teljes területén szövettanilag addig vizsgáljuk, amíg tumormentes síkot kapunk. A BCC eltávolításában a recidíva arány drámai csökkenése érhető el a technika segítségével: a primer BCC esetében 5-10% (excisio) helyett 1-2% (Mohs), illetve recidív tumoroknál 10-17% (excisio) helyett 5-6% (Mohs) érhető el (8). Az USA-ban a non-melanoma bőrrákok 30%-át kezelik ilyen módon, a legfejlettebb európai országokban csak a magas recidíva kockázatú eseteket operálják így. Magyarországon csak kevés centrum használja a technikát, és csak elvétve végeznek ilyen műtétet. Talán, ha ez az igen munka- és eszközigényes technika megfelelő finanszírozásban részesülne, akkor javulhatna e téren a helyzet. A különféle benignus léziók bőrbébszeti eltávolítását sokszor esztétikai szempontok, vagy a tumor differenciáldiagnosztikai jelentősége indokolják. Kihangsúlyozandó a megfelelő (fotó és szöveges) dokumentáció elvégzése, és az anyag szövettani feldolgozásának fontossága.

### **Rekonstrukciók, bőrátültetés, lebennyplasztikák**

A daganatok eltávolítása és a defektusok azt követő helyreállítása egyes országokban, például az USA-ban gyakorta kettéválik. Pl. egy invazív BCC eltávolítása előtt nem mindig ítélték meg a rezekció végén maradó defektus kiterjedését, és sokszor a bőrbébsz, aki a hisztopatológusi feladatokat is ellátja, olyan mértékű szövethiány árán tudja csak a tumormentességet elérni, amelynek az ellátására nem vállalkozik. Ilyenkor a rekonstrukció elvégzésére továbbküldi a beteget az adott rekonstrukív beavatkozásban járatos plasztikai sebészhez. Ez a rendszer jó együttműködést feltételez a szakmák képviselői között és így nem mindenütt működőképes. Európában inkább az a jellemző, hogy a rezekció addig terjed, amilyen mértékű rekonstrukcióra az operátor vállalkozik. A bőrbébszetet művelők eszköztárába, ilyen irányú jártasságuk által meghatározottan, változó mértékig tartoznak bele a különféle rekonstrukív plasztikai sebészeti eljárások. Az arc bizonyos területein egyes kisebb defektusok (10-15 mm átmérőig) per secundam gyógyulása is esztétikailag kifogástalan eredménnyel jár. Egyszerű megoldás a körkörös szűkítő ún. dohányzacskó öltés behelyezése, amely egyes esetekben a babérlevél excisio alternatívája lehet. Nagyobb defektusok fedésére az autológ félvastag bőr átültetése, pl. meshgraft jön szóba. Esztétikailag kedvezőbb megoldás, ha a szomszédságból az eredetivel megegyező textúrájú bőrrel, lokális lebennyel végezzük a pótlást. Az egyszerűbb lebennyes bőrpótlások is beletartoznak a dermatochirurgia eszköztárába: lebennyelcsúsztatás, lebennyelforgatás (1. ábra), transzpozíciós lebenny.

### **A bőrbébszeti beavatkozások utáni kezelések gyakorlati szempontjai**

A bőrbébszeti ellátásban részesült beteg sebeinek kötéscseréje legtöbbször a gyakorló bőrgyógyászokra, vagy az alapellátásban dolgozó kollégákra hárul. Egyszerű sebészeti varratok ellátása a sterilitás szabályainak betartásával vég-



1. ábra

Az áll alatti noduloulceratív BCC eltávolítása után a defektus zárása kettős rotációs lebennyel (O-T plasztika).

A) Preoperatív állapot, B) Műtét után varratokkal, C) Varratszedést követően D) 1 évvel a műtét után

zendő. A kötőscserék frekvenciáját az operatőr határozza meg, általában 2-3 naponként elegendő. Az ilyenkor szokásos sebtoilette alkoholos, hidrogénperoxidos, vagy Betadinos ecsetelést foglal magába. Bakteriálisan kolonizált, fertőzött léziók műtete esetén szükség lehet antimikrobiális kezelésre, a lokális antibiotikumokat a használatukkal járó szennyezés miatt kerüljük, inkább vékony rétegben a sebre Betadin kenőcsöt alkalmazunk. Enyhe fájdalomtalan bőrpír a varratok feszülésének jele lehet, nehézséget okozhat a sebfertőzéstől való elkülönítés, gyanú esetén is konzultáljunk az operatőrrel! Plasztikázott területekre a kötőscsere ragadásának megelőzésére vazelin, szilikon vagy antiszeptikus kenőccsel átitatott impregnált lapot (kenőcsstül) használunk. A per secundam gyógyuló sebek kezelésére beválnak a nedves kötőscserek, (hidrogél vagy hidrokolloid, pl. HydroGold, Allewyn, Granuflex) előnyük, hogy a kötéseket elég 3-4 naponta cserélni. A hámosodást rontják, a sebgyógyulást hátráltatják az erőteljes fertőtlenítő szerek, ezért ilyenkor a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, alkoholos oldatok, sol. merbromini itt kerülendő; a lemosás fiziológiás sóval, esetleg 1:10 hígított Betadinnal történhet.

## IRODALOM

1. *Rapaport M.*: Physicians' responsibility for medical and surgical dermatology. *Arch Dermatol.* (1999) 135, 991.
2. *Juhász I.*: A dermatochirurgia lehetőségei, határai. *Családorvosi Fórum* (2004) 5 (9), 9-14.
3. *Kokozska A., Scheinfeld N.*: Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* (2003) 29, 566-71.
4. *Bergan J. J., Murray J., Greason K.*: Subfascial endoscopic perforator vein surgery: a preliminary report. *Ann Vasc Surg.* (1996) 10, 211-9.
5. *Lang P. G. Jr.*: The role of Mohs' micrographic surgery in the management of skin cancer and a perspective on the management of the surgical defect. *Clin Plast Surg.* (2004) 31, 5-31.
6. *Boér I.*: Bőrsebészet és orvosi kozmetológia. *Medicina.* Budapest, (1988) 30-31.
7. *Goldman M. P.*: Cutaneous and Cosmetic Laser Surgery (2006) Mosby Philadelphia, PA, USA
8. *Rousseau D. L. Jr., Gershenwald J. E.*: The new staging system for cutaneous melanoma in the era of lymphatic mapping. *Semin Oncol.* (2004) 31, 415-25
9. *Thissen M. R., Neumann M. H., Schouten L. J.*: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* (1999) 135, 1177-83.

**Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika**  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)  
**Semmelweis Egyetem Bőr- és Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika**  
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr. egyetemi tanár)<sup>1</sup>  
**Miskolc Város Önkormányzat Semmelweis Kórház-Rendelőintézet, Bőrgyógyászati Osztály,**  
**Miskolc (osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsanna dr.)<sup>2</sup>**

## Magreceptorok Nuclear receptors

REMENYIK ÉVA DR., TÖRŐCSIK DÁNIEL DR., BALOGH ATTILA,  
PARAGH GYÖRGY DR<sup>1</sup>., DÓZSA ANIKÓ DR<sup>2</sup>., BEKE LIVIA, MARKÓ LÓRÁNT DR.,  
EMRI GABRIELLA DR., HORKAY IRÉN DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A magreceptorok zsírolédékony ligandok hatását közvetítő transzkripciós faktorok, amelyek közvetlenül a DNS-hez kötődve befolyásolják bizonyos gének átíródását. A felfedezésük óta eltelt több mint 25 év során a szerkezetükről, hatásmechanizmusukról, szöveti kifejeződésükről és betegségekben betöltött szerepükről tudásunk jelentősen megnőtt, számos téren azonban vannak még megválaszolandó kérdések. Ebben az összefoglalóban be kívántuk mutatni a bőrgyógyászati szempontból is fontos szereppel bíró receptorokat, azok általános ismertetésén és a gyógyászatban alkalmazott, illetve alkalmazásra váró lehetséges szerepeiken keresztül, középpontba helyezve a retinoid, a thyroid, a vitamin D, és a PPAR magreceptorokat.

**Kulcsszavak:**  
**retinoid - D-vitamin receptor - peroxisoma  
proliferáció aktivált receptor**

A magreceptorok olyan fehérjék, melyek a sejtmagban közvetlenül a DNS-hez kötődve szabályozzák a transzkripciót, azaz transzkripciós faktorok. Strukturálisan hasonló fehérjék, amelyek ligand specifitása eltérő. Ez alapján csoportosítva megkülönböztetünk steroid hormon, nem steroid lipofil anyagok által szabályozott, valamint ismeretlen ligandú ún. árva receptorokat. A ligandok közös tulajdonsága, hogy zsírolédékonyak, ami biztosítja bejutásukat a sejtbe, illetve a sejtmagba. Magreceptorhoz való kötődésük a receptor szerkezet-/aktivitásbeli változását eredményezi, ezáltal biztosítva a sejt számára a környezethez való közvetlen alkalmazkodást a génszabályozás szintjén (23, 138) befolyásolva a sejt és a szervezet olyan alapműködéseit, mint az egyedfejlődés, homeosztázis, differenciáció, proliferáció és sejthalál.

