

BFI

2006. JÚN. 12.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI

Szemle

82. ÉVFOLYAM

2006. 2. SZÁM



**Tanítványai köszöntik Dr. Simon Miklós emeritus
professzort 90. születésnapján**

OK

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLEDERMATOLÓGIAI 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. |
| Black Anikó dr. | Nagy Endre dr. |
| Daróczy Judit dr. | Nagy Károly dr. |
| Farkas Beatrix dr. | Nebenführer László dr. |
| Hrabovszky Tamás dr. | Podányi Beáta dr. |
| Horkay Irén dr. | Schneider Imre dr. |
| Horváth Attila dr. | Simon Miklós dr. |
| Hunyadi János dr. | Ifj. Simon Miklós dr. |
| Husz Sándor dr. | Török László dr. |
| Kárpáti Sarolta dr. | Várkonyi Viktória dr. |
| Kemény Lajos dr. | Zombai Erzsébet dr. |
| Korom Irma dr. | |

TARTALOM

82. évf. 2006. 2. szám

| | |
|---|-----|
| <i>Dobozy Attila dr.:</i> Professzor Dr. Simon Miklós köszöntése 90. születésnapján | 53 |
| <i>Schneider Imre dr.:</i> Az atopiás dermatitis kialakulásában szerepet játszó tényezők, a betegség kórtana | 55 |
| <i>Hunyadi János dr., Szabó Imre dr.:</i> A daganat kezelés dendritikus sejt-alapú immunterápiájának elmélete | 61 |
| <i>Kemény Lajos dr., Kinyó Ágnes dr., Baltás Eszter dr., Csoma Zsanett dr., Dósa Piroska dr., Gyulai Rolland dr., Bata Zsuzsanna dr., Dobozy Attila dr.:</i> A 308 nm-es excimer lézer a psoriasis kezelésében | 67 |
| <i>Husz Sándor dr., Kiss Mária dr., Frecska Irén dr., Tóth-Kása Izabella dr., Mihályi Lilla dr., Szabó Éva dr., Kemény Lajos dr.:</i> Subacut cutan lupus erythematosus. Retrospektív tanulmány | 74 |
| <i>Farkas Beatrix dr.:</i> Hősokk fehérje (Hsp70) / melanoma-marker (Mel-5) sejtfelszíni antigén expressziós mintázat prognosztikai jelentősége cutan melanoma malignumban | 79 |
| <i>Török László dr., Krenács László dr., Kocsis Lajos dr., Németh Szilvia dr., Bagdi Enikő dr.:</i> A parapsoriasis és mycosis fungoides kapcsolata: Az immunmorfológiai és molekuláris biológia vizsgálatok jelentősége | 87 |
| <i>Kószó Ferenc dr., Morvay Márta dr., Csitos Ágnes dr., Gaál Magdolna dr., Varga Erika dr., Kovács Réka dr., Endreffy Emőke dr., Kiss Mária dr., Kemény Lajos dr.:</i> Porphyria cutanea tarda, hereditær haemochromatosis, scleroderma cicrcumscripta, valamint haemangioma cavernosum | 92 |
| <i>Korom Irma dr., Oláh Judit dr., Varga Erika dr., Földes Márta dr., Kemény Lajos dr.:</i> Ritka melanocytás naevusok: clonalis naevusok | 96 |
| <i>Nagy Gyula dr.:</i> Blaschko-vonalak mentén fellépő herpes zoster esetek | 100 |
| <i>Morvay Márta dr., Altmayer Anita dr., Gaál Magdolna dr., Csitos Ágnes dr., Kemény Lajos dr.:</i> Bőrfiatalítás nonablatív lézerek és fényt kibocsátó készülékek segítségével | 104 |
| <i>Kapitány Klára dr., Kis Erika dr., Mohos Gábor dr., Szegedi Ilona dr., Varga János dr., Kemény Lajos dr.:</i> Hónalji defektusok zárása hidradenitis suppurativa miatti exstirpatio után | 109 |
| <i>Kovács László dr.:</i> A természetgyógyászat „gyöngyszemei” | 112 |

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

Simon Miklós professzor emeritus 90 éves



A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle jelen számával Simon Miklós professzort köszöntik 90. születésnapja alkalmából tanítványai, tanítványainak tanítványai és szellemi dédunokái. Az ünnepségből részt kér a Magyar Dermatológiai Társulat, sőt az egész európai dermatológia is.

Az ünnepelt régi erdélyi családban, 1916. május 11-én Nagyrőcén született. Középiskoláit Sárospatakon és Miskolcon végezte, majd a debreceni Tisza István Tudományegyetem hallgatója lett, ahol 2 éves katonai szolgálatot követően 1943-ban avatták orvosá. Hallgatóként az Anatómiai- Biológiai Intézetben fejtett ki tudományos tevékenységet, ahol pályamunkájában két, addig nem ismertett gégeizmot írt le. A diploma megszerzése után katonarovosi szolgálatot teljesített. A II. világháború végén a budapesti III. kerületi Nemibeteg gondozó Intézetben végzett önkéntes munkát, ahol sebesülteket és menekülteket látott el.

1945 áprilisában visszatért a debreceni Bőrgyógyászati Klinikára, ahol kezdetben fénybiológiai kísérleteket végzett, leírta a PAS és a benzotriazol fényvédő hatását, és módszert dolgozott ki a fotoprotektív hatás mérésére. A következő években érdeklődése a bőrgümőkör felé fordult, ebből a témakörből készítette 1958-ban kandidátusi értekezését. Hazánkban elsőként közölte a Tuberculosis subcutanea fistulosa kórképet, majd a Lupus miliaris disseminatus klinikai, bakteriológiai és szövettani vizsgálatokkal elkülönítette a valódi tbc-s kórképektől és a tuberculidektől.

Debreceni pályafutása során 1950-től adjunktusként,

1954-től docensként tevékenykedett. 1965 márciusában nevezték ki a Szegedi Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájára tanszékvezető egyetemi tanárnak. Hihetetlen energiával és munkabírással kezdett munkájához, új lendületet adott a klinika tevékenységének. Szegeden is bevezette a funkcionális dermatológiát és itt teljesedett ki iskolateremtő tevékenysége.

Magyarországon elsőként létesített dennatochirurgiai osztályt, korszerű műtőt létesített. Számos bőrgyógyászati kórkép első magyarországi leírója, és Ő vezette be hazánkban a PUVA kezelést. Szegedi tudományos tevékenységének 2 legfontosabb területe a porphyrin anyagcsere betegségek kutatása és a klinikai immunológia lett.

A porphyrinopáthiákkal kapcsolatos kutatásainak első eredményeként 1966-ban Hamburgban a Marchionini emlékülésen egy porphyriás testvérpár esetét ismertette, akik betegségét nem lehetett egyetlen addig ismert betegcsoportba sem besorolni. A betegséget később porphyria hepatoerythropoetica-nak nevezték el, és ezt a következő években többen Simon-porphyriaként említik. Simon professzor a porphyria cutanea tarda pathogeneziséről írt doktori értekezését 1982-ben védte meg. Az általa alapított diagnosztikus porphyrin laboratórium máig tartó nemzetközi elismertségét jelzi, hogy az International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), valamint a British Porphyria Association (BPA) honlapján a szegedi porphyrin laboratóriumot a legjobb szakértők közt tartja nyilván.

A klinikai immunológia területén munkatársaival allergológiai vizsgálatokat végzett, elsőként különítették el

immunológiai módszerekkel a bőrtuberkulózisokat és a sarcoidósist, korszerű módszereket vezettek be a klinikai diagnosztikába (immunhisztológia, lymphocita transzformációs teszt, a lymphocita alosztályok elkülönítése és funkcionális vizsgálata, a granulocita funkció vizsgálata, stb.), és jelentős felismerést tettek több betegség immunopathogenezisére vonatkozóan. Ezek a vizsgálatok alapozták meg azt a fejlődést, amely az elmúlt évek során oda vezetett, hogy a szegedi klinika Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika néven az ország első egyetemi allergológiai klinikája lett.

Simon professzor állandó résztvevője volt a nemzetközi kongresszusoknak, rendszeresen látogatta Európa vezető bőrgyógyászati klinikáit. Számos esetben tartott vendég-előadást német, osztrák és holland klinikákon. Vendégprofesszorként tevékenykedett – többek között a Cormane által vezetett amszterdami Bőrgyógyászati Klinikán. Évente Szegeden rendezett nemzetközi bőrgyógyászati konferenciát, amely rendszeres találkozást biztosított az NSZK és az NDK bőrgyógyászainak. Ezt ismerte el az NSZK elnöke, amikor a „Német Szövetségi Köztársaság szolgálati érdemrendjének nagykeresztjé”-vel tüntették ki. Kiváló nemzetközi kapcsolatainak köszönhető, hogy munkatársai összesen több mint 15 évet tölthettek vezető nyugat-európai klinikákon.

Vezetői tevékenységét a hihetetlenül nagy szakmai műveltség, az alaposág, megfontoltság és igényesség jellemezte, munkatársaitól megkövetelte a folyamatos továbbképzést és olvasást.

Iskolateremtő tevékenységét bizonyítja, hogy munkatársai közül heten lettek egyetemi tanárok, 13-án kandidátusi minősítést szereztek, és hatan akadémiai doktori címet nyertek. A magyar és az európai dermatológia megbecsülését bizonyítja, hogy az MDT elnökévé választotta, 1996 óta pedig annak örökös tiszteletbeli elnöke, 15 külföldi dermatológiai társaság tiszteleti vagy levelező tagja, a Német-Magyar Dermatológiai Társaság alapító elnöke. Számos szakmai kitüntetés mellett a debreceni és a szegedi egyetem Pro Universitate kitüntetésben részesítette. További kitüntetései: a Munka Érdemrend arany fokozata (1986), Szegedért Alapítvány Tudományos Kuratóriumának díja (1993), Eötvös-koszorú (1994), Szeged Város díszpolgára (1995), Batthyányi-Strattmann László-díj (1999), Széchenyi-díj (2001). A Német Dermatológiai Társaság 85. születésnapja alkalmából legmagasabb kitüntetésével, a két évente adományozható Karl Herxheimer emlékéremmel ismerte el a dermatológia területén elért kimagasló tudományos érdemeit.

Simon professzor immár húsz éve nyugdíjas, de nyugdíjas évei szorgos munkával telnek. Ez idő alatt hiánypótló etimológiai szótárt készített „Orvosi szófejtő tár” címen, és rendszeresen publikál orvostörténeti munkákat. Mindmáig intenzív kapcsolatot tart az erdélyi dermatológiával és az erdélyi magyarsággal. Rendszeresen részt vesz az Erdélyi Múzeumi Egyesület tudományos ülésein.

Mindannyiunk nevében tisztelettel köszöntöm, és hosszú, egészségben töltött, eredményekben gazdag éveket kívánok az ünnepeltnek!

Dobozy Attila

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika (megb. vezető: Dr. Kovács Bálint egyetemi tanár)

Az atopiás dermatitis kialakulásában szerepet játszó tényezők, a betegség kórtana*

Factors influencing the atopic dermatitis and the pathogenesis of the disease

SCHNEIDER IMRE DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző leírja az atopiás dermatitis (=AD) fogalma kialakulásának hátterét, a fő-, és mellék kritériumok megalkotásának fontosságát. Kitér a kórkép előfordulási gyakoriságára, prevalenciájára s ennek hazai vonatkozásaira is. Felsorolja azokat a tényezőket, amelyek az AD kialakulásában jelentőséggel bírnak (genetikai hajlam, környezeti tényezők, baktériumok, stb.). A legújabb kutatási eredmények alapján leírja a betegség pathogenetikai faktorait (citokinek, chemokinek, stb.), amelyek elengedhetetlenek ennek a kórképnek a kialakulásához

Kulcsszavak:

atopiás dermatitis - pathogenetikai tényezők - szintézis

SUMMARY

The author describes the development of the background of atopic dermatitis (=AD) and emphasizes the importance of the elaboration of major and minor criteria. He refers to the prevalence of AD and tells data reference to Hungarian circumstances. The author specifies the factors (genetic background, environmental agents, bacteria, etc.) they play an important role in the development of AD. On the ground of recent investigations he describes the pathogenetic factors (cytokines, chemokines, etc.) they are indispensable to the emergence of this disease.