Biokémiai tulajdonságok szerint a receptor szupercsaládot két fő osztályra bontják. Az I. osztályú receptorok közé a steroid hormon receptorok tartoznak. A citoplazmá-

### SUMMARY

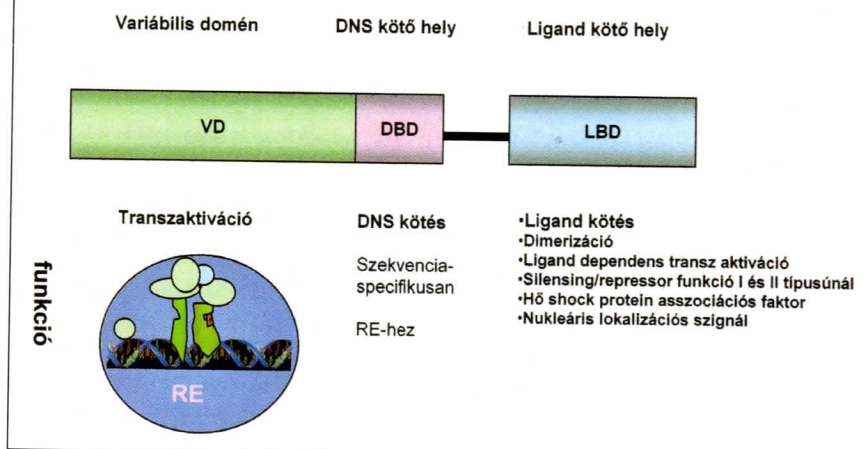
Nuclear receptors, mediators of the effects of lipid soluble ligands are transcription factors that bind directly to DNA influencing the expression of their target genes. In the more than 25 years since they were discovered, our knowledge about their structure, role in the regulation of transcription, expression in various tissues and possible roles in diseases increased substantially, but there are many questions to be answered. In this review we attempt to introduce the receptors that are connected to dermatology with special interests in retinoid, thyroid, Vitamin D and PPARs and their contribution to dermatological diseases and the application of their activators in therapeutic strategies.

**Key words:**  
**retinoid - Vitamin D receptor - peroxisome  
proliferator-activated receptor**

ban helyezkednek el, chaperon fehérjékhez, hőshock proteinekhez kapcsolódnak. A magba csak a ligand-kötődés után jutnak be és csak ekkor kapcsolódnak a DNS-hez. A kapcsolódás homodimer formában jön létre palindrom elhelyezkedésű válaszadó elemekhez. A II. osztályú receptorok közé olyan receptorok tartoznak, melyek a sejtmagban helyezkednek el, asszociációjuk chaperon fehérjékkel nem ismert, a DNS-hez heterodimer formában ligand kötődés nélkül is kapcsolódnak. A heterodimert a Retinoid X Receptorral (RXR) alkotják.

A magreceptorokat ligand-specifitásuk alapján is csoportosíthatjuk. Nevüket általában rövidítve használják. Először a steroid hormon receptorokat ismerték fel (137). Ezek közé tartoznak a glükokortikoid (GR), mineralokortikoid (MR), ösztrogén (ER), progeszteron (PR), androgén (AR) hormon receptorok. A lipofil ligandok által aktivált receptorok csoportjába a D vitamin (DVR), a retinoid (RAR, RXR) és a thyroid (TR) receptorok tartoznak. A

## A magreceptorok szerkezete



1. ábra  
A magreceptorok szerkezete

szerkezetük alapján a magreceptorok közé sorolt fehérjék jelentős részét hamarabb felismerték, mint ligandjaikat és így funkciójukat, ezért ezeket a receptorokat kezdetben árva (orphan) receptoroknak nevezték. Ahogy ligandjaikat az intenzív kutatások következtében fokozatosan megismerjük, a receptorok ún. adoptálttá válnak (64). Így ma már megkülönböztetünk i) Liver X receptort (LXR), amelyről kiderült, hogy ligandjai az oxiszterolok és a májsejtekben a koleszterol metabolizmust, az epesavak termelését szabályozzák; ii) Farnesoid X receptort (FXR), amely az epesavakat ismeri fel és az epe metabolizmusában játszik szerepet; iii) illetve Peroxisoma Proliferáció Aktivált Receptor (PPAR) csoportot, melyet később részletezünk.

A magreceptorok szupercsaládjára jellemző szerkezetnek megfelelően (48) (1. ábra) ezek a molekulák N terminális variábilis régióból, egy középső DNS-kötő helyből (DBD - DNA Binding Domain), összekötő régióból (linker) és ligand- kötőhelyből (LBD - Ligand Binding Domain) állnak. Ez utóbbi felelős a ligand megkötéséért, a ligandfüggő transzaktivációért, esetenként chaperon (dajka) fehérjékkel történő kapcsolódásáért, a dimerizációért, bizonyos esetekben a ligand függő magi lokalizációért és a silencing/repressor funkcióért.

A DBD egy cink-ujj szerkezetet tartalmazó konzervatív régió, mely biztosítja a receptor szekvencia-specifikus kötődését a DNS-hez. A DNS azon helyeit, ahová a magreceptor fehérje bekötődik, válaszadó (response) elemnek (RE) nevezik. Ha egy gén promoter szakaszán felismerhető ez a szekvenciamotívum, valószínűsíthető az adott gén magreceptor általi szabályozása. Az RE 6 bázisból (PuGGTCA) áll, meghatározott számú közömbös bázissal elválasztott ismétlődő szekvenciát tartalmazó konzervatív régió. Az ismétlődő szekvenciák elhelyezkedése lehet palindrom (invert), amikor a bázissorrend egymásnak

tükörképe és külön DNS szálon található, vagy azonos szálon, tandem módon megjelenő (direkt repeat). A szekvenciából és elhelyezkedéséből a magreceptor, és így az adott gén szabályozásában szerepet játszó ligand is megjósolható (123, 145). A kutatások egyik területe, hogy in silico (számítógépes adatbázisban történő kereséssel) válogatnak olyan fehérjéket, amelyeknek az őket kódoló gének bázissorrendjében felismerhetők bizonyos RE szekvenciák, majd kísérletekkel bizonyítják a fehérje magreceptor általi szabályozottságát (82). Az alap elrendezési szabálytól azonban vannak eltérések, melyek nagyban megnehezítik ezt a megközelítést.

A ligand kötődése a receptor szerkezetében allosztérikus változásokat eredményez. Az elindult intramolekuláris változást intermolekuláris

változások követik, melyek megváltoztatják a receptorral kapcsolatban lévő ko-regulátorokat (ko-aktivátorok, ko-represszorok). A megváltozott összetételű molekuláris komplex más, a transzkripcióban szerepet játszó molekulák, például a hiszton módosításával, annak dezacetilálásával/metilálásával teszik lehetővé a génexpresszió szabályozását. A szabályozási mechanizmusok teljes mélységükben még nincsenek feltérképezve. Pontos megismerésüket hátráltatja, hogy ezek a mechanizmusok sejt- és receptor-specifikusak is, amit a fehérje interakciók nagy száma biztosít.

A variábilis régió, mint a neve is mutatja, nagyfokú szekvencia- és hossz-variabilitást mutat az egyes receptorok között sejt- és funkciófüggően. Ez a régió a ligandtól független transzaktivációért felelős.

A szerkezeti ismertetésből is sejthető már, hogy a magreceptorok többfajta mechanizmussal vesznek részt a szabályozásban. Van a klasszikus, a magban zajló ligand aktivált transzkripció, de kifejthetik hatásukat más szabályozó fehérjékkel történő interakció révén is. A szteroid hormon receptorok esetében például nemcsak a sejtmembránon belüli, de citoplazmatikus szabályozási szerepük is ismert. Azonban nemcsak a magreceptorok fejthetik ki hatásukat több különböző módon, hanem magreceptorok működését is képes számos folyamat módosítani. Ezek közé tartozik például a szteroid hormon receptorok foszforilációja, nukleáris transzportja, citoplazmatikus interakciói (19). A teljes képbe az is beletartozik, hogy a magreceptorok számos más, a transzkripció szabályozásában szerepet játszó jelzőrendszerrel is kapcsolatban vannak, amely még komplexebbé teszi funkciójuk pontos felderítését. Természetesen egyik legjelentősebb szabályozó tényező egy adott magreceptor fehérje jelenléte és szintje egy adott sejt-/szövet-típusban, mely alapvetően befolyásolja a jelenlévő ligand hatásának létrejöttét.

### A magreceptorok szövetspecifitása

Mint az eddigiekből is kitűnt, a receptorok a sejtműködés alapfolyamatait szabályozzák. A sejt mikro környezetében megjelenő anyagok (ligandjaik) által a környezeti információ közvetlenül a fenotípus megjelenés első lépésén, a génátíródáson keresztül hat. A ligandok olyan hormonhatású anyagok, melyek a termelődésük helyétől távoli szövetek működését is befolyásolják. Egy részük a táplálékkal kerül be (65), mint a szervezetben nem szintetizálódó vitaminok, de az aktív forma létrejötte történhet a szervezetben belül is, mint például a különböző koleszterol metabolitoké (101). A legtöbb receptornak különböző típusai ismertek, pl. a RAR és a PPAR receptoroknak az alfa, béta és gamma formája, melyek szöveti és ligand specifitása is különböző (93). Ez teszi lehetővé, hogy a szervezet minden sejtjéhez eljutó hormon (ligand) csak bizonyos sejtcsoportra gyakoroljon hatást. A szövetspecifitás megismerése tehát a hatásmechanizmus szempontjából igen jelentős. Vannak kifejezetten szervspecifikus receptorok, mint az LXR, FXR, TR, míg mások esetében felismerhető szervspecifitás, de szélesebb körű hatás is (steroid hormon receptorok, RAR, PPAR). Talán a legszélesebb jelenlét az RXR-re jellemző, amely heterodimert alkotva a II. osztályú receptorok sokaságával megszámlálhatatlan szabályozási folyamatban vesz részt (1).