Key words:

atopic dermatitis - pathogenetic factors - synthesis

Az atopiás dermatitis (= AD) idült jellegű, kínzó viszketéssel járó bőrbetegség, amely az esetek mintegy 10-15%-ában csecsemő-, és gyermekkorban jelentkezik. A felnőttkori előfordulás kb. 3%-os. A folyamat elsősorban az iparosodott, fejlett államokban fordul elő és a kiváltásában a genetika tényezők mellett környezetszennyeződés, bakteriális tényezők, stb. szerepelnek. Az AD-es kóreselek száma az utóbbi 2-3 évtizedben jelentősen megnőtt. A kórkép tünetei a XVIII. sz. végén már ismertek voltak, azonban hosszú időn keresztül a folyamat nehezen volt jellemezhető. – Később az atopiás állapottal együttjáró bőrtünetek (neurodermitis, ekzema, stb.) jelölésére Wise F., Sulzberger M. B. (1) az *atopias dermatitis* elnevezést javasolták. Az AD-nek korábban sok szinonim elnevezése (prurigo Besnier, exsudatives Ekzem, stb.) volt használatos. Hanifin J. M. és Rajka G. érdeme (2), hogy a kórkép kórismézéséhez elengedhetetlen fő-, és mellék kritériumok megfogalmazásával és csoportosításával megadták az alapot, amelynek révén az AD) diagnózisát fel lehetett állítani. Ezt követően több módosítás történt (Archer C. B. (3); Williams H. C. et al. (4), de a fő kritériumok mind meg-

maradtak. A Hanifin és Rajka összeállított mellék kritériumokat Czarnetzki B. (5) hat csoportba sorolta a könnyebb áttekinthetőség céljából. A kritérium rendszerek ismeretében és alkalmazásával világszerte megindult a megbetegedés előfordulási gyakoriságának, a prevalenciának a felmérése. A felmérés csaknem világszerte azt jelezte, hogy a kórkép az iparosodott országok lakosai között nagyobb gyakorisággal fordul elő, mint pl. az elmaradott régiók lakosai esetében. Az AD prevalenciájában való földrajzi különbségek jelezték, hogy a folyamat gyakoribb a nagyobb szélességi körök mentén, ill. az USA észak-nyugati részén hasonló az előfordulás mint Japánban, vagy Észak-Európában (6). A legtöbb tanulmány szerint a betegségben enyhe női túlsúly van. Egy ideig előtérben volt az ún. „hygienes hipotézis, amely szerint a nagyobb család és a vidéki életmódnak védő hatása van. Újabb vizsgálat szerint (7) a korai életkorban jelentkező fertőzésnek nincs védő hatása az AD kialakulására. Tény, hogy az AD korai életkorban való megjelenése, majd respiratorikus” allergia társulása és a városi életmód súlyos megbetegedéshez vezet (8).

Az AD első hazai prevalencia felmérése Baranya megyében történt csaknem 1500 iskolásgyermek (pécsi és vidéki iskolák tanulói) vizsgálata a nemzetközileg elfoga-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

dott *Schultz-Larsen* féle kérdőív segítségével. A felmérés szerint az AD prevalencia 15,1%-nak bizonyult; a nagyvárosi iskolákban magasabb (16,5%) –, a kisebb települések iskoláiban alacsonyabb (13,7%) értékeket kaptak a szerzők (9, 10, 11), akik a családi gyermekorvosok segítségével végezték e munkát. Ezt követően az ország észak-keleti részén is megtörtént a kórképpel kapcsolatos felmérés (a felső határ 19 éves kor volt) és hasonló eredmény született (12, 13).

A kidolgozott kritériumrendszer birtokában a már biztosan AD-nek kórismézett betegek esetében elsősorban a *fő kritériumok elemeivel kapcsolatban* (pruritus, lichenificatio, idült-, vagy idültlen visszatérő dermatitis, az atopia egyéni és családi előfordulása) jelent meg számos új adat. Emellett a *mellék kritériumok* vonatkozásában ugyancsak sok információ gyűlt egybe az *objektív klinikai* (crusta lactea a csecsemőkorban, stb.) –, a *szubjektív klinikai* (viszketés a verejtékezéskor, stb.) –, az *I. típusu immunológiai eltérések* (emelkedett szérum IgE-szint, tápanyag intolerancia, stb.) –, *funkcionális anomáliák* (arci hallványság, fehér dermografizmus, stb.) –, a *szem és környékének rendellenességei* (cataracta, stb.) csoportokban. A betegvizsgálatok során egyértelműen kiderült, hogy az emelkedett szérum IgE szint *nem előfeltétele* az AD diagnosízának a kimondásához. Ez viszonylag korán a felszínre került, ami által *Wüthrich B.* (14) az AD-t „*extrinsic*” és „*intrinsic*” típusokra osztotta. Az *előbbire* jellemző a spec. IgE magas szintje és az antiallergiás kezelés eredményessége. Az ú.n. *intrinsic* forma esetében nem mutatható ki a spec. IgE és az antiallergiás kezelés nem eredményes. Azoknál az AD-es betegeknél, akiknél nincs emelkedett IgE-szint, ill. társult allergiás állapot, azoknál a következő elnevezések használatosak:

- atopiform dermatitis nem-allergiás dermatitis
- intrinsic AD nem-allergiás atopiás ekzema/
 dermatitis szindróma
- nem-atopiás ekzema

Ily módon az IgE kimutathatósága másodlagos fontosságú kísérő jelenség és nem egy fontos pathogenetikai tényező.

Viszonylag korai felismerés volt az, hogy az AD heveny és idült állapotának kiváltásában a Th2-, ill. Th1 sejtek és citokinjeik játszanak döntő szerepet. A Th2 sejtek részéről az IL-4, IL-13, IL-16 –, míg a Th1 sejtek oldaláról az IL-2, IL-12, IFN- γ citokinek játszanak kulcsszerepet. A betegség heveny állapotában a Th2 sejtek javára eltoltt egyensúlyi állapot a jellemző, a Th2 citokinek dominálnak és az idült, vagy megnyugodott stádiumban a Th1 citokinek vannak előtérben; minden therapiás beavatkozás célja ennek az utóbbi állapotnak az elérése. Az IL-4 elengedhetetlenül szükséges az IgE szintézishez s ugyanakkor az IL-4 gátolja a Th1 sejtek működését. Fordított tulajdonsággal rendelkezik a Th1 sejtek citokinje az IFN- γ . A nagy molekulájú környezeti allergénekre (házipor atkák, pollen, stb.) való reakció: az IgE termelés és az eosinophil (= eo) granulociták aktiválódása, ezek mind következményei a Th2 dominanciának. Mai tudásunk szerint a bőr felszínére jutó legkülönbözőbb antigéneket az epidermis-

ben lévő Langerhans sejtek (= LC) veszik fel és a sejtfelszíni (HL-DR) antigének segítségével mutatják be (presentálják) azokat az epidermisbe vándorolt Th limfociták számára és a környezetben lévő keratinociták a solubilis, fehérje jellegű mediátorok, ú.n. citokinek termelésével vesznek részt az immunválasz erősítésében.

Az AD *genetikája* Már a 80-as évek elején vetődött fel határozottan annak lehetősége, hogy az AD etiológiájában genetikai komponensek szerepelnek. Az atopiás betegség képe összetett és az örökletes tényezők fontosságára utalnak a családi vizsgálatok és az ikertanulmányok. Az AD predispozíciójában érintett genetikai determinánsok olykor közösek a respiratorikus atopiáéival, vagy az IgE determinánséival, de *olykor* különállók. Az atopia látens volta jól megfigyelhető az egypetéjű ikrek esetében (16). Az AD szimultán előfordulása az egypetéjű ikreknél 77%, míg a kétpetéjűeknél 15%, ami a betegségre való hajlam erős genetikai hátterére utal. Az AD genetikai vonatkozásainak felderítése részben a „linkage-”, részben a „jelölt génnek” analízise révén történik. Az utóbbi időben az AD-re jellemző u.n. jelölt géneket azonosítottak: az *5q31-33 chromosomán* Th2 citokinek tartalmozó gén régiókat mutattak ki, amelyek a kórkép esetében előtérben vannak: IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF. A linkage analízissel mutatták ki, hogy a *16p11.2-12 chromosoma* a magas szérum IgE-szinttel van kapcsolatban. Cookson W. et al (15) nevéhez fűződik annak felismerése, hogy a *11q13 chromosoma* a magas affinitású IgE-receptor (Fc ϵ ERI) béta-láncát kódolja. Nemrég került felfedezésre az, hogy az *1q21* és a *17q25 chromosoma* az idült gyulladáshoz kapcsolódó folyamatnak, a psoriasisnak is gén régiója, amely az idült bőrgyulladás kontrolljában lehet érintett. Ugyancsak egy idült gyulladáshoz kapcsolódó folyamat, a m.Crohn-nal sikerült az AD-es betegek esetében egy közös genetikai sajátosságot, a CARDI 5-t (= caspase recruitment domain containing protein) felfedezni. Az *5q31-chromosomán* lokalizálódik a Netherton gén (SPINK5) az IL-4 csoporthoz közel. A Netherton szindróma (NS) – amelynek részjelensége az AD is – a SPINK5 gén mutációja révén jön létre, amely az epidermis serum proteinase inhibitor LEKTI (= Lympho epithelial K asal type-related Inhibitor)-t kódolja. A SPINK5 NS gén G1u420-Lys polimorfizmusa kapcsolódik az AD-szel és a LEKTI proteinase inhibitor hiánya nagy jelentőséggel bír a keratinociták és hízósejtek (PARs) (= proteinase activated receptors) vonatkozásában a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokban. A *3q21 chromosomán* a Th2 sejtek differenciálódására jeleket adó CD80 és CD86, u.n. kostimuláló molekulák lokalizálódnak és amelyek az allergiás gyulladás közvetítésében alapvető szerepet játszanak.

A csecsemőkor elején a Th2 dominancia a jellemző s a környezeti hatások, baktériumok, vírusok hatására a Th1 túlsúly kerül előtérbe. A hygienes viszonyok javulása, valamint az antibiotikumok olykori nem adekvát alkalmazása eredményezi azt, hogy a folyamat átterjed a légutakra, és allergiás rhinocconjunctivitis, asthma bronchiale alakul ki; a folyamat a szó valódi értelmében *atopias* menet-tel („atopias mars”) jellemezhető és a megjelenést *atopias diathesis-nek* mondjuk.

Az AD-es betegek többségénél a perifériás vérben eo-ek és *emelkedett IgE-szint* a jellemző, amely egyben a Th2 túlsúlyra is utal. Az IL-4 és az IL-13 az IgE isotípus kapcsolásban érintett és ugyanakkor az IL-5 az eo-ek túlélését közvetíti. A Th1 sejtek apoptózisának magas arányát lehetett kimutatni, amely egy mechanizmus lehet a Th2 sejtek túlsúlyának a növelésében. Ugyanakkor ki kell emelni, hogy a betegség lefolyásában, aktivitásában bizonyos markerek mutatható ki: generizált eo.-ia, az eo. kationos protein (ECP) szintjének növekedése, a chemotaktikus faktorok: IL-16, eotaxin, MDC (= macrophag derived chemokin), TARC (= thymus and activation regulated chemokin), RANTES (= regulated on activation of normal T cell expressed and secreted). Az AD-es betegek tünetes és tünetmentes bőrében magas mRNA tartalom volt kimutatható az IL-4, IL-5 és IL-13-ban. A heveny bőrtünetekben alig volt kimutatható mRNA a Th1 citokin IFN- γ és IL-12 esetében. Az APT (= atopiás patch test) és a fenti adatok alapján egyértelmű, hogy az AD esetében egy bifázisos reakcióról van szó, amely Th2-vel indul és végül Th1 folyamatba megy át. Az AD heveny és idült fázisában solubilis tényezők is hozzájárulnak a sejtek megjelenéséhez: a chemokin MIP4/CCL 18 (= macrophag inflammatory protein), TARC/CCL217, MDC/CCL22 (= macrophag derived chemokin). Emellett az eotaxin (CCL11) az, amely a gyulladós bőrben az eo.sejtek megjelenését kiválthatja.

Az antigén prezentáló sejtek Az AD-es betegek tünetes bőrében nagy számban vannak részben LC-sejtek, részben IDEC (= inflammatory dendritic epidermal cell) sejtek. Ezeknek a felszínén vannak a nagy affinitású IgE receptorok (Fc ϵ RI), amelyek az allergén-specifikus IgE molekulát felveszik s kivándorolva a regionális nyirokcsomókba átadják a feldolgozott antigéneket a naiv T sejteknek és ezzel kiváltódik az u.n. primér immunválasz. Az ismételt allergén kontaktus esetében a *memoria T-sejtek* révén a bőrben létrejön a szekundér immunválasz. Az antigén-specifikus aktivált T-sejtek az AD-es betegek tünetes bőrében kimutathatók, amelyek a CLA (= Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen) kifejeződése által szervspecifikus jeleket kapnak a bőrbe való bevándorlásához. A chemokin receptor CCR10 és a CCL27 chemokin vesznek részt a folyamatban, a gyulladós bőrbe való vándorlásban, amely folyamatot „T-cell homing”-nak nevezünk.

A bőr barrier rétege az AD-es betegek esetében károsodott. Ennek következtében a baktériumok, vírusok, allergének könnyen juthatnak a szervezetbe. Hogy a keratinociták kimutatott intrinsic defektusa, amely e sejtek magas aktivitása és a pro-inflammatorikus citokinek és chemokinok: IL-1 α , TNF- α , vagy GM-CSF révén fejeződik ki, a csökkent barrier oka-e vagy hatása-e, ma még nem ismert. Aktivált T-sejtek ugyancsak releváns részei lehetnek az AD-es betegek keratinocitáiban a Fas-ligand apoptózis kiváltásában.