A ligandspecifitás magában hordozza a farmakológiai befolyásolás lehetőségét. Nem véletlen, hogy számos, már gyógyszernek minősített vegyület a receptorok ligandja. Ezek a mesterséges ligandok lehetnek aktiváló vagy gátló hatással a receptor működésére. Az általános ismertetésből, a hatásmechanizmusból, a szerkezetből következik, hogy a szerv- és ligandspecifitás ellenére a legtöbb vegyület pleiomorf farmakológiai hatással rendelkezik. Mivel a célreceptor normálisan működő sejtben is jelen lehet, mellékhatásuk sem elhanyagolható. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a ligand affinitással rendelkezhet másik, hasonló receptorhoz is. Legtöbbször az affinitás mértéke eltérő. Így érthető, hogy sok esetben a farmakológiai hatás egyenes következménye a mellékhatás. A későbbiekben ezt példák is alátámasztják. További fontos szempont, hogy az egyedfejlődés különböző szakaszaiban a magreceptorok eltérően fejeződnek ki, tehát hatásuk az embrionális és kifejlett egyedben eltérő. Fontos a fajspecifitásuk is. A rágcsálókban előidézett hatás nem ritkán különböző lehet az emberben észlelttől, mely megnehezíti a farmakológiai kutatásokat és az állatkísérletes adatok humánra való extrapolálását. Például a PPAR-alfa aktivátorok rágcsálókban hepatocarcinogének (8), míg emberben a fibrátok hosszas, széleskörű alkalmazása mellett sem írtak le hasonló hatást.

### Retinoid (41, 42, 48)

A retinoid ligandok kémiaiilag poli-izoprenol lipidek. Ide tartoznak az A-vitamin (retinol) és származékai, melyek többnyire előanyagok bélben történő enzimatis bontásából származnak. Ilyen előanyagok például a növényi eredetű karotinok és az állati eredetű retinil észter (tojássárgája, máj, tej). A táplálékból több transzportfehérjét (RBP, CRBPI, CRBPII, albumin) is igénybevevő folyamatokon

keresztül jutnak be a sejtbe, ahol retinaldehiddé és retinsavvá oxidálódnak. Az előbbi a látásban játszik szerepet, a 11-cisz retinaldehid all-transz fotoizomerizációja a látás elsődleges fotokémiai lépése. A retinsav a Retinoic Acid Receptor (RAR) ligandja, amely heterodimert alkot az RXR-rel. Ennek ligandja a retinsav további metabolitja, a 9-cisz retinsav is. Az RXR nemcsak az RAR-ral, hanem más, II. osztályú nukleáris receptorral is (TR, VDR, PPAR) képes heterodimert alkotni, így nemcsak számos, RAR/RXR-retel rendelkező gén, hanem számos II. osztályú receptor által szabályozott gén átíródását is befolyásolja (42). Így érthető, hogy minden, a magreceptorokra általánosan jellemző funkciót (embrionális fejlődés, homeosztázis) szabályoz, valamint számos sejt típus differenciációját, proliferációját és a sejthalált is. Az embrionális fejlődésben a különböző szövetekben a retinsav koncentráció különbségének (grádiens) is szerepe van. Hatását részletesen tanulmányozták például a végtagok fejlődésében. A RXR-alfa különböző szövetekben (bőr, emlő, légutak, húgyutak) a hámsejtek és fibroblasztok differenciálódását befolyásolja. Hiánya a hám alopeciát eredményez (78). Az RXR-alfa/VDR heterodimernek szerepet tulajdonítanak a folliculusok fejlődésében, ahol csökkenti a kollagenáz expressziót, a keratin- és faggyútermelődést, de szerepet játszik a csontosodásban is, mivel fokozza az oszteocalcin gén átíródását. Hat az immunrendszerre is, fokozza a myelomonocytá prekurzorok és lymphocyták differenciálódását, az IL2-receptor expressziót és gátolja az arachidonsav metabolitok felszabadulását a makrofágokból. Tumorelles hatása is van, korai tumorok esetén (hám, bőr, hólyag, prostata, emlő) preventív hatású (24, 68, 139). A promyelocytás leukaemia (PML) kifejlődésében patogenetikai jelentőségű a RAR-alfa receptorok funkcionális alterációja. Egy transzlokáció (t15;17) következtében RAR-alfa:PML fúziós termék íródik át a sejtekben, ahol az így létrejött fehérje már nem képes közvetíteni a fiziológiás koncentrációban jelenlevő retinsav myeloid érést kiváltó hatását, ami kontrollálatlan proliferációhoz vezet (47). Hasonló molekuláris háttér a hepatocelluláris carcinomában is tetten érhető: a HBV a RAR-beta génbe integrálódik, funkciót veszített fehérjét szintetizáló chimera gént eredményezve (34, 39).

A retinoid hatások (gyógyszer mellékhatás) megegyeznek az A-hipervitaminosis tüneteivel: vörös, hámló, viszkető, száraz bőr, az ajkon fissurák, nyálkahártya szárazság, hajhullás. Hepatomegalia, transzamináz emelkedés, cirrhosis, hyperlipidaemia, fejfájás, anorexia, fáradtság, irritabilitás jelentkezhet (74). Mindkét (RAR, RXR) nukleáris receptornak három altípusa ismert (alfa, béta és gamma). Ezek szöveti megoszlása és szintetikus ligandkötő képessége különböző. Így receptorspecifikus ligandok kifejlesztése lehetőséget teremt specializáltabb hatás elérésére. Ez teszi lehetővé majd ligandjaik szélesebb körű gyógyászati alkalmazását és a jövőbeni újabb molekulák sikerét.

A retinoid származékokat a mindennapi terápiában széles körben alkalmazzák (89). A ma terápiásan használt első generációs retinoidok közé tartozik a retinsav. Ennek a

természetben is előforduló all-transz formáját tretinoin, arsenox szisztémásan promyelocytás leukémiában alkalmazták (61, 128), lokálisan acnéban és a photoaging kemoprevenziójában (117, 127). A retinsav 13-cisz izomerét (isotretinoin) seborrhoeás kórképekben (acne, rosacea) találták hatékonynak (28), majd később indikációja szélesedett és különböző tumorok (nonmelanoma bőrrák, emlő) kemoprevenziójában (24) kezdték adni jó eredménnyel. Szisztémásan (10 és 20 mg-os kapszula) és lokálisan (gél) alkalmazható kiserelésekben van forgalomban. Szisztémás adagolásakor a korábban felsorolt mellékhatásokkal kell számolni, ezért adása csak a különösen súlyos, terápia-arezisztens acnés esetekben indokolt (22). Lokálisan alkalmazva a szisztémás mellékhatások kikerülhetnek, a teratogenitást nőknél azonban ekkor is figyelembe kell venni. Ezen kívül alkalmazhatóságát a lokális irritatív és fotoszenzibilizáló mellékhatások limitálják az. A 9-cisz retinsav (alitretin) az AIDS Kaposi sarcoma (KS) kezelésére van engedélyezve (87). Az aciklikus retinoidok a hepatocellularis carcinoma kemoprevenziójában nyertek alkalmazást (67). A második generációs retinoidok közül az etretinat került először forgalomba, majd a hasonló hatású, de rövidebb eliminációs idejű acitretin (74). Ez utóbbi alkalmazásánál azonban etretinat is keletkezhet, különösen alkohol egyidejű fogyasztása mellett. Nőknél a gyermekvállalás az alkalmazás befejezése után 2-3 évig nem engedhető meg az etretinát hosszú felezési ideje miatt (49, 72). Férfiaknál a tanulmányok nem mutattak ki a reprodukció során fokozott rizikót (40). Mindkét vegyület aromás, az etretinat az acitretin etilésztere. Indikációjuk megegyezik: psoriasis, keratinizációs zavarokkal járó bőrbetegségek (ichthyosis, keratodermák), cutan T-sejtes lymphoma. A harmadik generációs retinoidok két aromás gyűrűt tartalmaznak (arotenoid), szelektívebb hatás-spektummal rendelkeznek, ami a receptor-szelektivitásból adódik. Így a RAR-béta- és -gamma-szelektív adapalene lokálisan acnéban (124), a tazarotene psoriasis és acne kezelésében jóváhagyott (4). Érdemes tudni, hogy miután a bőrben az RAR-béta alig fejeződik ki, a hatás lokális alkalmazáskor többnyire a RAR-gammán keresztül érvényesül. Az adapalene jobban is tolerálható, mint a retinsav. Az egyébként orális adagolású RXR-szelektív rexinoid (bexarotene) a CTCL kezelésében engedélyezett (80, 144). Antiapoptotikus hatása kifejezettebb, mint az egyéb, szisztémásan alkalmazott retinoidoké; gyakori mellékhatása (hyperlipidaemia 74%, hypothyreosis 29%) farmakológiai mechanizmusából (magreceptor) következik (5). Centrális hypothyreosist okoz a TSH-t specifikusan gátolva (44). Új indikációk is bevonulnak a klinikai gyakorlatba: az adapalene rosaceaban, az alitretinoin photoagingben, a retinsav metabolizmust gátlók ichthyosisban és psoriasisban tűnnek ígéretesnek (106, 130).