Staphylococcus aureus szerepe. E kórokozók nagy számban telepsznek meg az AD-es betegek bőrén, amely e betegek megváltozott fibrin-, és fibrinogen összetételét

jelezheti A kórokozók toxinokat: S.aureus enterotoxin-t (SEA), B (SEB)-t, stb.-t termelnek és a betegek egy része ezek ellen túlérzékenységgel reagálhat. A S.aureus enterotoxinokhoz tartoznak a *superantigenek*, amelyek az antigén prezentáló sejtekre, az MHC-T sejtkomplexekre tudnak hatni. Adatok vannak arra is, hogy a S.aureus superantigenek a szabályozó T-sejtek szuppresszív funkcióját felfüggeszthetik. Az innate immunitási rendszer aktiválásában az u.n. *Toll-like receptorok (TLR)* jelentős szerepet játszanak. A TLR2, -4 és -9 különböző mikrobiális vegyületeket kötnek meg; pl. a baktérium sejt felszínén lévő mikrobiális struktur proteinek felismerése a Th1 citokinek megjelenéséhez vezet, amely a *NF- κ B-től* függ.

Vírusfertőzések. Atkák. Az AD-es betegek fogékonyak bizonyos vírusfertőzésekre és itt elsősorban a Herpes simplex vírus I, II. típusairól van szó. Megjelenhetnek az *ekzema herpeticum*, vagy a molluscum contagiosum esetében az *ekzema molluscatum*. Nem körültekintő oltás esetében *ekzema vaccinatum* alakulhat ki; jelentős szerepe van ebben a folyamatban az u.n. *plasmacytoid dendrit sejteknek* (pDC), amelyek az AD-es betegek esetében kevesebb vírusellenes hatású interferon- α , ill. β -t termelnek, ill. a számuk jelentősen csökkent. E sejtek jellemzője az a képesség, hogy a fenti interferonokat képezik pl. RNA vírusok jelenlétében a TLR9 és 7 által. – Közismert, hogy a különböző atkák az AD-t ki tudják váltani.

Élelmiszerek és aeroallergének. Gyermekeknél tojás, tehéntej, szója, földimogyoró az AD-t *esetleg* kiváltani és rosszabbítani képesek, azonban az évek előrehaladásával a bőrgyulladás csökken és esetleg csak a hallal és a földimogyoróval marad meg a túlérzékenység. Az élelmiszer provokáció esetében óvatosan kell eljárni, mert *korai reakciók* jelenhetnek meg gyomor-bél panaszok, csalánkiütés és légúti tünetek formájában. Az élelmiszerallergénekre való tesztelést ajánlatos az APT-tel kiegészíteni, mivel ennek a prick teszttel és a kettős vak placebo kontrollal együtt lényegesen nagyobb a specificitása és az érzékenysége. Hasonló a vizsgálati eljárás az aeroallergének esetében. Meg kell említeni, hogy az AD-nél nagy valószínűleg *autoimmunreakció* is előfordul. Eddig több, AD-sel, ill. atopiás megbetegedéssel kapcsolatos autoallergéneket tudtak kimutatni, amelyek *Hom s 1-5* és *DSF70* jelölést kapták és ezeket az atopiával kapcsolt autoantigének (ARA) csoportjába foglalták össze.

Neuroimmunológia és pszichés tényezők. Környezeti tényezők. A stresszről és a pszichés tényezőkről tudott, hogy az AD recidíváját válthatják ki. A neuropeptid: calcitonin gene related peptide (= CGRP) az epidermalis idegvégződésekkel és a LC-vel való kapcsolatában lehet ennek a folyamatnak a mediátora. Kimutatták, hogy a Substance P (= SP) és a vasoactiv intestinalis peptid (= VIP) szintek a stress helyzetekben magasabbak. Bizonyos környezeti tényezők (tápanyagok, aeroallergének, textíliák, izzadság, stb.) hozzájárulhatnak az AD kialakulásához.

Szoptatás és dohányzás. A szoptatás szerepét egy ideig ellentmondásosan tárgyalták az AD kialakulásában; a mai álláspont az, hogy az AD-es csecsemőt legalább 4 hónapig ajánlatos szoptatni. – A környezeti tényezők közül az

aktiv dohányzásról kimutatták, hogy az AD-es gyermek pl. házipor atka allergén érzékenységének kialakulásában kifejezetten károsító hatása van.

Az AD kórtana, lefolyása. Szintézis kísérlet. Az AD tünete között a viszketés az egyik vezető tünet, amelynek hátterében a száraz bőr, valamint a pszichés tényezők állnak. A bőr szárazsága a barrier réteg károsodott voltát is jellemzi, amely hajlamos a kórokozók megtelepedésére és a S.aureus toxinok termelésére. Mind a barrier károsodás (pl. vakarózás), mind a szuperinfekció (gombák, vírusok) lehetővé teszi a vírusos kórképek megjelenését, az allergének hámba való kerülését és a LC-eknek, ill. IDEC sejteknek való bemutatását. Ezek az allergének megfelelő formában a környező nyirokcsomókba jutnak a naiv sejtekhez és a memoria T-sejtek révén jön létre a Th2 sejtek aktiválása ("Heveny AD"). A Th2 sejtek által elválasztott IL-4 és főleg IL-5 hatására megjelenő eo. granulociták több citokint: ECP-t, EDN(= eo.derived neurotoxin) -, MBP (= major basic protein)-, EP (= eo.peroxidase)-t szekretálnak és ezek a barrier réteg további pusztítását végzik. Az IL-12 hatására a Th1 sejtek aktiválódnak s létrehozzák az „Idült AD”-t. Ennek a stádiumnak a kimenetele lehet: gyulladás, recidívával kapcsolt gyulladás és esetleg malignus lymphoma. A Th2 sejtek aktiválódásával jár egyrészt az IL-4, ill. az emelkedett szérum IgE-szint megjelenése, amely hízósejt degranulációt, histamin felszabadulást vált ki a viszketés ismételt megjelenésével. Részben a histamin (hízósejtekből, basofilekből), részben eddig pontosan nem ismert eredetű mediatorok hatására újból megjelenik a viszketés, vakarózás, stb. – Az AD kórtanának összefoglalásából, szinoposis kísérletéből kiderül, hogy számos citokin és chemokin, stb. szerepel a kórkép lefolyásában. A klasszikusnak számító készítmények mellett a kórkép kezelésében azoktól a szerektől várható eredmény, amelyek többek között ezekre a receptrokra hatnak.

IRODALOM

1. Wise F., Sulzberger M. B.: Footnote on problem of eczema. Neurodermitis and lichenification. In.: Wise F., Sulzberger M. B. (eds.): Year Book of Dermatology and Syphilology. Chicago, Year Book, 1933.
2. Hanifin J. M. Raika G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm.Venereol. (Stockh) Suppl (1980) 92, 44-45.
3. Archer C. B., Hanifin J. M.: Recognizing atopic dermatitis. Diagnosis (1987) 3, 91-94.
4. Williams H. C. és mtsai: The U.K. working party's criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discrimination for atopic dermatitis. Br. J. Dermatol. (1994) 131, 383-389.
5. Czarnetzki B.: Atopisches Ekzem. In.: Czarnetzki B. et al.(Eds.): Dermatologie und Venerologie. Walter de Gruyter, Berlin, 1992.
6. Laughter D. és mtsai: The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. J.Am. Acad. Dermatol. (2000) 43, 649-655.
7. Benn C. S. és mtsai: Cohort study of sibling effect, infectious diseases and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. Br. Med. J. (2004) 328, 1223-1226.
8. Ben-Gashir M. A. és mtsai: Predictors of atopic dermatitis severity over time. J. Am. Acad. Dermatol. (2004) 50, 349-356.
9. Harangi F. és mtsai: Atopiás dermatitis gyermekkorban. Baranya megyei felmérés. Gyermekgyógyászat (2002) 53, 569-577.
10. Harangi F. és mtsai: Atopiás dermatitis előfordulási gyakorisága Baranya megyei iskolás gyermekek körében. Orv.Hetil. (2003) 144, 429-433.
11. Sebők B. és mtsai: Familiar and environmental factors influencing atopic dermatitis in the childhood. J. Eur. Acad. Dermatol. (2006) (in press).
12. Kuhnyár Á. és mtsai: Az atopiás dermatitis előfordulási gyakoriságának vizsgálata a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében élő 19 év alatti lakosok körében. Gyermekgyógyászat (2005) 56, 419-425.
13. Kuhnyár Á. és mtsai: The prevalence of atopic dermatitis among children under 19 in an East-Hungarian agricultur county Szabolcs-Szatmár-Bereg. (Elküldés előtt)
14. Wüthrich B.: Neurodermitis atopica sive constitutionalis. Ein pathogenetisches Modell aus der Sicht der Allergologen. Akt. Dermatol. (1983) 9, 1-7.
15. Cookson W.: The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium Nat. Rev. Immunol. (2004) 12, 978-988.
16. Wüthrich B. és mtsai: Total and specific IgE (RAST) in atopic twins. Clin. Allergy (1981) 11, 147-151.

*Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Bőr,- és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)
OVSZ, Debreceni Regionális Vérellátó Központ (igazgató: Medgyessy Ildikó dr., főorvos)
közleménye*

A daganat kezelés dendritikus sejt-alapú immunterápiájának elmélete*

Basic principles of dendritic cell based cancer immunotherapy

HUNYADI JÁNOS DR., SZABÓ IMRE DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény összefoglalja a dendritikus sejtek immunreguláló szerepéről jelenleg rendelkezésre álló adatok mellett azokat a törekvéseket is, amelyek célja a szervezet tumor felismerésének fokozása. A daganatos betegek tumor ellenes immunitása tumorantigénnel feltöltött dendritikus sejtekkel történő ismételt immunizálással fokozható, ugyanakkor a klinikai válaszreakció hatékonysága nem minden esetben követi az immunológiai történéseket. A szerzők, az első magyarországi kontrollált klinikai tanulmány kapcsán mutatják be a colorectalis carcinoma miatt kezelt betegek dendritikus sejtalapú vakcinációját kísérő cutan immunreakcióit.

Kulcsszavak:
dendritikus sejt - tumor vakcina -
tumor immunitás

SUMMARY

The review summarizes our recent knowledge about the immunoregulatory role of dendritic cells and their application for enhancement of tumor recognition by the host. Cancer patients have been shown to develop anti-cancer immunity following repetitive immunization with tumor antigen loaded dendritic cells resulting in various degrees of clinical responses. The authors show clinical evidences of successful immunization of colorectal carcinoma patients with dendritic cell based vaccines in the first controlled Hungarian clinical trial.

Key words:
dendritic cells - tumor vaccine - tumor
immunity

Rövidítések:

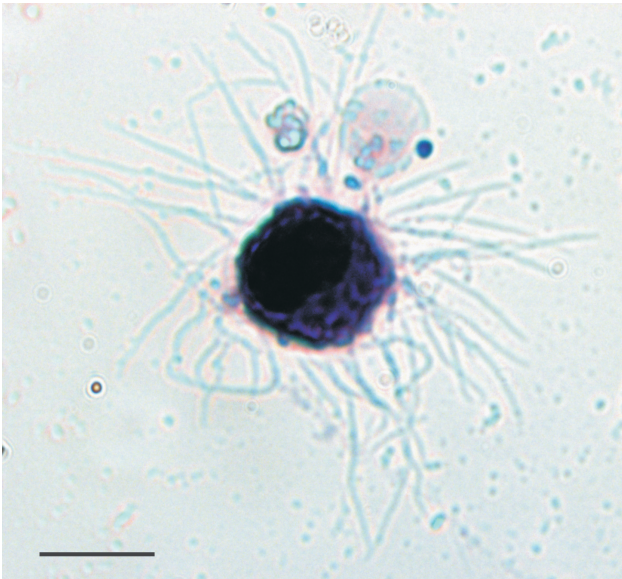
| | |
|--------|---|
| CD | Sejtfelszíni differenciációs marker |
| CTL | Citotoxikus T limfocita |
| DC | Dendritikus sejt |
| GM-CSF | Granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor |
| IFN | Interferon |
| Hsp | Hő-shock fehérje |
| Ig | Immunglobulin |
| IL | Interleukin |
| MHC | Fő hisztokompatibilitási antigén |
| MIP-3a | Makrofág gyulladáscsökkentő fehérje-3a |
| PGE2 | Prostaglandin E2 |
| TAA | Tumor asszociált antigén |
| TAP | Antigén feldolgozással kapcsolatos transzport fehérje |
| TGFb | Tumor növekedési faktor b |
| TNFa | Tumor nekrosis faktor a |

A dendritikus sejtek (dendritic cells, DCs) központi immunregulációs szerepéről, eredetéről, éréséről, az érés kapcsán bekövetkező sejtfelszíni és intracelluláris változásokról számos külföldi (4, 14) és hazai összefoglaló

(16, 17) jelent meg. Az elmúlt évtized intenzív laboratóriumi és klinikai vizsgálatai lehetővé tették, hogy a dendritikus sejt-alapú immunterápia ma már a klinikai immunológia és onkológia lehetséges (szupportív) terápiás arzenáljához tartozzék (21, 32, 34, 36, 46). A vakcina készítése, terápiás alkalmazása és a betegek onkológiai és immunológiai követése centrumokban történik. Az első ilyen magyarországi centrum Debrecenben létesült az Orvostudományi Egyetem és Omninvest Ltd. közös vállalkozásában.