### Thyroid receptor (TR)

A thyroid hormonok, a triiodothyronine ( $T_3$ ) és thyroxine ( $T_4$ ) a pajzsmirigy termékei. Szintézisükhöz jó d szükséges. A  $T_3$  80%-ban a  $T_4$ -ből képződik a periférián enzimikus folyamat során. Széleskörű cardiovascularis, li-

poprotein szinteket, csont metabolizmust érintő hatásai TR-on keresztül érvényesülnek, amelyek jól követhetők a hormon alacsony vagy magas szintje által okozott betegségek tünettanában. A szuperszenzitív TSH a legérzékenyebb szűrő teszt a pajzsmirigy funkció megítélésére (133). A TR két izotípusa ismert, az alfa és a béta. A bőrben a TR-betal fejeződik ki legnagyobb mennyiségben (116). A thyroid stimuláló hormon receptora is kimutatható a keratinocitákon (KC), melanocitákon és melanoma sejteken egyéb pajzsmirigy hormon metabolizmusban szerepet játszó fehérjékkel együtt, ami felveti, hogy a bőr valószínűleg a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigyhormon tengely része. Ez pajzsmirigybetegségben magyarázza hajhullás (3), thyroid dermopathia, praetibialis myxoedema (35) kifejlődését a bőrön és hozzájárul a pajzsmirigy autoimmun folyamataihoz társuló bőrbetegségek (pl. vitiligo) asszociációjának megértéséhez is (116). A TR-betal a szőrtüszőben mutatható ki legnagyobb mennyiségben. In vitro körülmények között a  $T_3$  megnyújtja a szőrtüsző túlélését (13), állatkísérletben elősegíti a sebgyógyulást (105). Steroid okozta bőratrophia helyreállításában egy thyroid hormon analóg bíztat eredménnyel (142).

### D-vitamin receptor (VDR) (63, 92)

Ligandja a D-vitamin, mely a bőrben egy koleszterinszerű prekursorból (7-dehidrokoleszterin) jön létre a napfény hatására bekövetkező fotolízis eredményeként, majd a májban történő 25-hidroxiláció és a vesében zajló 1-alfa-hidroxiláció révén válik hormonálisan aktív molekulává. A hatásos aktív steroid hormon, az  $1,25-(OH)_2-D_3$  vagy más néven a calcitriol egyéb szövetekben lokálisan is képződhet parakrin hatást kifejtve (52). Hidrolízis útján bomlik le, melynek első lépése a 24-hidroxiláció. Az  $1,25-(OH)_2-D_3$  vérszintjét a bőrt ért UV fény, valamint a hidroxilázok aktivitása határozza meg. A korábban is ismert kalcium-metabolizmusra kifejtett hatása a szérum parathormon és kalcium-koncentráció függvénye (79). A nyolcvanas évek tumor epidemiológiai vizsgálatai vetették fel, majd egyre több tanulmány igazolta, hogy belsőszervi tumorok incidenciája (colon, tüdő, (98) emlő, (25) prosztata) (112) és a túlélés (46) összefüggésben van az  $1,25-(OH)_2-D_3$ -szinttel (69, 113). Az egészségmegőrzés szempontjából a belsőszervi tumorokkal foglalkozó tanulmányok az UVB inszoláció fontosságát hangsúlyozzák, mellyel szemben a növekvő bőrdaganat incidenciát nem találják olyan ijesztőnek. Általában úgy foglalnak állást, hogy meg kell találni az optimális UV irradációs szintet (54, 69, 100), ami megfelelő D-vitamin képződést biztosít, de nem eredményezi a karcinogenezis jelentős emelkedését. Kiemelik továbbá, hogy különösen téli hónapokban kell számolni a D-vitamin szint csökkenésével, ilyenkor ajánlott a szupplementáció (6).

Az utóbbi időben a VDR funkcionális aktivitását érintő polimorfizmusok és malignus daganatok jelentkezése között is leírtak korrelációt (51, 104, 141). Ezek a vizsgálatok irányították a figyelmet a calcitriol antiproliferatív és prodifferenciációs, majd utóbb antiapoptotikus és antime-

tasztatikus hatására. Az is bizonyítottan látszik, hogy a csont és kalcium homeosztázis biztosításához alacsonyabb szérumszintek elegendőek, mint a sejtnövekedés befolyásolásához. A bőrben a lebontásért felelős hidroxiláz aktivitása magas, így az alap calcitriol szint alacsony. Hatása sejtszinten a klasszikus nukleáris receptor útvonalon érvényesül, bár újabb citoplazmatikus utakat is feltételeznek (33, 90). Ez, valamint a VDR széles körű szöveti expressziója pleiomorf hatásokat eredményez, mely érinti a kalcium homeosztázist, a proliferációt, a morphogenezist, az immunológiai funkciókat, a sejt differenciációt, stb. (62). 62 polimorfizmusából leggyakrabban kettőt vizsgálnak, amelyek valószínűleg csökkent működésben nyilvánulnak meg. Az egyik a 2. exonban a 27823C > T bázis csere (rs2228570) - *FokI* restrikciós enzim hely, az első start kodont érinti, miáltal a második start helyről szintetizálódó VDR 3 aminosavval rövidebb. A másik a 9. exon 3' végén a 61968T > C (rs731236) bázis csere, mely *TaqI* restrikciós enzimhelyet hoz létre. Ez nem érinti a transzlálódó régiót, pontos funkciója nem tisztázott (32). VDR RE-t tartalmazó gének a csont -kalcium-homeosztázisával összefüggő gének, valamint a TGF béta2, fibronectin, urokináz plasminogén aktivátor, integrin, metalloproteinázok génjei.

A D vitamin antiproliferatív (16) hatását ciklin dependens kináz (CDK) inhibitorok működésének fokozása révén (p27, p21, p15) fejt ki, a sejt ciklust a G1/S ellenőrzőponton gátolja. Epidermális, myelopoieticus sejteken és osteoclastokon kimutatták differenciálódást előidéző hatását, mely a sejt ciklus befolyásolásától részben független. A keratinocita differenciációt a lokális kalciumszint szabályozásán keresztül is befolyásolja. Apoptosist indukáló effektusa összetett, lehet direkt, apoptotikus fehérjék transzkripcionális regulálásán keresztül ható (antiapoptotikus IGF receptort leregulálja, Bax/Bcl2 arányt emeli) vagy indirekt, citokineket, növekedési faktorokat (TNF alfa) befolyásolva érvényesül. Proapoptotikus hatása mellett antiapoptotikus is, növeli az UV-irradiációt követő sejt túlélést (91, 92). Tenyésztett humán malignus sejt inváziós potenciálját csökkenti plasminogén aktivátor tulajdonsága, illetve metalloproteinázokra és inhibitoraikra gyakorolt hatása révén. A D3-vitamin endogén tumor protektor, analógjai bízató daganatellenes szerek (16). A hiperkalcémiát és kalciumhiányt okozó effektusa azonban limitálja a klinikai alkalmazását, ezért olyan analógok kifejlesztésén fáradoznak, amelyeknek kevésbé van hatása a kalcium anyagcserére (18). D-vitamin rezisztens rachitisben alopecia jelentkezik (120). Ez vetette föl, hogy a VDR mutációnak vagy polimorfizmusnak szerepe lehet az alopecia patogenesisében és a hajciklusban (3). A D-vitamin emellett immunmoduláns, elsősorban immunszuppresszív hatású (20). A VDR kimutatható a T limfocitákban, makrofágokban, dendritikus sejtekben. D3 hatására IL-2, TNF-alfa, TGF-béta termelődést mutattak ki. Transzplantátum kilökődésének megakadályozásában adjuváns szer lehet. A glükóz metabolizmusban (pancreas szigetsejtek), női reprodukcióban (ovárium sejtek), embriófejlődésben in vitro és in vivo kísérletek alapján szintén

feltételezik a D3 hatását, a vitamin D3, ergocalciferol terápiás alkalmazásával hosszabb humán tapasztalatok vannak vitaminhiányban (rachitis, osteomalacia), krónikus veseelégtelenség és osteoporosis kezelésében. A 70-es évektől a gyógyszeripar számos származékot szintetizált és vizsgált meg az antiproliferatív, sejt differenciálódást elősegítő és a kalcium-anyagcsere effektusok elkülönítése reményében (96). Eddig a leghatásosabb analógnak az antipsoriaticus calcipotriol bizonyult, amely az egyetlen olyan klinikumban alkalmazott D-vitamin származék, melynek indikációja nem a kalcium-anyagcsere befolyásolása (36). Szájon át hatástalan, mert gyorsan lebomlik, az UV fény is degradálja a bőrben (73). Előnye, hogy nem okoz bőratrophiát. A psoriasisban kívül egyéb kórképekben is alkalmazzák, így hyperproliferációval, T-sejt aktivációval járó betegségeken (50), vitiligóban (77).

### Liver X receptor

Makrofágok és limfociták génexpresszióját kontrollálja gyulladási folyamatokban a PPAR-ral együtt (43). Bőrben az expressziója elenyésző.

### Peroxisoma proliferáció aktivált receptor (PPAR)

1990-ben írták le a máj karcinogenezis állatmodell kísérletekben peroxisoma proliferáció észlelése kapcsán, ahonnan nevét is kapta (57). Szerkezete más nukleáris receptoréhoz hasonló, a II. osztályba tartozik (134), heterodimert formát az RXR-ral (109). A PPAR/RXR direct repeat (DR1 (AGGTCANTGACCT)) alkot. Többféle ligandot képes kötni, mert szerkezetileg nagy a ligand kötő helye (mouse trap model) (129). Ebből következik, hogy számos (környezeti, táplálkozási, gyulladási) hatás sejt szintű transzkripcionális szabályozásában van szerepe (86, 143).

Három típusa (isoforma) ismert, az *alfa*, *béta/delta* és *gamma* (76). Funkciói részben ismertek (83). Az alfa és gamma a máj és a zsírszövet között a zsírsav és cukor metabolizmus egyensúlyának megteremtésében játszik szerepet. Leegyszerűsítve, a PPAR-alfa aktiváció zsírsav-oxidációt, katabolizmust eredményez a májban, a PPAR-gamma tárolást a zsírszövetben. Működésük lehetővé teszi a megfelelő alkalmazkodást a mindennapi éhezési és étkezési periódusokhoz, így tehát a receptorok a metabolikus szükségletek szenzorai, szerepük van az oxidatív stressz hatásainak kivédésében (110). A ligand- és szövetspecifitás típusonként különböző, ezért érdemes áttekinteni külön-külön az egyes receptor isoformákat.

### PPAR-alfa

A fibrátok (lipid csökkentő gyógyszerek) voltak az első szintetikus készítmények, valamint állatkísérletben alkalmazott más hepatocarcinogén anyagok, amelyekről igazolódott PPAR-on keresztüli hatásuk (57). Természetes ligandjai a hosszúszerűláncú, különösen a többszörösen telítetlen zsírsavak (linolsav, linolénsav, arachidonsav) és azok metabolitjai, melyek különböző affinitással kapcsolódnak a receptorhoz. Döntően a zsírsav katabolizmusban résztvevő enzimeket (béta-oxidáció a peroxisomában,

mitokondriumban, omega-oxidáció a microsomákban), valamint a lipoprotein metabolizmust kontrollálja. A PPAR-alfa a zsírháztartás befolyásolásán kívül a glükóz- és az aminosav (AS)-metabolizmusban is tölt be szerepet. Aktivációja csökkenti az AS-lebontást, így működése fontos lehet katabolikus betegségekben (égés, szepszis, cachexia) (134). Az utóbbi időben több figyelem irányul a gyulladáscsökkentő hatásra (109). Ez nem meglepő, hiszen ligandjának, az arachidonsavnak és annak metabolitjainak a szerepe a gyulladási folyamatokban régen ismert. Kimutatták, hogy hat a COX2 expresszióra (129). Az UVB besugárzás csökkenti a PPAR-alfa mRNS szintjét. Aktivátorai mérséklék az akut fázis reakciókat (81) és a TNF-alfa szintjét, (9) gyulladáscsökkentő hatásúak napégésben, irritatív és allergiás kontakt dermatitisben. Továbbá, mint több más magreceptor, a PPA alfa a sejtproliferációt is befolyásolja. Ezzel magyarázható a zsírsavak és az alfa aktivátorok általános citosztatikus hatása (95, 131). Széles hatásmechanismusból következően kissé meglepő, hogy knock out egérmodellje életképes. Normál körülmények között az egér normálisan fejlődik, de az éhezéshöz való alkalmazkodásban nehézségei vannak. Ekkor hipoglikémia, hipotermia, hipoketonémia jelentkezik (zsírsav mobilizáció, fokozott béta-oxidáció szükséges). Ez az experimentális adat is alátámasztja a PPAR-alfa szerepét a környezeti alkalmazkodásban, a szervezet homeosztázisának fenntartásában. Genetikai polimorfizmusai magyarázhatják az emberek eltérő alkalmazkodóképességét extrém körülményekhez. A melanoma sejtekben észlelt apoptosist indukcióért részben az akt 1 útvonal PPAR-alfa antagonistákkal történő befolyásolhatósága felelős (45).

PPAR-beta/-delta (a ma elfogadott neve *delta*) szöveti eloszlása általános, de különböző szintű. Fetalis és felnőtt rágszáló epidermisben is kifejeződik (17). A három isoforma közül erről tudunk a legkevesebbet. Eddig ismert funkciói: embrió implantáció, tumorgenezis colonban, reverz koleszterol transzport, sebgyógyulás. Újabbban a bőr homeosztázisában kiemelkedő szerepet tulajdonítanak ennek a PPAR isoformának (121). Természetes ligandja még bizonyítottan nem ismert, feltételezik a PGI<sub>2</sub>-t és a zsírsavakat, de köti a PPAR-alfa ligandokat is, bár kisebb affinitással. Szintetikus ligand (tetradecilthioecetsav, TTAGW501516) hatására gyors, dóziszfüggő HDL-C emelkedést és LDL-, triglicerid- és éhezési inzulinszint-csökkenést írtak le főemlősen (91).

### PPAR gamma

Alternáló promotor használat és splicing hatására két fő isoformája van, a PPAR-gamma1 (fehér és barna zsírszövet, colon, lép, retina, hematopoieticus sejtek, amelynek két módosult mRNS transcriptje van (létezik ugyanis PPAR-gamma3 is) és PPAR-gamma2 (fehér és barna zsírszövet). Az egér és humán közti különbségek nem olyan nyilvánvalóak, mint az alfa típusú receptor esetében. Fő funkciói: adipocita differenciáció, lipidtárolás, zsíranabolizmus, immunsejtekre gyakorolt hatás. Természetes ligandja bizonyítottan még nem azonosított, erre arachidonsav me-

tabolitokat tételeznek fel, valamint PGJ<sub>2</sub>-t (a PGD<sub>2</sub> metabolitja), (70), HETE-t, 9-HODE-t, 13-HODE-t és az oxidált LDL-t (55). A táplálékkal bevitt zsírsavak szövetspecifikusan befolyásolják számos gén átíródását, ami ha nem is teljes mértékben, de részben PPAR-gammán keresztül érvényesül. A táplálék minőségi összetétele tehát kihat a szervezet működésére és a genetikailag meghatározott fehérje eloszlások magyarázhatják a külső körülmények hatását a szervezetre (pl. elhízási típusok, atherosclerosisra való hajlam) (21, 55). Mesterséges ligandjai közül néhány már bevonult a humán gyógyászatba, pl. a thiazolidindion (TZD, rosiglitazon, pioglitazon); (55, 58, 59, 114) egy insulin sensitizer, amelyet a diabetes, atherosclerosis kezelésében, cardiovascularis prevencióban alkalmaznak (53). Fokozza a zsírsejt differenciációját (Chawla 1994, Tontonoz 1994); (109) olyan géneket befolyásol, amelyek a zsírsav felvételben és a lipogenezisben fontosak, így az anyagcserét az energia tárolás irányába viszi el (129). Adott inzulinszint mellett a sejtekben fokozott insulin hatás érvényesülését eredményezi, így antidiabetikus, de a zsírsavanyagcserére kifejtett hatásánál fogva testsúlynövekedést eredményez. Fokozza bizonyos szövetek differenciációját. Antagonista hatásra (SR-202) csökken a magas zsírtartalmú diétára kialakult zsírsejt hipertrófia és az inzulin rezisztencia (obesitás elleni hatás). A zsírsavanyagcserére gyakorolt effektusoknak az állattenyésztésben jelentős jövője lehet. Génmanipuláció nélkül, diétás befolyásolással lehet szabályozni az állomány hús-zsír mennyiségét és minőségét. Több tumorsejt is fokozottan expresszálja a PPAR-gammát, ligandok ezekben a sejttípusokban in vitro (2) és in vivo állatkísérletekben (135) is apoptosist indukálnak. Tumorellenes hatása humán vonatkozásban előrehaladott liposarcoma esetén bizonyított. A PPAR aktivátoroknak az antiproliferatív, apoptosist, differenciációt indukáló effektusuk alapján a daganatok terápiájában is jövője van (38). A PPAR-gamma immunsejtekben is kifejeződik (119). Expressziója fokozott a monocita - macrophag differenciáció során (55). Kifejeződik a myeloid eredetű dendritikus sejtekben, és befolyásolja az antigén felvételét, a sejt érését, aktivációját, migrációját, citokin termelését valamint a lipid-antigén prezentációt (118). Az agonisták gyulladáscsökkentő hatásúak és így szerepük lehet arthritis, (15) asthma, (11, 103) gyulladási bélbetegség, (14, 31) autoimmun betegségek (sclerosis multiplex) (99) és az arteriosclerosis kezelésében is.