A dendritikus sejt-alapú vakcina előállításához a sejteket többféle úton nyerhetjük. Az egyik általánosan használt módszer a perifériás vérből származó monocitákból indul ki. Tekintve, hogy normálisan a fehérvérsejteknek alig 1%-a monocita, a leukoferezis előtt a csontvelői mielopoiezist növekedési faktor, pl. GM-CSF (granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor) adásával stimulálni kell. Az így előkezelt betegek perifériás vérből leukoferezissel nyerhetünk fehérvérsejt szuszpenziót, amiből a monocitákat izoláljuk, majd laboratóriumi körülmények között GM-CSF és IL-4 (interleukin 4) jelen-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény



1. ábra

Tipikus dendritikus sejt morfológia hosszú nyúlványokkal, a GM-CSF/IL-4 jelenlétében történő in vitro tenyésztés 5. napján. Hematoxilin eosin festés.
Scale bar: 25 mikron

létében egy hétig tenyésztjük (38, 50). A tenyésztési periódus végére a sejtek jellegzetes morfológiai átalakuláson mennek keresztül és nyúlványos, dendritikus sejteké válnak (1. ábra).

A sejtek differenciálódását két lényegesen eltérő funkcionális állapot jellemzi: az un. éretlen dendritikus sejtekre az antigén felvétel, míg az érett sejtekre az antigén bemutatás jellemző. A differenciálódási folyamatot számos változás kíséri a fenotípus és sejtfunkciók vonatkozásában (4, 14).

Az éretlen dendritikus sejtek a környezetből antigént tudnak felvenni és sejten belül feldolgozni. Az antigén felvétel történhet fagocitózis vagy pinocitózis útján, valamint számos receptor-mediált folyamat is ismert pl. lektin-, Fc-, Ig-receptorok részvételével (10, 12, 42, 47). Az antigén felvétel, de feltételezhetően attól független stimulusok is (mint pl. $IFN\alpha$, β ; $IL-1\beta$; $TNF\alpha$; $CD40$) beindítják a dendritikus sejtek érési-, differenciálódási folyamatát, amivel párhuzamosan az antigén felvevő receptorok sejt felszíni expressziója fokozatosan csökken (18).

Az érett dendritikus sejtek további antigén felvétellel már nem képesek. Feladatuk az, hogy az előkészített antigént az immunsejtek számára felismerhető módon a felszínükön prezentálják. Ebből a szempontból a szervezet leghatékonyabb antigén prezentáló sejtjei, tekintve, hogy a sejt felszínen expresszált antigén komplexumok száma sokszorososan (10-100-szorosan) felülmúlja a többi antigén bemutató sejtet (B sejtek, monociták) (22). Az antigén bemutatás során aktiválják az antigént felismerő $CD8^+$ citotoxikus (30) és $CD4^+$ helper T limfocitákat (5, 43), ill. a szervezetben egyedülálló módon képesek naiv $CD8^+$ T sejteket is aktiválni (31). Az antigén bemutatása

a fő hisztokompatibilitási antigénekkal (MHC-I és MHC II) kapcsolatosan történik (26). A tumordestrukciónak szempontjából fontos, hogy az éretlen dendritikus sejtek által felvett tumorantigének, az MHC I molekulákhoz kötötten is expresszáldhatnak és így közvetlenül aktiválni tudják az effektor, $CD8^+$ citolitikus T limfocitákat (CTL) (19, 40). Ebben a folyamatban többek között a $CD91$ receptor szerepe fontos, mivel elősegíti a stresszproteinekhez (heat shock protein) kötődést, amúgy gyenge immunogenitású antigének felvételét (52). Hasonló CTL reakció alakulhat ki apoptotikus tumor sejtek $CD36$ receptoron keresztül történő felvételét követően is (1, 37). Az így felvett antigének intracelluláris feldolgozása a proteosómákban kezdődik, ahonnan transzportáló fehérjék ($TAP-1$, $TAP-2$) szállítják az endoplazmatikus retikulumba (25). Itt történik az MHC I molekulákhoz való kötődés, amit a komplexum sejt felszíni expressziója követ. Az exogén antigének (baktériumok, gombák, vírusok, protozoonok és toxinok) intracelluláris feldolgozása eltér az endogén antigénekétől. Lényeges különbség, hogy az így felvett antigének intracelluláris fragmentálódása az endoszómákban történik, majd az antigén epitópok az MHC II molekulákhoz kötötten jutnak a felszínre. Az MHC II molekulához kapcsolatosan expresszáldó antigének a $CD4^+$ T sejtek aktiválódásához vezetnek és lehetővé teszik az immunmemória kialakulását (7, 22, 41). A dendritikus sejtek in vivo érését mikrobiális stimulusok is elősegíthetik, amely folyamatban 2 receptorcsalád, a Toll-like receptorok (lipopoliszaharida kötés) és a TNF (Tumor Nekrózis Faktor)-receptorok szerepe ismert (4). Az érett dendritikus sejtek mobilitása megváltozik/fokozódik, ami alapvetően a megváltozott adhéziós és migrációs sajátosságokkal áll kapcsolatban (4). Így pl. a differenciált Langerhans sejtek csökkent adhéziójáért a csökkent E-cadherin termelés felelős (4). Az E-cadherin biztosítja az éretlen dendritikus sejtek szöveti tapadását, ami előnyös az antigén felvétel során, viszont akadályozná a differenciálódó dendritikus sejtek célszervbe jutását. A nyirokszövetbe történő migrációt a $CCR7$ kemokin receptorok expressziója segíti elő (9, 45), amivel párhuzamosan a többi kemokin receptor felszíni expressziója csökken ($CCR1$, $CCR5$, $CCR6$, $CXCR1$) (9, 48, 49). Így biztosított az antigént bemutató/hordozó érett dendritikus sejtek célbaérése, vagyis az, hogy a sejtek a másodlagos nyirokszervek parakortikális T sejt zónájába jussanak, és ott szelektíven aktiválják a target T limfocitákat. Az érett dendritikus sejtek olyan további molekulákat juttatnak a felszínre ($B7-1/CD80$ és $B7-2/CD86$), amelyek stabilizálják a T sejtekkel létrejövő kapcsolatot (6). A T sejtek aktiválódása az érett dendritikus sejtek által termelt citokinek útján történik, ami egyben kvalitatív kontrollt is biztosít az aktiválandó T sejt típus szelektálásához. Így pl. az $IL-12$ termelődés inkább a $Th1$ típusú sejtek differenciálódását segíti, míg az $IL-10$ szekréció főleg $Th2$ típusú sejteket aktivál (4). A dendritikus sejtek által termelt citokinek további fontos szerepet játszanak az NK (természetes ölő) sejtek aktiválásában is (4).

A dendritikus sejtekben *in vitro* is végbemenő differenciálódási folyamat lehetőséget ad a sejtek laboratóriumi manipulálására. A prekursorokból átalakult éretlen dendritikus sejtek képesek arra, hogy a tenyésztő oldatba juttatott különféle antigén struktúrákat felvegyék és intracellulárisan feldolgozzák, továbbá, arra is, hogy a felszínre expresszálják az MHC I molekulák antigénkötő helyéhez pontosan illeszkedő antigén epitópot. A dendritikus sejt-alapú vakcinálás széleskörű klinikai bevezetésének egyik alapvető akadály az, hogy nem áll rendelkezésre minden beteg számára immunológiailag alkalmas tumor asszociált antigén (TAA). Az ideális TAA tumorspecifikus, jó antigenitással rendelkezik, a megfelelő tumor típusban általánosan előfordul és a beteg HLA típusa nem korlátozza az antigén prezentálást. Ilyen pl. a mutáns p53 colorectalis carcinómában (29). Ideális esetben ezek a tumor antigének nélkülözhetetlenek a tumor növekedéséhez, következésképpen a tumor nem tudja elrejteni azokat az immuntherápia elől (28). Az is fontos szempont, hogy a TAA a sejt felszínén megjelenő molekula legyen, különben a dendritikus sejtek által aktivált T sejtek nem ismerik fel a tumorsejteket. A gyakorlatban azonban ezek száma kevés, és a jelenleg ismert tumor antigének többsége a normál szöveti antigén repertoárból kerül ki (mint pl. a tirozináz, vagy gp100 melanómában). Ez magába rejti a keresztreakció révén kialakuló autoimmun reakció lehetőségét.

A fentiek figyelembevételével a dendritikus sejtek antigén feltöltésére több fajta eljárás alkalmazható. Az egyik módszer az MHC I molekula antigén kötő helyének feltöltésére irányul olyan tumor antigénből származó peptiddekkel (epitópok), amelyek pontosan beleillenek a molekula antigén kötő struktúrájába és a kialakult kötés erős. Ilyen MHC-restríktív peptid pl. a MART-1 (T sejtek által felismert melanoma antigen-1), MAGE-1 (melanoma antigént kódoló gén-1), CEA (karcinoembrionális antigén) vagy a prosztata specifikus membrán antigén (PSMA) (2, 36, 51). Ezek a peptidok jól illeszkednek az MHC I molekula antigénkötő helyéhez, amely komplexumot a CD8⁺ cytotoxicus T sejtek felismernek és a beindított immunreakció a tumor destruktívához vezet. Hátránya, hogy a kiválasztott peptidnek nem mindig bizonyulnak immunogénnek (nem indukálnak immunreakciót), továbbá, hogy csak meghatározott HLA típusú betegek (főleg a HLA A0201 alléllal rendelkezők) alkalmasak a kezelésre (a populáció 30-45%-a), ami miatt a betegek előzetes szelktálása szükséges. Továbbá hátránya még az is, hogy így kimarad az antigén prezentálás MHC II útja, ami viszont szükséges a T helper sejtek mediálta immunitás kialakulásához.

A dendritikus sejtek antigén feltöltése történhet komplett antigén molekulákkal, amelyek feldolgozása az MHC II mechanizmus útján történik. Az így prezentált antigén epitópok a CD4⁺ T sejtek aktiválódását indítják be, és fontos proinflammatorikus citokinek, mint pl. az IL-2 és IFN γ termelését eredményezik. Hátránya, hogy kikerüli az MHC I antigén prezentálási utat és így nem vezet a CD8⁺ T sejtek által kiváltott citotoxikus reakcióhoz, ami

elsődleges a szolid tumorok eradikálásában. További megoldást jelenthet a heat shock proteinekhez (Hsp) kötött tumor antigének alkalmazása. A Hsp-tumor Ag komplexum felvétele az éretlen dendritikus sejteken kimutatható CD91 receptoron keresztül történik, és az antigén feldolgozás az MHC I útnak megfelelően megy végbe. Más transzport fehérjékkel is történt már sikeres próbálkozás, ilyen pl. a HIV *tat* protein (24).

További lehetőséget jelent a dendritikus sejtekbe juttatott DNS vagy RNS, ill. rekombináns vírus vektorok alkalmazása, ami eredményeképpen a tumor antigéneket maguk a DCs állítják elő, majd prezentálják az MHC I molekulákhoz kapcsoltn (8, 33).

Az *in vitro* antigénnel feltöltött, monocitából származó dendritikus sejteket a teljes differenciálódáshoz tovább kell aktiválni, ami történhet például citokin koktéll alkalmazásával (PGE2, IL-1 β , IL-6, TNF α) (23). A kész vakcinát intrakután injekcióval juttatjuk a szervezetbe. A beadás helyéről a sejtek a nyirokutakon keresztül vándorolnak a másodlagos nyirokszervekig (regionális nyirokcsomókba), ahol megtörténik a T sejt aktiváció.

Immunológiai megfontolások alapján a dendritikus sejt alapú vakcinálástól olyan esetekben várható gyors és hatékony tumor ellenes immunitás, amelyekben a tumor specifikus T sejtek kimutathatóak, de az általuk biztosított celluláris védelem gyenge. Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy a tumoros betegek rendelkeznek ilyen tumor-antigénnel reagáló T sejtekkel, de ezek működése a tolerancia, vagy anergia irányába eltolódott (27). Így joggal feltételezhető, hogy egy mesterségesen felerősített immunreakcióba olyan T sejtek is képesek bekapcsolódni, amelyek rejtett, vagy gyenge tumor antigéneket ismernek fel, olyan antigéneket, amelyek önmagukban immunválasz beindítására nem alkalmasak (13). A tumor ellenes immunitás hatástalanságának több más oka is ismert, amelyek egyenként vagy kombinációban eredményezik a tumor növekedését (11, 15, 39). Ilyen pl. a tumor antigének elrejtése, amely társulhat a tumor sejtek csökkent MHC I expressziójához, vagy a tumor sejtek által termelt biológiai mediátorok (IL-6, IL-10, TGF- β), amelyek gátolják a lokális immunreakciót. A DC mechanizmus kibontakozását a solid tumorokban termelt nagy mennyiségű MIP-3a kemokin is gátolhatja azáltal, hogy a tumorokban fogva tartja az éretlen dendritikus sejteket, amelyek intenzíven expresszálják a MIP-3a kötő, CCR6 kemokin receptort. Ezekben az esetekben a tumor specifikus antigénekkal *in vitro* feltöltött dendritikus sejtek, a gátló mechanizmusok megkerülésével képesek beindítani a T sejt immunreakciót, ami a tumor regresszióját és a metasztázisok gátlását eredményezheti.

A korai klinikai vizsgálatokban olyan előrehaladott állapotú daganatos betegeken végezték a dendritikus sejt-alapú vakcinációt, akiknél a hagyományos kezelés eredménytelen volt. Még ezekben a reménytelen esetekben is számos siker született és a több mint 1000 vakcináció mintegy 50%-ban sikerült kedvező klinikai hatást kimutatni (44). Saját tapasztalataink alapján a colorectalis car-



2. ábra

Intracutan végzett DC-alapú tumor vakcináció. Fokozódó bőrreakció 48 órával a vakcinálás után

cinómás betegek DC-alapú tumor antigénnel történő vakcinálása, egyre intenzívebben jelentkező helyi reakciót eredményez, jelöl a sikeres immunizációs folyamatnak (2. ábra).

Az eddigi klinikai vizsgálatokban tapasztalt kifejezett hatékonyság és alacsony toxicitás miatt várhatóan rövidesen bevezetésre kerül a tumorkezelés korai stádiumaiban is (így pl. a magas recidíva rizikójú I. stádiumban lévő melanómás betegek adjuváns kezelésében) (20, 35).

IRODALOM:

1. Albert, M. L., Sauter, B., Bhardwaj, N.: Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I restricted CTLs. *Nature*, (1998) 392, 86-89.
2. Alters, S. E., Gadea, J. R., Sorich, M., és mtsai: Dendritic cells pulsed with CEA peptide induce CEA-specific CTL with restricted TCR repertoire. *J. Immunother.* (1998) 21, 17-26.
3. Arnold-Schild, D., Hanau, D., Spehner, D., és mtsai: Cutting edge: receptor-mediated endocytosis of heat shock proteins by professional antigen-presenting cells. *J. Immunol.* (1999) 162, 3757-60.

4. *Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., és mtsai:* Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* (2000) *18*, 767-811.
5. *Bennett, S.R., Carbone, F. R., Karamalis, F., és mtsai:* Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signaling. *Nature* (1998) *393*, 478-80.
6. *Caux, C., Vanbervliet, B., Massacrier, C., és mtsai:* B70/B7-2 is identical to CD86 and is the major functional ligand for CD28 expressed on human dendritic cells. *J. Exp. Med.* (1994) *180*, 1841-47.
7. *Cella, M., Engering, A., Pinet, V., és mtsai:* Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature* (1997) *388*, 782-87.
8. *Dietz, A. B., Vuk-Pavlovic, S.:* High efficiency adenovirus-mediated gene transfer to human dendritic cells. *Blood* (1998) *91*, 392-98.
9. *Dieu, M. C., Vanbervliet, B., Vicari, A., és mtsai:* Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J. Exp. Med.*, (1998) *188*, 373-86.
10. *Engering, A. J., Cella, M., Fluitsma, D., és mtsai:* The mannose receptor functions as a high capacity and broad specificity antigen receptor in human dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* (1997) *27*, 2417-25.
11. *Enk, A. H., Jonuleit, H., Saloga, J., és mtsai:* Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int. J. Cancer* (1997) *73*, 309-16.
12. *Fanger, N.A., Wardwell, K., Shen, L., és mtsai:* Type I (CD64) and type II (CD32) Fcγ receptor-mediated phagocytosis by human blood dendritic cells. *J. Immunol.* (1996) *157*, 541-48.
13. *Feltkamp, M. C., Vreugdenhil, G. R., Vierboom, M. P., és mtsai:* Cytotoxic T lymphocytes raised against a subdominant epitope offered as a synthetic peptide eradicate human papillomavirus type 16-induced tumors. *Eur. J. Immunol.* (1995) *25*, 2638-42.
14. *Fong, L., Engleman, E. G.:* Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Immunol.* (2000) *18*, 245-73.
15. *Gabrilovich, D. I., Chen, H. L., Girgis, K. R., és mtsai:* Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat. Med.*, (1996) *2*, 1096-103.
16. *Galamb, O., Molnar, B., Tulassay, Z.:* Immunobiology of dendritic cells and their application in clinical practice. *Orv. Hetil.*, (2003) *144*, 1873-9.
17. *Gogolak, P., Rethi, B., Hajas, G., és mtsai:* Targeting dendritic cells for priming cellular immune responses. *J. Mol. Recognit.*, (2003) *16*, 299-317.
18. *Hart, D. N., McKenzie, J. L.:* Isolation and characterization of human tonsil dendritic cells. *J. Exp. Med.* (1998) *168*, 157-70.
19. *Heath, W. R., Carbone, F. R.:* Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* (2001) *19*, 47-67.
20. *Hersey, P., Menzies, S. W., Halliday, G. M., és mtsai:* Phase I/II study of treatment with dendritic cell vaccines in patients with disseminated melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* (2004) *53*, 125-34.
21. *Hsu, F. J., Benike, C., Fagnoni, F., és mtsai:* Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.* (1996) *2*, 52-58.
22. *Inaba, K., Pack, M., Inaba, M., és mtsai:* High levels of a major histocompatibility complex II-self peptide complex on dendritic cells from the T cell areas of lymph nodes. *J. Exp. Med.* (1997) *186*, 665-72.
23. *Jonuleit, H., Kuhn, U., Muller, G., és mtsai:* Pro-inflammatory cytokines and prostaglandins induce maturation of potent immunostimulatory dendritic cells under fetal calf serum-free conditions. *Eur. J. Immunol.* (1997) *27*, 3135-42.
24. *Kim, D. T., Mitchell, D. J., Brockstedt, D. G., és mtsai:* Introduction of soluble proteins into the MHC class I pathway by conjugation to an HIV tat peptide. *J. Immunol.* (1997) *159*, 1666-68.
25. *Kovacsics-Bankowski, M., Rock, K. L.:* A phagosome-to-cytosol pathway for exogenous antigens presented on MHC class I molecules. *Science* (1995) *267*, 243-46.
26. *Lanzavecchia, A.:* Mechanisms of antigen uptake for presentation. *Curr. Opin. Immunol.* (1996) *8*, 348-54.
27. *Lee, P. P., Yee, C., Savag, P. A., és mtsai:* Characterization of circulating T cells specific for tumor-associated antigens in melanoma patients. *Nat. Med.* (1999) *5*, 677-85.
28. *Maryanski, J. L., Marchand, M., Uyttenhove, C., és mtsai:* Immunogenic variants obtained by mutagenesis of mouse mastocytoma P815. VI. Occasional escape from host rejection due to antigen-loss secondary variants. *Int. J. Cancer.* (1983) *31*, 119-23.
29. *Mayordomo, J. I., Loftus, D. J., Sakamoto, H., és mtsai:* Therapy of murine tumors with p53 wild-type and mutant sequence peptide-based vaccines. *J. Exp. Med.* (1996) *183*, 1357-65.
30. *McCoy, K. D., Hermans, I. F., Fraser, J. H., és mtsai:* Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) can regulate dendritic cell induced activation and cytotoxicity of CD8(+) T cells independently of CD4(+) T cell help. *J. Exp. Med.* (1999) *189*, 1157-62.
31. *Mehta-Damani, A., Markowicz, S., Engleman, E. G.:* Generation of antigen specific CD8+ CTLs from naive precursors. *J. Immunol.* (1994) *153*, 996-1003.
32. *Murphy, G. P., Tjoa, B. A., Simmons, S. J., és mtsai:* Infusion of dendritic cells pulsed with HLA-A2specific prostate-specific membrane antigen peptides: a phase II prostate cancer vaccine trial involving patients with hormone-refractory metastatic disease. *Prostate*, (1999) *38*, 73-78.
33. *Nair, S. K., Boczkowski, D., Morse, M., és mtsai:* Induction of primary carcinoembryonic antigen (CEA)-specific cytotoxic T lymphocytes in vitro using human dendritic cells transfected with RNA. *Nat. Biotechnol.* (1998) *16*, 364-69.
34. *Nair, S. K., Hull, S., Coleman, D., és mtsai:* Induction of carcinoembryonic antigen (CEA)-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vitro using autologous dendritic cells loaded with CEA peptide or CEA RNA in patients with metastatic malignancies expressing CEA. *Int. J. Cancer*, (1999) *82*, 121-24.
35. *Naylor, M. F.:* Melanoma vaccines. *Dermatol. Online J.* (2000) *6*, 5.
36. *Nestle, F. O., Alijagic, S., Gilliet, M., és mtsai:* Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.* (1998) *4*, 328-32.
37. *Nouri-Shirazi, M., Banchereau, J., Bell, D., és mtsai:* Dendritic cells capture killed tumor cells and present their antigens to elicit tumor-specific immune responses. *J. Immunol.* (2000) *165*, 3797-803.
38. *Palucka, K. A., Taquet, N., Sanchez-Chapuis, F., és mtsai:* Dendritic cells as the terminal stage of monocyte differentiation. *J. Immunol.* (1998) *160*, 4587-95.
39. *Palucka, K., Fay, J., Banchereau, J.:* Dendritic cells and tumor immunity. *Curr. Opin. Oncol.* (1999) *1*, 282-90.
40. *Pamer, E., Cresswell, P.:* Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. *Annu. Rev. Immunol.* (1998) *16*, 323-58.
41. *Pierre, P., Turley, S. J., Gatti, E., és mtsai:* Developmental regulation of MHC class II transport in mouse dendritic cells. *Nature*, (1997) *388*, 787-92.
42. *Reis e Sousa, C., Stahl, P. D., Austyn, J. M.:* Phagocytosis of antigens by Langerhans cells in vitro. *J. Exp. Med.* (1993) *178*, 509-19.
43. *Ridge, J.P., Di Rosa, F., Matzinger, P.:* A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ T helper and a T-killer cell. *Nature*, (1998) *393*, 474-78.
44. *Ridgeway, D.:* The first 1000 dendritic cell vaccines. *Cancer Invest.* (2003) *21*, 873-86.
45. *Saeki, H., Moore, A. M., Brown, M. J., és mtsai:* Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J. Immunol.* (1999) *162*, 2472-75.
46. *Salgaller, M. L., Thurnher, M., Bartsch, G., és mtsai:* Report from the International Union Against Cancer (UICC) Tumor Biology Committee: UICC workshop on the use of dendritic cells in cancer clinical trials. *Cancer*, (1999) *86*, 2674-83.

47. Sallusto, F., Cella, M., Danieli, C., *és mtsai*: Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products. *J. Exp. Med.* (1995) *182*, 389-400.
48. Sallusto, F., Schaerli, P., Loetscher, P., *és mtsai*: Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation. *Eur. J. Immunol.* (1998) *28*, 2760-69.
49. Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., *és mtsai*: The role of chemokines in the regulation of dendritic cell trafficking. *J. Leukocyte Biol.* (1999) *66*, 1-9.
50. Sprinzl, G. M., Kacani, L., Schrott-Fischer, A., *és mtsai*: Dendritic cell vaccines for cancer therapy. *Cancer Treat. Rev.* (2001) *4*, 247-55.
51. Tjoa, B. A., Erickson, S. J., Bowes, V. A., *és mtsai*: Follow-up evaluation of prostate cancer patients infused with autologous dendritic cells pulsed with PSMA peptides. *Prostate*, (1997) *32*, 272-78.
52. Todryk, S., Melcher, A. A., Hardwick, N., *és mtsai*: Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake. *J. Immunol.* (1999) *163*, 1398-408.

*Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszertudományi Centrum
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: prof. Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)*

A 308 nm-es excimer lézer a psoriasis kezelésében 308 nm excimer laser for the treatment of psoriasis

KEMÉNY LAJOS DR., KINYÓ ÁGNES DR., BALTÁS ESZTER DR.,
CSOMA ZSANETT DR., DÓSA PIROSKA DR., GYULAI ROLLAND DR.,
BATA ZSUZSANNA DR., DOBOZY ATTILA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A 308 nm-es xenon-chlorid excimer lézer az UVB kezelés egy speciális formája, melyet a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján fejlesztettünk ki bőrbetegségek kezelésére 1996-ban. Munkacsoportunk számolt be elsőként az excimer lézer hatékonyságáról a psoriasis, a vitiligo és az atópiás dermatitis kezelésében. Az elmúlt 10 évben számos független vizsgálat igazolta eredményeinket, és az excimer lézerkezelés jelenleg már világszerte elérhető terápiás lehetőség. Ez az áttekintés a 308 nm-es excimer lézer klinikai hatékonyságát, biztonságosságát és hatásmechanizmusát összegzi a psoriasis kezelésében.