### PPAR-ok és a bőr

A bőrben a magzati fejlődés során a PPAR-ok kifejeződnek, majd a születés után a szintjük a kimutathatóság alá csökken, bár az interfollicularis epidermisben és a folliculusokban mindhárom isoforma kimutatható (12) szer-teágazó funkcióikkal (56). Alfa és delta reaktiváció főleg felnőtt epidermisben proliferációt eredményező stimulus hatására jön létre (17). Bár a knock out állatokban a bőr normál fejlődésű és szerkezetű, (7, 84) az alfa az epidermalis differenciálódásban, a barrier in utero kialakításában, (30, 107) míg a delta a proliferációban tűnik elsődlegesnek (66, 134). Hiányukban vagy fokozott expresszió



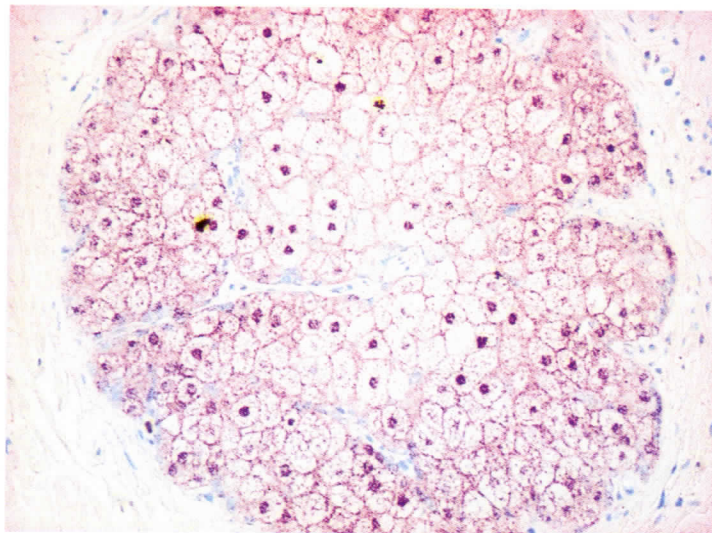
esetén (140) károsodott KC proliferáció-kontrollt írtak le. Ennek megfelel, hogy az epidermális sebgyógyulás folyamatában (56, 85, 94) a hám hyperproliferatív válaszkészségét, differenciálódását befolyásolja (134, 136). Az alfa és gamma isoforma differenciáció függően expresszálódik, míg a delta kifejeződése nem függ a differenciációtól, szerepe főleg a gyulladás alatti (necrosissal összefüggő) sebgyógyulásban van (122). Szintje a bőrben proliferatív állapotokban jelentősen megnő a proinflammatorikus citokinek hatására és segíti elő a KC túlélését, migrációját, differenciációját. Az akt1 túlélési kaszkádon keresztül érvényesülő antiapoptotikus hatása (121) a sebgyógyulás folyamán a gyulladással környezetben megvédi a KC-at az apoptotikus hatásokkal (pl. oxidatív stressz) szemben (85), ami befolyásolja a hám barrier funkcióját, pl. a koleszterolt a sejtől ki-pumpáló ABCA1 fehérjén keresztül (60).

A psoriasis epidermisben az alfa és gamma isoforma szintje csökkent, míg a deltáé magas. Humán tenyésztett KC-n mindhárom receptorforma kimutatható, a gamma isoforma jelentős emelkedésével (102). Számos in vitro adat szól amellett, hogy a PPAR aktivátorok kedvező hatásúak hyperproliferációval járó bőrbetegségeken (pl. psoriasis) (26, 27, 132) és csökkenteni látszanak a proliferációt bőr hyperproliferációt mutató egér modellben is. A humán klinikai vizsgálatok azonban mindeközéig nem voltak meggyőzőek (71). Hasonló antiproliferatív és gyulladáscsökkentő hatásra számoltak be kísérletesen létrehozott allergiás és kontakt dermatitis egereken, ahol az is bebizonyosodott, hogy a gamma agonisták hatása ezen betegségek enyhítésében nem a KC-n keresztül történik. Atopiás dermatitisben (97) és psoriasisban a PPAR regulált gének csökkent expresszióját mutatták ki.

Bár PPAR agonista fokozza a melanocyták migrációját és pigmenttartalmát (75), a P12A (rs1801282) és C161T (rs3856806) polimorfizmust, végül több tanulmány összegzése alapján ezt az effektust nem találták összefüggőnek a melanomával (88).

PPAR agonistával (fibrát, illetve glitazonok) kezelt betegek faggyútermelése nő. A PPAR gamma a faggyúmirigyben expresszálódik (2. ábra) (10). Saját (29) és mások in vitro eredményei alapján is a PPAR-oknak szerep tulajdonítható az acne pathomechanizmusában (126). A PPAR-oknak egyéb gyulladással bőrbetegségeken, mint irritatív és allergiás kontakt, atopiás, valamint solaris dermatitisben is szerepe van (115). A PPAR-alfa agonista linolénsav csökkenti az epidermalis gyulladást, fokozza a barrier funkciót, fokozza a MED-et (111).

A jelenleg humán használatra engedélyezett PPAR farmakonok nem hoztak átütő sikert bőrgyógyászati betegségeken. Azonban a patofiziológiai ismeretek alapján a PPAR-oknak hyperproliferatív, még inkább gyulladással bőrbetegségeken, pl. psoriasis, sebgyógyulás, acne, atopiás dermatitis, proteáz inhibitorral összefüggő lipodystrophia esetén farmakológiai jelentősége lehet (37).



2. ábra

A PPAR gamma kimutatható a faggyúmirigyek magjában. (Immunhisztokémia: katalizált szignál amplifikációs módszer, PPAR gamma monoklonális antitest (SantaCruze), amino-etilkarbazol szubsztrát)

A fentiekből kitűnik, hogy a magreceptorok a gyógyszerkutatók fontos target molekulái (125, 132). A bőrben betöltött szerteágazó szerepük miatt (108) ismeretük a bőrgyógyászok számára is fontos. A róluk összegyűjtett elméleti alapok betekintést engednek egy, a bőrgyógyászati terápiát több mint 20 éve forradalmasító gyógyszer-család (retinoidok) hatásmechanizmusának jobb megértésébe és előrevetítik gyakori betegségek patogenezisének feltárását, valamint új farmakológiai ágensek kifejlesztését.

#### Köszönetnyilvánítás

Készült az OTKA T048457 támogatásával.

#### IRODALOM

1. Ahuja H, Szanto A, Nagy L és mtsai.: The retinoid X receptor and its ligands: versatile regulators of metabolic function, cell differentiation and cell death. *J Biol Regul Homeost Agents* (2003) 17, 29 - 45.
2. Aiello A, Pandini G, Frasca F és mtsai.: Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* (2006) 147, 4463 - 4475.
3. Alonso L., Rosenfield R.: Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* (2003) 60, 1 - 13.
4. Angelo J., Kar B., Thomas J.: Comparison of clinical efficacy of topical tazarotene 0.1% cream with topical clobetasol propionate 0.05% cream in chronic plaque psoriasis: a double-blind, randomized, right-left comparison study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2007) 73, 65.
5. Assaf C., Bagot M., Dummer R. és mtsai.: Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* (2006) 155, 261 - 266.
6. Bakos J., Mikó P.: (Vitamin D forming effectiveness of ultraviolet radiation from sunlight in different months in Budapest, Hungary.). *Orv Hetil* (2007) 148, 319 - 325.
7. Barak Y., Nelson M. C., Ong E. S. és mtsai.: PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Molecular Cell* (1999) 4, 585-595.