Kulcsszavak:

**308 nm-es xenon-chlorid lézer -
immunszuppresszió -psoriasis**

SUMMARY

The 308 nm xenon-chloride excimer laser is a special form of the UVB therapy, that has been developed for the treatment of skin diseases by the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged in 1996. Our group described first the efficacy of excimer laser in the treatment of psoriasis, vitiligo and atopic dermatitis. In the past 10 years, a number of independent studies confirmed the high efficacy of this laser, and this treatment is now available worldwide. This review summarizes the clinical efficacy, safety and mechanism of action of 308 nm excimer laser in psoriasis treatment.

Key words:

**308 nm xenon-chloride laser -
immunosuppression - psoriasis**

Az ultraibolya-B (UVB) fényt számos bőrbetegség kezelésére alkalmazzuk, ugyanakkor alkalmazásának gátat szab jól ismert karcinogén hatása. Munkacsoportunk célkitűzése az volt, hogy kifejlesszünk egy olyan fényterápiás eljárást, amely lehetőséget ad arra, hogy célzottan, csak a tünetes bőrt kezeljük az UV fénnel, így a tünetmentes bőrt ne érje UV terhelés a fototerápia során. Munkánk megkezdésekor, 1996-ban, az UVB fény vezetésére alkalmas száloptikás fénytovábbító rendszer még nem létezett, így esett választásunk UVB fényforrásként a 308 nm hullámhosszon emittáló excimer lézerre, amelynek koherens fénye tükrökkel célzottan ráirányítható volt a beteg bőrfelületre. Ez a lézerkészülék az SZTE Optika és Kvantumelektronikai Tanszékén Bor akadémikus által vezetett munkacsoportban elérhető volt, így a fényforrás kiválasztása után hamarosan megkezdődhetek a klinikai vizsgálatok.

Az excimer lézerek nagy energiát bocsátanak ki rövid idő alatt, és ezzel kémiai kötések bontanak. Ezen lézerek impulzushossza olyan rövid, hogy alkalmazása során a környező anyag hőmérséklete nem változik. A lézerfény tükrökkel irányítva, vagy egy száloptikai kábelen keresztül képes célzottan kezelni különböző léziókat a test felszínén, használható sebészi beavatkozásokban és a nyálkahártyákon is alkalmazható. Az excimer lézer széleskörű

klinikai felhasználási lehetőségei között említendő a szemészeti, a kardiológiai, az angiológiai, fogászati, ortopédiai és a legutóbbi, bizonyítottan hatékony bőrgyógyászati alkalmazása is.

Hatásmechanizmus

A 308 nm-es lézer az UVB terápia speciális formája. Az UVB fényt évtizedek óta alkalmazzák bőrbetegségek kezelésére, fő hatásmechanizmusa apoptózis indukálása a célsejtekben. Kezdetben a szélesspektrumú UVB (BB-UVB) fényt használták, majd később bevezették a szélesspektrumú UVB-t (NB-UVB), amely kevesebb erythemát kiváltó hullámhosszt tartalmaz, így az emittált fény 99%-a az antipszoriaticus tartományba esik. A NB-UVB hatékonyabb a psoriasis kezelésére, mint a BB-UVB (10). *In vivo* a NB-UVB hatékonyabban okozott T-sejt apoptózist a psoriasisos bőrben, mint a BB-UVB, amely feltehetően a NB-UVB mélyebb szöveti penetrációjával hozható összefüggésbe (10). Saját vizsgálataink alapján a 308 nm excimer lézer hatékonyabban indukál T-sejt apoptózist, mint a NB-UVB *in vitro*, amely feltehetően a lézerfény nagyobb intenzitásnak és a "szuperszűk" emissziós spektrumnak köszönhető (35;36).

Egy másik tanulmányban Bianchi és munkatársai immunhisztokémiai módszerrel vizsgálták a T-sejteket és a különböző apoptózishoz kapcsolt molekulák kifejeződését psoriasisos hiperproliferatív bőrben lézerkezelés előtt és után. Eredményeik alapján a XeCl lézerkezelés szignifikánsan csökkentette a keratinocita proliferációt, keratinocita apoptózist indukált és jelentősen csökkentette a T-sejtek számát a psoriasisos léziókban. A pikkelysömörös tünetek eltűnésével párhuzamosan a p53 kifejeződése megnőtt, míg a Bcl-2 expressziója lecsökkent a kezelt léziókhoz viszonyítva. Ezek az eredmények jelzik, hogy a XeCl lézer kezelés összefüggésben van a szignifikáns T-sejt csökkenéssel és az apoptózishoz kapcsolt molekulák változásainak velejárója a csökkent proliferációs index és a klinikai remisszió (7).

Excimer lézer a psoriasis kezelésében

A 308 nm-es excimer lézer klinikai hatékonyságát a pikkelysömör kezelésére munkacsoportunk vizsgálta elsőként. Előbb 6 betegnél hasonlítottuk össze a 311 nm-es

NB-UVB fény hatását a 308 nm-es XeCl lézerrel. A tünetmentesedéshez szükséges kumulatív dózis 6,5-szer kisebb, a kezelések száma 3,6-szor kevesebb, míg a fototerápia időtartama 2,3-szor rövidebb volt a XeCl lézer esetében a 311 nm-es NB-UVB terápiához viszonyítva. (1a, 1b. ábra) A különböző UV terápiák mellékhatásai, különösen a carcinogenitás, párhuzamosan nő a kumulatív UV dózis növekedésével (30, 32), így feltételezhetően az alacsonyabb kumulatív UV dózis kisebb rizikót jelent a carcinogenesis és más UV-val összefüggő mellékhatások szempontjából.

Ezen első adatok után Asawanonda és munkatársai számoltak be egy dózisfüggő vizsgálatról 13 stabil, plakk típusú psoriasisban szenvedő beteg XTRAC lézer (Photomedex, USA) kezelése kapcsán. (2). A minimális erythema dózis (MED) meghatározását követően alacsony (0,5-1,0 x MED), közepes (2-4x MED), és nagy (8-16x MED) dózissal irradiálták a psoriasisos plakkokat. A közepes és a nagy dózissal végzett terápia rendkívül hatékonynak bizonyult, nagy dózisok alkalmazása esetén tartós remisszió volt kimutatható.



1. ábra

A lábszáron elhelyezkedő psoriasisos plakkok (A) kezelés előtt és (B) kezelés után

Hasonlóan jó eredményről számoltak be Trehan és munkatársai is, akik 18 betegen végeztek vizsgálatokat (46). Kiválasztottak 2-2 plakkot, mindegyik plakk fele kontrollként szolgált, míg a másik felét egyszeri alkalommal a MED érték 8 és 16-szorosával kezelték. A vizsgálatot 16 beteg fejezte be, akik közül 11 mutatott szignifikáns javulást 1 hónapon belül, és közülük öten 4 hónap elteltével is tünetmentesek voltak a kezelt területen. Eredményeik arra is rámutattak azonban, hogy nagy dózisok (8-16x MED) alkalmazása több mellékhatáshoz (hólyagképződés, diszkomfort érzet, fájdalom) is vezet (46). Egy másik tanulmányukban közepes dózisu 308 nm-es XeCl excimer lézerkezeléseket alkalmaztak psoriasisban (47). Megállapították, hogy a hetente 3 alkalommal, közepes dózissal végzett irradálás lokalizált, plakk típusu psoriasisban hatásosan csökkenti a tüneteket, és kevesebb mellékhatást okoz, mint a nagy dózisok alkalmazása (47).

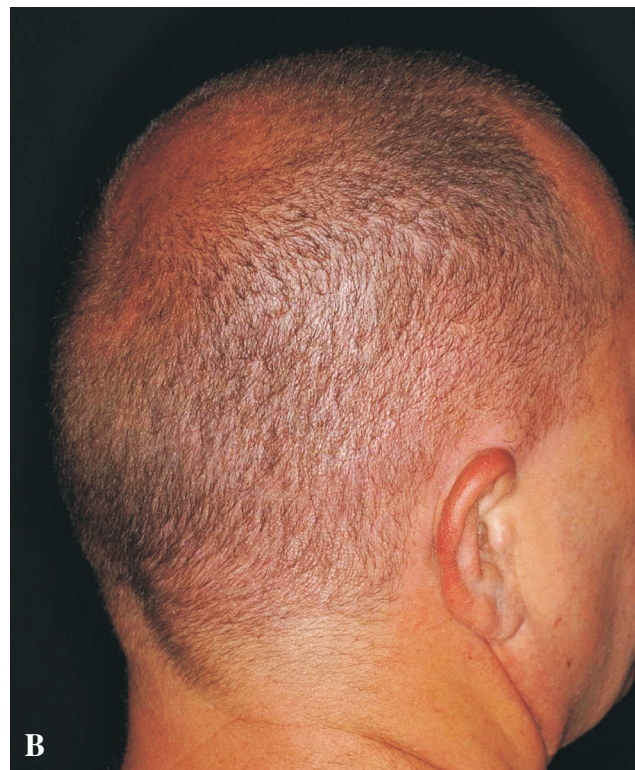
Gerber és munkatársai 120, krónikus plakk típusu psoriasisban szenvedő betegen végeztek vizsgálatokat, akiknél a testfelszín maximum 20 %-a volt érintett (17). A bevont betegek közül 102 fejezte be a vizsgálatot. A kezdő dózis a meghatározott MED érték 3-szorosa volt. A 13 kezelés után a betegek 85%-a mutatott 90%-nál nagyobb mértékű javulást az átlagosan 7,2 hét hosszú kezelési időszak során.

Egy másik vizsgálatban Feldman és munkatársai ugyancsak nagyszámú betegcsoporton tanulmányozták a 308 nm excimer lézer hatékonyságát (15). A multicentrikus, nyílt klinikai vizsgálat 5 bőrgyógyászati centrumban történt. Központonként 30 beteg alkotta a viz-

gálati csoportot, ahol a betegek stabil kis és közepes méretű, plakk típusu psoriasisban szenvedtek. A kezdő dózis az előzetesen meghatározott MED értéken alapult. Hetente két kezelést alkalmaztak és a betegek maximum 10 kezelést kaptak. A bevont 124 beteg közül 80 fejezte be a teljes protokollt. A betegek 72%-a mutatott legalább 75%-os javulást átlagosan 6,2 kezelés után, 84% ért el 75%-os vagy annál nagyobb mértékű javulást 10 vagy kevesebb kezelés után, és a betegek 50%-ában 90%-os vagy annál is nagyobb mértékű javulást láttak. Gyakori mellékhatásként erythema, hólyagok, hyperpigmentáció és erózió jelentkezett, de ezeket a betegek jól tolerálták.

Egy másik vizsgálatban Kollner és munkatársai a 308 nm-es XeCl lézer és a 308 nm-es excimer lámpát hasonlították össze a 311 nm-es székspektrumú UVB-vel plakk típusu pikkelysömör kezelésében, két különböző dózisznövelési sémát alkalmazva (29). Eredményeik szerint az UVB dózis gyorsabb növelése esetén kevesebb volt a tünetmentesség eléréséhez szükséges kumulatív dózis, és azt kevesebb kezelésszám mellett érték el, bár a mellékhatások is növekedtek.

Aubin és munkatársai palmoplantaris pustulosus psoriasisban szenvedő betegeknél számoltak be a XeCl excimer lézer hatékonyságáról. Az átlagos javulás 79%-os volt, mintegy 5,3 kezelés után, átlagosan a MED érték 12-szeresét adva kezelésként. A plakk típusu psoriasis kevésbé volt érzékeny a terápiára, és a köröm psoriasis egyáltalán nem reagált rá. Gyakori mellékhatás volt az erythema, ritkán hólyagok, a mellékhatások azonban jól tolerálhatók voltak (3).



2. ábra

Hajas fejbőr psoriasis (A) kezelés előtt és (B) kezelés után

Taylor és munkatársai a hajás fejbőr psoriasis kezelésére vizsgálták a XeCl lézer hatékonyságát. A bevont 15 beteg közül 13 fejezte be a vizsgálatot. A betegek átlag 29 kezelést kaptak, és az alkalmazott UVB dózis 1723 mJ/cm² volt. A 13 beteg közül 12 mutatott javulást a kezelt területen, és 3 beteg még 6 hónappal a kezelés befejezését követően is remisszióban maradt. Csúppán néhány beteg számolt be nagyon enyhe, nem kellemetlen meleg-érzetről a kezelése során, égést vagy hólyagos bőrreakciót nem tapasztaltak (45). Később Gupta (22), majd saját vizsgálataink (27) is igazolták, hogy a XeCl lézer nagyon hatásos eszköz a hajás fejbőr kezelésében (2a, 2b. ábra). A hajás fejbőr psoriasis nagyon nehezen kezelhető hagyományos fototerápiával, melynek oka a sűrű haj, a nehéz hozzáférhetőség az UV számára, mivel a haj mechanikai akadályt képez a fény számára. Ezen túlmenően a hagyományos fényterápia során a hajás fejbőr tünetmentes területei, továbbá az arc is részesülnek az expozícióból. A XeCl lézer (XTRAC, Photomedex, USA) jól alkalmazható a hajás fejbőr kezelésére, mivel ahhoz egy olyan szerkezet csatlakozik, amely a haját elválasztva elősegíti a lézersugár eljuttatását a fejbőrre.

Mindezen tanulmányok azt mutatták, hogy a 308 nm-es XeCl kiválóan alkalmas a psoriasis különböző formáinak kezelésére, megkímélve a tünetmentes bőrt, és kevesebb kumulatív dózist valamint rövidebb kezelési időszakot eredményezve. A XeCl lézer terápia kifejezetten alkalmas lokalizált plakk típusú psoriasis (2;8;15;17;45-47), inverz psoriasis (33), palmoplantaris pustularis psoriasis (3), és az újabb eredmények szerint a hajás fejbőr pikkelysömörének kezelésére (22;27;45).

Jövőbeni feladatok és konklúziók

A XeCl lézer egy új és igen hasznos módja az UVB fényterápiának. Az eddigi különböző vizsgálatok alapján kijelenthetjük, hogy a XeCl lézer terápia során az UVB kezelés időtartama rövidebb, a kezelések átlagos száma és a kumulatív dózis szignifikánsan kevesebb, mint a standard fototerápiák esetében. Mivel a különböző UV terápiaik carcinogén hatása az élet során kapott kumulatív dózissal arányosan növekszik, és a lézerkezelés során csak a tünetes bőrt éri az UV fény, valószínűsíthető, hogy a XeCl kezelés kisebb rizikót jelent a carcinogenesis szempontjából.

A 308 nm excimer lézert ma már elterjedten alkalmazzák gyakorlatilag minden, UVB fényre javuló bőrbetegség kezelésére, amennyiben az lokalizált formában jelentkezik, így alkalmas a vitiligo (4, 6, 9, 14, 19, 23-26, 31, 38, 39, 43, 44) és egyéb hypopigmentációs bőrbetegségek (1, 16, 18, 20), oralis lichen planus (13, 28, 40, 48), cutan lymphomák (12, 34, 41), alopecia areata (3, 21, 42, 50) és az atópiás dermatitis (3, 5, 49) kezelésére. Saját vizsgálataink szerint az intranasalis fototerápia hatékony új kezelés lehet allergiás rhinitisben szenvedő betegek számára is (11;37). Ezen adatok arra utalnak, hogy a 308 nm excimer lézer klini-

kai alkalmazási területei még korántsem tekinthetők lezártak, az excimer lézer alkalmas lehet testüregek gyulladásos vagy hiperproliferatív betegségeinek a kezelésére is.

IRODALOM

1. *Alexiades-Armenakas, M. R., Bernstein, L. J., Friedman, P. M., et al:* The safety and efficacy of the 308-nm excimer laser for pigment correction of hypopigmented scars and striae alba. *Arch Dermatol* (2004) 140, 955-960.
2. *Asawanonda, P., Anderson, R. R., Chang, Y., et al:* 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study. *Arch Dermatol* (2000) 136, 619-624.
3. *Aubin, F., Vigan, M., Puzenat, E., et al:* Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br. J Dermatol.* (2005) 152, 99-103.
4. *Baltas, E., Csoma, Z., Ignacz, F., et al:* Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol* (2002) 138, 1619-1620.
5. *Baltás, E., Csoma, Zs., Bodai, L., et al:* Treatment of atopic dermatitis with the xenon chloride excimer laser. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, (2006) (in press)
6. *Baltas, E., Nagy, P., Bonis, B., et al:* Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br. J Dermatol.* (2001) 144, 1266-1267.
7. *Bianchi, B., Campolmi, P., Mavilia, L., et al:* Monochromatic excimer light (308 nm): an immunohistochemical study of cutaneous T cells and apoptosis-related molecules in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2003) 17, 408-413.
8. *Bonis, B., Kemeny, L., Dobozy, A., et al:* 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* (1997) 350, 1522
9. *Choi, K. H., Park, J. H., and Ro, Y. S.:* Treatment of Vitiligo with 308-nm xenon-chloride excimer laser: therapeutic efficacy of different initial doses according to treatment areas. *J Dermatol.* (2004) 31, 284-292.
10. *Coven, T. R., Burack, L. H., Gilleaudeau, R., et al:* Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* (1997) 133, 1514-1522.
11. *Csoma, Z., Ignacz, F., Bor, Z., et al:* Intranasal irradiation with the xenon chloride ultraviolet B laser improves allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B* (2004) 75, 137-144.
12. *Dummer, R., Kempf, W., Hess, S. M., et al:* Therapy of cutaneous lymphoma—current practice and future developments. *Onkologie.* (2003) 26, 366-372.
13. *Eisen, D.:* The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am. Acad. Dermatol.* (2002) 46, 207-214.
14. *Eposito, M., Soda, R., Costanzo, A., et al:* Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin. Exp. Dermatol.* (2004) 29, 133-137.
15. *Feldman, S. R., Mellen, B. G., Housman, T. S., et al:* Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am. Acad. Dermatol.* (2002) 46, 900-906.
16. *Friedman, S. R. G. R. G.:* Use of 308-nm excimer laser for post-resurfacing leukoderma. *Arch Dermatol* (2001) 137, 824-825.
17. *Gerber, W., Arheilger, B., Ha, T. A., et al:* Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach. *Br. J Dermatol* (2003) 149, 1250-1258.
18. *Goldberg, D. J., Sarradet, D., and Hussain, M.:* 308-nm Excimer laser treatment of mature hypopigmented striae. *Dermatol Surg.* (2003) 29, 596-598.
19. *Grimes, P. E.:* New insights and new therapies in vitiligo. *JA-MA.* (2005) 293, 730-735.
20. *Gundogan, C., Greve, B., Hausser, I., et al:* [Repigmentation of persistent laser-induced hypopigmentation after tattoo ablation with the excimer laser]. *Hautarzt.* (2004) 55, 549-552.
21. *Gundogan, C., Greve, B., and Raulin, C.:* Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the excimer laser. *Lasers Surg. Med.* (2004) 34, 86-90.

22. Gupta, S. N. and Taylor, C. R.: 308-nm excimer laser for the treatment of scalp psoriasis. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 518-520.
23. Hadi, S. M., Spencer, J. M., and Lebwohl, M.: The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg.* (2004) *30*, 983-986.
24. Hofer, A., Hassan, A. S., Legat, F. J., et al: Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. *Br.J Dermatol.* (2005) *152*, 981-985.
25. Hong, S. B., Park, H. H., and Lee, M. H.: Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci.* (2005) *20*, 273-278.
26. Kawalek, A. Z., Spencer, J. M., and Phelps, R. G.: Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg.* (2004) *30*, 130-135.
27. Kinyo, A., Koreck, I., Gyulai, R., et al: Treatment of scalp psoriasis with xenon-chloride excimer laser. *J. Invest. Dermatol.*, (2005) *125*, A74 (Abstract)
28. Kollner, K., Wimmershoff, M., Landthaler, M., et al: Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser—early preliminary results in eight patients. *Lasers Surg.Med* (2003) *33*, 158-160.
29. Kollner, K., Wimmershoff, M. B., Hintz, C., et al: Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br.J Dermatol* (2005) *152*, 750-754.
30. Lavker, R. M., Gerberick, G. F., Veres, D., et al: Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. *J Am.Acad Dermatol* (1995) *32*, 53-62.
31. Leone, G., Iacovelli, P., Paro, V. A., et al: Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur. Acad. Dermatol Venereol.* (2003) *17*, 531-537.
32. Lindelof, B., Sigurgeirsson, B., Tegner, E., et al: PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet.* (1991) *338*, 91-93.
33. Mafong, E. A., Friedman, P. M., Kauvar, A. N., et al: Treatment of inverse psoriasis with the 308 nm excimer laser. *Dermatol Surg.* (2002) *28*, 530-532.
34. Nistico, S., Costanzo, A., Saraceno, R., et al: Efficacy of monochromatic excimer laser radiation (308 nm) in the treatment of early stage mycosis fungoides. *Br. J Dermatol* (2004) *151*, 877-879.
35. Novak, Z., Berces, A., Ronto, G., et al: Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol* (2004) *79*, 434-439.
36. Novak, Z., Bonis, B., Baltas, E., et al: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem.-Photobiol. B.* (2002) *67*, 32-38.
37. Oettgen, H.C. and Geha, R. S.: IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin. Invest* (1999) *104*, 829-835.
38. Ostovari, N., Passeron, T., Zakaria, W., et al: Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. *Lasers Surg. Med.* (2004) *35*, 152-156.
39. Passeron, T., Ostovari, N., Zakaria, W., et al: Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* (2004) *140*, 1065-1069.
40. Passeron, T., Zakaria, W., Ostovari, N., et al: Treatment of erosive oral lichen planus by the 308 nm excimer laser. *Lasers Surg.-Med.* (2004) *34*, 205
41. Passeron, T., Zakaria, W., Ostovari, N., et al: Efficacy of the 308-nm excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 1291-1293.
42. Raulin, C., Gundogan, C., Greve, B., et al: [Excimer laser therapy of alopecia areata—side-by-side evaluation of a representative area]. *J Dtsch.Dermatol Ges.* (2005) *3*, 524-526.
43. Spencer, J. M., Nossa, R., and Ajmeri, J.: Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J. Am. Acad Dermatol.* (2002) *46*, 727-731.
44. Taneja, A., Trehan, M., and Taylor, C. R.: 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int.J Dermatol.* (2003) *42*, 658-662.
45. Taylor, C. R. and Racette, A. L.: A 308-nm excimer laser for the treatment of scalp psoriasis. *Lasers Surg.Med.* (2004) *34*, 136-140.
46. Trehan, M. and Taylor, C. R.: High-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad Dermatol* (2002) *46*, 732-737.
47. Trehan, M. and Taylor, C. R.: Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol* (2002) *47*, 701-708.
48. Trehan, M. and Taylor, C. R.: Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 415-420.
49. Williams, H. C.: Clinical practice. Atopic dermatitis. *N.Engl.J Med.* (2005) *352*, 2314-2324.
50. Zakaria, W., Passeron, T., Ostovari, N., et al: 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am.Acad Dermatol.* (2004) *51*, 837-838.

*Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)¹ és Szeged Megyei Jogú Város Önkormányzat
Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat Bőr- és Nemibeteg Gondozója
(igazgató: Tálosi László dr.)² közleménye*

Subacut cutan lupus erythematosus. Retrospektív tanulmány.* Subacute cutaneous lupus erythematosus. A retrospective study

HUSZ SÁNDOR DR.¹, KISS MÁRIA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹,
FRECSKA IRÉN DR.², TÓTH-KÁSA IZABELLA DR.², MIHÁLYI LILLA DR.¹,
SZABÓ ÉVA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 20 év alatt 195 lupus erythematosust diagnosztizáltak és ezek közül 42 bizonyult a klinikai, szövettani és laboratóriumi kritériumok alapján subacut cutan lupus erythematosusnak. Szerzők ezen esetek adatait, klinikai és laboratóriumi vizsgálati leleteit elemzik és igyekeznek levonni a tanulságokat. Fontosnak tartják a betegek rendszeres gondozását és a laboratóriumi leletek időszaki kontrollját.

Kulcsszavak:

lupus erythematosus - subacut cutan lupus erythematosus

SUMMARY

In the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, 195 patients with lupus erythematosus were diagnosed during the last 20 years. Among them 42 proved as subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) based on clinical picture, histology and laboratory findings. The clinical and laboratory data of the patients were published and analysed. Authors emphasized the importance of regular patient care and laboratory parameters checking.

Key words:

lupus erythematosus - subacute cutaneous lupus erythematosus

A systemas lupus erythematosus (SLE) sok szervet érintő, viszonylag gyakori (1/10000) immunológiai betegség. Ennek bőrre lokalizált formája a cutan lupus erythematosus, az előfordulás gyakorisága 14,6 - 68/100.000 (1). Három fő klinikai formája és néhány alcsoportja ismert (2) (1. táblázat).

| |
|--|
| Chronicus cutan LE Chronicus discoid lupus erythematosus (CDLE) Hypertrophias discoid LE Lupus panniculitis Nyálkahártya LE Perniószerű LE Subacut cutan lupus erythematosus (SCLE) Acut cutan LE |
|--|

1. táblázat

A cutan lupus erythematosus fő klinikai formái és alcsoportjai

Az SCLE-t az 1970-es évek közepén Gilliam és Sontheimer saját cutan LE-ben szenvedő betegek klinikai tüneteit elemezve írták le (3). A szuperficiális, nem hegese-

dő bőrtünetek karakterisztikus helyeken jelentkeznek, a dekoltázsban, a felső törzsön, a vállak és karok extenzor felszínén. A facialis bőrterület ritkábban érintett. A betegek fokozott fényérzékenységről panaszkodnak és klinikai tüneteiket, a napfény és a mesterséges UV sugárzás (UVA és UVB) egyaránt kiválthatja, illetve rosszabbíthatja (4). Hamarosan bebizonyosodott, hogy ezen klinikai tünetek csoportja jellegzetes immunológiai és immunogenetikai háttérrel mutat. A betegek túlnyomó többségénél jellemző az SSA/Ro és SSB/La autoantitestek jelenléte, valamint a HLA A1, B8, DR3 haplotípus előfordulása.