8. Bayly A. C., Roberts R. A., C. D.: Suppression of liver cell apoptosis in vitro by the non-genotoxic hepatocarcinogen and peroxisome proliferator nafenopin. *J Cell Biol* (1994) 125, 197-203.
9. Beier K., Volkl A., Fahimi H. D.: TNF-alpha downregulates the peroxisome proliferator activated receptor-alpha and the mRNAs encoding peroxisomal proteins in rat liver. *Febs Letters* (1997) 412, 385-387.
10. Beke L., Dezső B., Hunyadi J. és mtsai.: Katalizált szignál amplifikációs módszer az alacsony expressziós képességű peroxiszóma proliferátor aktivált receptor-gamma (PPAR gamma) szövettani immunhisztokémiai kimutatására. *Bőrgyógy Vener Szle* (2005) 81, 244.
11. Belvisi M., Hele D., Birrell M.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur J Pharmacol* (2006 Mar 8) 533, 101 - 109.
12. Billoni N., Buan B., Gautier B. és mtsai.: Expression of peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) in human hair follicles and PPAR alpha involvement in hair growth. *Acta Dermato-Venereologica* (2002) 80, 329-334.
13. Billoni N., Buan B., Gautier B. és mtsai.: Thyroid hormone receptor beta1 is expressed in the human hair follicle. *Br J Dermatol* (2000) 142, 645 - 652.
14. Blázovics A., Hagymási K., Prónai L.: (Cytokines, prostaglandins, nutritive and non-nutritive factors in inflammatory bowel diseases). *Orv Hetil* (2004) 145, 2523 - 2529.
15. Bongartz T., Coras B., Vogt T. és mtsai.: Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARgamma ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* (2005) 44, 126 - 129.
16. Bouillon R., Eelen G., Verlinden L. és mtsai.: Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2006) 102, 156 - 162.
17. Braissant O., Wahli W.: Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma during rat embryonic development. *Endocrinology* (1998) 139, 2748-2754.
18. Brown A.: Mechanisms for the selective actions of vitamin D analogues. *Curr Pharm Des* (2000) 6, 701 - 716.
19. Buckbinder L., Robinson R.: The glucocorticoid receptor: molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2002) 1, 127 - 136.
20. Cantorna M.: Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* (2006) 92, 60 - 64.
21. Cecil J., Watt P., Palmer C. és mtsai.: Energy balance and food intake: the role of PPARgamma gene polymorphisms. *Physiol Behav* (2006) 88, 227 - 233.
22. Charakida A., Mouser P., Chu A.: Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* (2004) 3, 119 - 129.
23. Chawla A., Repa J., Evans R. és mtsai.: Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* (2001) 294, 1866 - 1870.
24. Clarke N., Germain P., Altucci L. és mtsai.: Retinoids: potential in cancer prevention and therapy. *Expert Rev Mol Med* (2004) 6, 1 - 23.
25. Cui Y., Rohan T.: Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2006) 15, 1427 - 1437.
26. De Pascale M., Bassi A., Patrone V. és mtsai.: Increased expression of transglutaminase-1 and PPARgamma after vitamin E treatment in human keratinocytes. *Arch Biochem Biophys* (2006) 447, 97 - 106.
27. Demerjian M., Man M., Choi E. és mtsai.: Topical treatment with thiazolidinediones, activators of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, normalizes epidermal homeostasis in a murine hyperproliferative disease model. *Exp Dermatol* (2006) 15, 154 - 160.
28. Doran T., Shapiro S.: Retinoid effects on sebocyte proliferation. *Methods Enzymol* (1990) 190, 334 - 338.
29. Dózsa A., Tóth B., Bíró T. és mtsai.: A PPAR gamma molekula funkciójának vizsgálata ép és kóros faggyúmirigyben. *Bőrgyógy Vener Szle* (2006) 82, 270.
30. Dubrac S., Schmutz M.: (P)PARsing epidermal development. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 241 - 242.
31. Dubuquoy L., Rousseaux C., Thuru X. és mtsai.: PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* (2006) 55, 1341 - 1349.
32. Durrin L., Haile R., Ingles S. és mtsai.: Vitamin D receptor 3'-untranslated region polymorphisms: lack of effect on mRNA stability. *Biochim Biophys Acta* (1999) 1453, 311 - 320.
33. Ebert R., Schütze N., Adamski J. és mtsai.: Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* (2006) 248, 149 - 159.
34. Egyed M., Nyáradi A., Boros B. és mtsai.: (Successful treatment of hepatocellular carcinoma with All-trans-retinoic acid). *Orv Hetil* (1998) 139, 811 - 812.
35. Fatourech V.: Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* (2005) 6, 295 - 309.
36. Fogh K., Kragballe K.: New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2004) 3, 199 - 204.
37. Friedmann P., Cooper H., Healy E.: Peroxisome proliferator-activated receptors and their relevance to dermatology. *Acta Derm Venereol* (2005) 85, 194 - 202.
38. Galli A., Mello T., Ceni E. és mtsai.: The potential of antidiabetic thiazolidinediones for anticancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* (2006) 15, 1039 - 1049.
39. Garcia M., de Thé H., Tiollais P. és mtsai.: A hepatitis B virus pre-S-retinoic acid receptor beta chimera transforms erythrocytic progenitor cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1993) 90, 89 - 93.
40. Geiger J., Walker M.: Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane)? *Dermatology* (2002) 205, 105 - 107.
41. Germain P., Chambon P., Eichele G. és mtsai.: International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev* (2006) 58, 712 - 725.
42. Germain P., Chambon P., Eichele G. és mtsai.: International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors. *Pharmacol Rev* (2006) 58, 760 - 772.
43. Glass C., Ogawa S.: Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* (2006) 6, 44 - 55.
44. Golden W., Weber K., Hernandez T. és mtsai.: Single-dose retinoid rapidly and specifically suppresses serum thyrotropin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92, 124 - 130.
45. Grabacka M., Plonka P., Urbanska K. és mtsai.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation decreases metastatic potential of melanoma cells in vitro via down-regulation of Akt. *Clin Cancer Res* (2006) 12, 3028 - 3036.
46. Grant W.: The likely role of vitamin D from solar ultraviolet-B irradiance in increasing cancer survival. *Anticancer Res* (2006) 26, 2605 - 2614.
47. Grignani F., Fagioli M., Ferrucci P. és mtsai.: The molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Blood Rev* (1993) 7, 87 - 93.
48. Gronemeyer H., Miturski R.: Molecular mechanisms of retinoid action. (2001) 6, 3-52.
49. Grønhoj Larsen F., Steinkjer B., Jakobsen P. és mtsai.: Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* (2000) 143, 1164 - 1169.
50. Gupta A., Browne M., Bluhm R.: Nonpsoriatic uses of calcipotriol. *J Cutan Med Surg* (2002) 6, 442 - 448.
51. Gyórfy B., Szabó A., Vásárhelyi B.: (Population genetic correlation of vitamin D receptor polymorphisms with clinical disorders). *Orv Hetil* (2003) 144, 2011 - 2015.
52. Hewison M., Burke F., Evans K. és mtsai.: Extra-renal 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2007) 103, 316 - 321.
53. Hidvégi T.: Tiazolidindionok és a cardiovascularis prevenció. *Hippocrates* (2006) 8.
54. Hiom S.: Public awareness regarding UV risks and vitamin D-the challenges for UK skin cancer prevention campaigns. *Prog Biophys Mol Biol* (2006) 92, 161 - 166.
55. Houseknecht K. L., Cole B. M., Steele P. J.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and its ligands: a review. *Domestic Animal Endocrinology* (2002) 22, 1-23.

56. *Icre G., Wahli W., Michalik L.*: Functions of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and beta in skin homeostasis, epithelial repair, and morphogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* (2006) *11*, 30 - 35.
57. *Issemann I., Green S.*: Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* (1990) *347*, 645-650.
58. *Jermendy G.*: Tényeken alapuló orális antidiabetikus kezelés. *Lege Artis Medicinæ* (2005) *15*, 33-43.
59. *Jermendy G., Csermely P.*: (Thiazolidinediones—a new class of oral antidiabetic drugs). *Orv Hetil* (2001) *142*, 1547 - 1554.
60. *Jiang Y., Lu B., Kim P. és mtsai.*: Regulation of ABCA1 expression in human keratinocytes and murine epidermis. *J Lipid Res* (2006) *47*, 2248 - 2258.
61. *Jiménez-Lara A., Clarke N., Altucci L. és mtsai.*: Retinoic-acid-induced apoptosis in leukemia cells. *Trends Mol Med* (2004) *10*, 508 - 515.
62. *Jones G., Strugnell S., DeLuca H.*: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* (1998) *78*, 1193 - 1231.
63. *Jones G., Strugnell S. A., DeLuca H. F.*: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews* (1998) *78*, 1193-1231.
64. *Jones S., Parks D., Kliewer S.*: Cell-free ligand binding assays for nuclear receptors. *Methods Enzymol* (2003) *364*, 53 - 71.
65. *Jump D., Clarke S., Thelen A. és mtsai.*: Dietary fat, genes, and human health. *Adv Exp Med Biol* (1997) *422*, 167 - 176.
66. *Kim D., Biliary M., Billin A. és mtsai.*: PPARbeta/delta selectively induces differentiation and inhibits cell proliferation. *Cell Death Differ* (2006) *13*, 53 - 60.
67. *Kojima S., Okuno M., Matsushima-Nishiwaki R. és mtsai.*: Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* (2004) *24*, 797 - 805.
68. *Kovach B., Sams H., Stasko T.*: Systemic strategies for chemoprevention of skin cancers in transplant recipients. *Clin Transplant* (2005) *19*, 726 - 734.
69. *Krause R., Matulla-Nolte B., Essers M. és mtsai.*: UV radiation and cancer prevention: what is the evidence? *Anticancer Res* (2006) *26*, 2723 - 2727.
70. *Krey G., Braissant O., L. Horset F. és mtsai.*: Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Molecular Endocrinology* (Baltimore, Md.) (1997) *11*, 779-791.
71. *Kuenzli S., Saurat J. H.*: Effect of Topical PPARbeta/delta and PPARgamma Agonists on Plaque Psoriasis. A Pilot Study. *Dermatology* (Basel, Switzerland) (2003) *206*, 252-256.
72. *Larsen F., Jakobsen P., Knudsen J. és mtsai.*: Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol* (1993) *100*, 623 - 627.
73. *Lebwohl M., Quijije J., Gilliard J. és mtsai.*: Topical calcitriol is degraded by ultraviolet light. *J Invest Dermatol* (2003) *121*, 594 - 595.
74. *Lee C., Koo J.*: A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* (2005) *6*, 1725 - 1734.
75. *Lee J., Choi Y., Kang H.*: PPAR-gamma agonist, ciglitazone, increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Exp Dermatol* (2007) *16*, 118 - 123.
76. *Lemberger T., Braissant O., Juge Aubry C. és mtsai.*: PPAR tissue distribution and interactions with other hormone-signaling pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences* (1996) *804*, 231-251.
77. *Leone G., Pacifico A., Iacovelli P. és mtsai.*: Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* (2006) *31*, 200 - 205.
78. *Li M., Chiba H., Warot X. és mtsai.*: RXR-alpha ablation in skin keratinocytes results in alopecia and epidermal alterations. *Development* (Cambridge, England) (2001) *128*, 675-688.
79. *Lips P.*: Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* (2006 Sep) *92*, 4 - 8.
80. *Marschalkó M.*: (Novel treatment modalities in cutaneous T cell lymphoma. Biologic response modifiers). *Orv Hetil* (2005) *146*, 1251 - 1255.
81. *Mascaro C., Acosta E., Ortiz J. A. és mtsai.*: Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *The Journal of Biological Chemistry* (1998) *273*, 8560-8563.
82. *Mestres J., Martín-Couce L., Gregori-Puigjané E. és mtsai.*: Ligand-based approach to in silico pharmacology: nuclear receptor profiling. *J Chem Inf Model* (2006) *46*, 2725 - 2736.
83. *Michalik L., Auwerx J., Berger J. és mtsai.*: International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* (2006) *58*, 726 - 741.
84. *Michalik L., Desvergne B., Dreyer C. és mtsai.*: PPAR expression and function during vertebrate development. *The International Journal of Developmental Biology* (2002) *46*, 105-114.
85. *Michalik L., Desvergne B., Tan N. S. és mtsai.*: Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and PPARbeta mutant mice. *The Journal of Cell Biology* (2001) *154*, 799-814.
86. *Moraes L., Piqueras L., Bishop-Bailey D.*: Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther* (2006) *110*, 371 - 385.
87. *Morganroth G.*: Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* (2002) *138*, 542 - 543.
88. *Mössner R., Meyer P., Jankowski F. és mtsai.*: Variations in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and melanoma risk. *Cancer Lett* (2007) *246*, 218 - 223.
89. *Njar V., Gediya L., Purushottamachar P. és mtsai.*: Retinoids in clinical use. *Med Chem* (2006) *2*, 431 - 438.
90. *Norman A.*: Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* (2006) *147*, 5542 - 5548.
91. *Oliver W. R., Shenk J. L., Snaith M. R. és mtsai.*: A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2001) *98*, 5306-5311.
92. *Osborne J. E., Hutchinson P. E.*: Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *The British Journal of Dermatology* (2002) *147*, 197-213.
93. *Pemrick S., Lucas D., Grippo J.*: The retinoid receptors. *Leukemia* (1994) *8 Suppl 3*, S1 - 10.
94. *Peters J. M., Lee S. S., Li W. és mtsai.*: Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta). *Molecular and Cellular Biology* (2000) *20*, 5119-5128.
95. *Pineau T., Hudgins W. R., Liu L. és mtsai.*: Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs. *Biochemical Pharmacology* (1996) *52*, 659-667.
96. *Pinette K., Yee Y., Amegadzie B. és mtsai.*: Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini Rev Med Chem* (2003) *3*, 193 - 204.
97. *Plager D., Leontovich A., Henke S. és mtsai.*: Early cutaneous gene transcription changes in adult atopic dermatitis and potential clinical implications. *Exp Dermatol* (2007) *16*, 28 - 36.
98. *Porojnicu A., Robsahm T., Dahlback A. és mtsai.*: Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer* (2007) *55*, 263 - 270.
99. *Racke M., Gocke A., Muir M. és mtsai.*: Nuclear receptors and autoimmune disease: the potential of PPAR agonists to treat multiple sclerosis. *J Nutr* (2006) *136*, 700 - 703.
100. *Reichrath J.*: The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol* (2006) *92*, 9 - 16.
101. *Reichrath J., Lehmann B., Carlberg C. és mtsai.*: Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* (2007) *39*, 71 - 84.
102. *Rivier M., Safonova I., Lebrun P. és mtsai.*: Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor subtypes during the differentiation of human keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology* (1998) *111*, 1116-1121.

103. Roth M., Black J.: Transcription factors in asthma: are transcription factors a new target for asthma therapy? *Curr Drug Targets* (2006) 7, 589 - 595.
104. Rukin N., Luscombe C., Strange R.: Re: A systematic review of vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. S. I. Berndt, J. L. Dodson, W. Y. Huang and K. K. Nicodemus, *J Urol* 2006; 175: 1613-1623. *J Urol* (2007) 177, 404.
105. Safer J., Crawford T., Holick M.: A role for thyroid hormone in wound healing through keratin gene expression. *Endocrinology* (2004) 145, 2357 - 2361.
106. Scheinfeld N.: Schools of pharmacology: retinoid update. *J Drugs Dermatol* (2006) 5, 921 - 922.
107. Schmuth M., Schoonjans K., Yu Q. C. *és mtsai.*: Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in epidermal development in utero. *The Journal of Investigative Dermatology* (2002) 119, 1298-1303.
108. Schmuth M., Watson R., Deplewski D. *és mtsai.*: Nuclear hormone receptors in human skin. *Horm Metab Res* (2007) 39, 96 - 105.
109. Schoonjans K., Staels B., Auwerx J.: The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochimica Et Biophysica Acta* (1996) 1302, 93-109.
110. Schrader M., Fahimi H.: Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* (2006) 1763, 1755 - 1766.
111. Schurer N. Y.: Implementation of fatty acid carriers to skin irritation and the epidermal barrier. *Contact Dermatitis* (2002) 47, 199-205.
112. Schwartz G., Hanchette C.: UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Control* (2006) 17, 1091 - 1101.
113. Schwartz G., Skinner H.: Vitamin D status and cancer: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (2007) 10, 6 - 11.
114. Semple R., Chatterjee V., O'Rahilly S.: PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* (2006) 116, 581 - 589.
115. Sheu M. Y., Fowler A. J., Kao J. *és mtsai.*: Topical peroxisome proliferator activated receptor-alpha activators reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis models. *The Journal of Investigative Dermatology* (2002) 118, 94-101.
116. Slominski A., Wortsman J., Kohn L. *és mtsai.*: Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* (2002) 119, 1449 - 1455.
117. Stefanaki C., Stratigos A., Katsambas A.: Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosmet Dermatol* (2005) 4, 130 - 134.
118. Szatmari I., Rajnavolgyi E., Nagy L.: PPARgamma, a lipid-activated transcription factor as a regulator of dendritic cell function. *Ann N Y Acad Sci* (2006) 1088, 207 - 218.
119. Széles L. T. D., Nagy L.: PPARgamma in immunity and inflammation: cell types and diseases. *Biochim Biophys Acta* (2007) 2007 Feb 24,.
120. Takeda E., Yamamoto H., Taketani Y. *és mtsai.*: Vitamin D-dependent rickets type I and type II. *Acta Paediatr Jpn* (1997) 39, 508 - 513.
121. Tan N. S., Michalik L., Desvergne B. *és mtsai.*: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-beta as a target for wound healing drugs: what is possible? *Am J Clin Dermatol* (2003) 4, 523-530.
122. Tan N. S., Michalik L., Noy N. *és mtsai.*: Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes & Development* (2001) 15, 3263-3277.
123. Tavera-Mendoza L., Mader S., White J.: Genome-wide approaches for identification of nuclear receptor target genes. *Nucl Recept Signal* (2006) 4, e018.
124. Thiboutot D., Gollnick H.: Treatment considerations for inflammatory acne: clinical evidence for adapalene 0.1% in combination therapies. *J Drugs Dermatol* (2006) 5, 785 - 794.
125. Tobin J., Freedman L.: Nuclear receptors as drug targets in metabolic diseases: new approaches to therapy. *Trends Endocrinol Metab* (2006) 17, 284 - 290.
126. Trivedi N., Cong Z., Nelson A. *és mtsai.*: Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 2002 - 2009.
127. Tsourelis-Nikita E., Watson R., Griffiths C.: Photoageing: the darker side of the sun. *Photochem Photobiol Sci* (2006) 5, 160 - 164.
128. Udvardy M.: (Expanding possibilities, strategic considerations, and novel methods in the diagnosis and chemotherapy of adult acute myeloid leukemia). *Orv Hetil* (2003) 144, 1769 - 1777.
129. Vamecq J., Latruffe N.: Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* (1999) 354, 141-148.
130. van de Kerkhof P.: Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* (2006) 19, 252 - 263.
131. Vanden Heuvel J. P.: Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis. *The Journal of Nutrition* (1999) 129, 575S-580S.
132. Varani J., Bhagavathula N., Ellis C. *és mtsai.*: Thiazolidinediones: potential as therapeutics for psoriasis and perhaps other hyperproliferative skin disease. *Expert Opin Investig Drugs* (2006) 15, 1453 - 1468.
133. Viera A.: Thyroid function testing in outpatients: are both sensitive thyrotropin (sTSH) and free thyroxine (FT4) necessary? *Fam Med* (2003) 35, 408 - 410.
134. Wahli W.: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med Wkly* (2002) 132, 83-91.
135. Wang T., Xu J., Yu X. *és mtsai.*: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in malignant diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* (2006) 58, 1 - 14.
136. Westergaard M., Henningsen J., Svendsen M. L. *és mtsai.*: Modulation of keratinocyte gene expression and differentiation by PPAR-selective ligands and tetradecylthioacetic acid. *The Journal of Investigative Dermatology* (2001) 116, 702-712.
137. Whitfield G. K., Jurutka P. W., Haussler C. A. *és mtsai.*: Steroid hormone receptors: evolution, ligands, and molecular basis of biologic function. *Journal of Cellular Biochemistry* (1999) Suppl 32-33, 110-122.
138. Winterfeld L., Cather J., Menter A.: Changing paradigms in dermatology: nuclear hormone receptors. *Clin Dermatol* (2003) 21, 447 - 454.
139. Wright T., Spencer J., Flowers F.: Chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* (2006 Jun) 54, 933 - 946.
140. Yang Q., Yamada A., Kimura S. *és mtsai.*: Alterations in skin and stratified epithelia by constitutively activated PPARalpha. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 374 - 385.
141. Yaylim-Eraltan I., Arzu Ergen H., Arikan S. *és mtsai.*: Investigation of the VDR gene polymorphisms association with susceptibility to colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* (2007).
142. Yazdanparast P., Carlsson B., Oikarinen A. *és mtsai.*: Action of topical thyroid hormone analogue, triiodothyroacetic acid in reversing glucocorticoid-induced skin atrophy in humans. *Thyroid* (2006) 16, 1157 - 1162.
143. Yumuk V.: Targeting components of the stress system as potential therapies for the metabolic syndrome: the peroxisome-proliferator-activated receptors. *Ann N Y Acad Sci* (2006) 1083, 306 - 318.
144. Zhang C., Duvic M.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* (2006) 19, 264 - 271.
145. Zoete V., Grosdidier A., Michielin O.: Peroxisome proliferator-activated receptor structures: Ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. *Biochim Biophys Acta* (2007).