A betegség a kaukázusi típusban fordul elő leggyakrabban és nőknél. A genetikai háttérhez tartozik esetenként a C2 és C4 részleges vagy komplett deficienciája. Az újabb molekuláris genetikai vizsgálatok kimutattak egy TNF- α polimorfizmust, amely szignifikáns kapcsolódást mutat az SCLE előfordulásával és hajlamosít fokozott TNF- α termelésre (5,6). Az SCLE-ben a DLE szövettanával szemben több az epidermalis atrofia, kevesebb a hiperkeratózis, a gyulladáshoz infiltráció és a bazális membrán megvastagodása nem jellemző. Jellegzetes az ún. „interface dermatitis” (7). Granuláris típusú immunglobulin és/vagy C3 depozíció a dermo-epidermalis junctionban a betegek 60%-ában figyelhető meg immunfluoreszcenciás techni-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

kával. Az antinukleáris antitestek jelenléte 70%-os gyakorisággal mutatható ki, az SSA/Ro antitest pozitivitás 80-90%-ban detektálható (8).

Megfelelő kezelés mellett a prognózis általában kedvező. Nagyobb számú beteg hosszabb megfigyelése alapján az SCLE-ben szenvedő betegek 10-15%-a veszélyeztetett az SLE-ba való átmenet irányában (9).

Az utóbbi 20 évben diagnosztizált és kezelt betegeink adatait, klinikai és laboratóriumi vizsgálati eredményeit, valamint a kezelési lehetőségeket és a prognosztikai következtetéseket foglaltuk össze közleményünkben.

Betegek és módszerek

Az elmúlt 20 évben összesen 195 LE-t diagnosztizáltunk klinikánkon és ezek közül 42 eset bizonyult klinikai (1. ábra) és szövettani kritériumok alapján SCLE-nek. A betegek adatait táblázatos formában tüntettük fel (2. táblázat). Két esetben gyermekkorban, egy 8 és egy 4 éves gyereknél diagnosztizáltuk a betegséget (2. ábra).

Laboratóriumi vizsgálatok

A betegeknél hisztológiai (3. ábra) és immunhisztológiai, rutin laboratóriumi (vérvkép, vizelet, vese funkciók, májenzimek, süllyedés, stb.) és keringő autoantitest (ANA, dsDNA, SSA/Ro, SSB/La, Sm, ENA, RNP, stb.), immunglobulin, C3- és C4-szint vizsgálatokat végeztünk.



1. ábra
46 éves férfi beteg aktív bőrtünetei

Életkor a betegség jelentkezésekor:

átlag: 40,7 év
tartomány 4-80 év közöttiek

Nemi megoszlás: 32 nő és 10 férfi

Klinikai tünetek jellege:

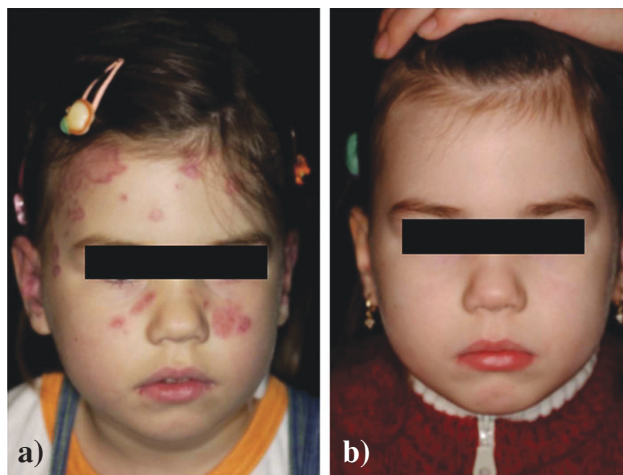
psoriasiform 12
anuláris 8
krónikus 15
urticiform 5
egyéb 2

| Fényérzékenység: | pozitív | negatív | nem történt |
|------------------|---------|---------|-------------|
| anamnesztikus | 42 | 0 | 0 |
| fény-teszt | 26 | 7 | 9 |

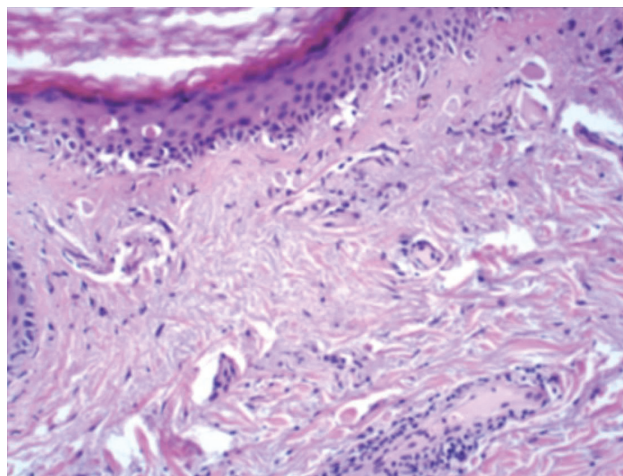
2. táblázat

SCLE-ben szenvedő betegek adatai (n=42)

Sajnos minden betegnél minden vizsgálat technikai okokból nem történt meg. A korábban diagnosztizált esetekben még nem tudtunk olyan sokféle keringő autoantitestet feltérképezni, mint az utóbbi 5-10 évben.



2. ábra
4 éves leány bőrtünetei
a) kezelés előtt, b) kezelés után



3. ábra
Szövettani kép (HE, eredeti nagyítás 20x)
Hámatrófia, hydropicus degeneráció, cytoid testek, perivascularis lymphocytás beszűrődés látható a bőrben

| | Vizsgált esetek száma (n) | Pozitív esetek száma (n) | Negatív esetek száma (n) |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Szövettan | 42 | 42 | 0 |
| Direkt immunfluoreszcencia | 42 | 34 | 8 |
| Keringő autoantitestek | | | |
| ANA | 38 | 31 | 7 |
| SSA/Ro | 29 | 14 | 15 |
| SSB/La | 29 | 9 | 20 |
| ENA | 29 | 19 | 10 |
| Sm | 29 | 4 | 25 |
| RNP | 29 | 7 | 22 |
| dsDNS | 29 | 10 | 19 |

3. táblázat

Az SCLE-s betegek hisztológiai és laboratóriumi adatai

Eredmények

A vizsgálati eredmények többségét táblázatban foglaltuk össze (3. táblázat). A rutin laboratóriumi leletekben általában lényeges kóros eltérést nem találtunk. A süllyedés az aktív szakban 18 betegben gyorsult volt, de lényeges egyéb hematológiai, vese- és májfunkciós eltéréseket nem találtunk. A jellegzetes klinikai kép és a szövettani vizsgálat eredménye alapján állítottuk fel a diagnózist. Mint az a 2. táblázatból látható, a kormegoszlás igen széles, de az átlagéletkor 40,7 év. Az előfordulás gyakoriságában női túlsúly található. A klinikai tünetekben a psoriasiform és a krónikus diszkoid jellegű gócok domináltak. A fényérzékenység anamnesztikusan minden betegnél megtalálható volt. Fényérzékenységi vizsgálat 26 betegnél történt (2. táblázat). Az esetek nagyobb részében immunfluoreszcenciával, általában IgG és C3, ritkábban egyéb immunglobulinnal is találtunk granulás immunkomplex depozíciót a bazális membrán területén. Az esetek mindössze 19%-ban (8 beteg) nem tudtunk immunkomplex depozíciót direkt immunfluoreszcenciás (DIF) vizsgálattal kimutatni. Az eseteknek 18,4%-ban (7 beteg) az ANA negatívnak bizonyult. Részletesebb keringő autoantitest vizsgálat 29 betegnél történt és SSA/Ro antitesteket az esetek felében tudtunk kimutatni, egyéb autoantitesteket ennél is kevesebb betegben igazoltunk. Az immunglobulinok szintjében, valamint a C3-, C4-szintben egy-egy esettől eltekintve kóros eltérést nem találtunk, az átlagértékek a normális tartományban voltak (2. táblázat).

Prognózis

A régióhoz tartozó betegek többségét ma is gondozzuk. Az elmúlt évek során 7 beteg tűnt el látókörünkől és azok sorsáról nem tudunk. Hat beteg halt meg (ezek főleg az idősebb korosztályból kerültek ki) és haláluk az alapbetegséggel nem függött össze. Terápiásan az esetek többségében Delagilt, szteroid helyi kezelést és fokozott fényvédelmet javasoltunk. Ezzel a kezeléssel betegeink tartósan tünetmentes állapotban vannak. Exacerbáció a fényvédelem elmulasztása, a gyógyszer önkényes elhagyása

következtében alakult ki néhány betegben. Ezen terápia ismételt beállítására tünetmentessé váltak. Hat betegnél a tünetek progressziója miatt szisztémás szteroid kezelést is kellett átmenetileg adni, de ezekben az esetekben szisztematizációra utaló egyéb tünetek nem voltak. Az idők során öt beteg esetében a betegség SLE-be transzformálódott és itt a kezelést ennek megfelelően változtattuk. Ezekben a betegekben a korábban negatív anti-dsDNA és anti-Sm pozitívvá vált, valamint az SLE-re jellemző egyéb tünetek (fvs szám csökkenés, izületi panaszok, proteinuria, stb.) jelentkeztek, amelyek már kimerítették az SLE ARA kritériumait.

Megbeszélés

Az SCLE a sokszor ijesztő és multiplex bőrtünetek, az autoantitest pozitívítások ellenére az LE csoport jóindulatú, jó prognózisú formájához tartozik. Az esetek többségében a klinikai és szövettani kép alapján a diagnózis felállítható. Az irodalmi adatok szerint igen jellemző a kórképre az erős fényérzékenység és az SSA/Ro antitest pozitívítás (10). Saját anyagunkban az irodalmi adatokkal ellentétben az esetek mintegy 50%-ában találtunk anti-SSA/Ro pozitívítást, ami magyarázható azzal, hogy a régebben diagnosztizált és kezelt esetekben (ahol csak később, esetleg évek múlva tudtuk a vizsgálatot elvégezni) már nem volt kimutatható az autoantitest. Ezen eredményhez az is hozzájárulhat, hogy betegeinknél az anularis forma kevesebb volt, viszont az irodalomban itt írják le gyakrabban az anti-SSA/Ro pozitívítást (1,10). A fényérzékenység anamnesztikusan minden betegnél fennállt, de vizsgálatokkal, fényprovokációval ezt csak 26 esetben igazoltuk.

Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a rendszeres ellenőrzések során meglévő vagy megjelenő dsDNA és Sm antitest pozitívítás első jele lehet a szisztematizációnak. Betegeink közül 5 esetben transzformálódott a betegség SLE-be, ahol ezeket az autoantitesteket is megtaláltuk.

A két gyermekkori SCLE eset közül az egyikben az anti-dsDNA pozitívítás, valamint a kissé alacsonyabb fvs szám fenyegető jelnek tűnik, és szoros obszervációt igényel, hogy időben észleljük az esetleges szisztematizációt,

annak ellenére, hogy antimaláriás kezelés, lokális szteroid terápia és fényvédelem mellett mindkét betegünk tünetmentes. A gyermekkori esetek előfordulása meglehetősen ritka (11, 12, 13, 14). Felnőtt eseteink többsége is ilyen kombinált kezelés mellett évek óta tünetmentes és csak néhány esetben kellett ezt a kezelést szisztémás szteroid, esetleg azathioprin adásával kiegészíteni.

Összefoglalva megállapítható, hogy a 195 LE-ként diagnosztizált betegek közül 42 bizonyult SCLE-nek. Ezek közül 5 beteg transzformálódott SLE-ba. Betegeink klinikai tünetei, valamint laboratóriumi leletei és az alkalmazott effektív terápia alapján úgy véljük, hogy a sokszor ijesztő bőrtünetek és autoantitest pozitívítások ellenére egy viszonylag jóindulatú, jó prognózisú betegséggel állunk szemben. Fontosnak tartjuk a betegek gondozását és a laboratóriumi leletek rendszeres kontrollját.

IRODALOM

1. *Callen J.P.*: Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Brit. J. Dermatol.* (2004) *151*, 731-736.
2. *Yell J. A., Mbuagbaw J., Burge S. M.*: Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Brit. J. Dermatol.* (1996) *135*, 355-362.
3. *Sontheimer R. D., Thomas J. R., Gilliam J. N.*: Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch. Dermatol.* (1979) *115*, 1409-1415.
4. *Kahn A. és mtsai*: Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2001) *45*, 86-95.
5. *Werth V.P. és mtsai*: Association of promoter polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha with subacute cutaneous lupus erythematosus and distinct photoregulation and transcription. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *115*, 726-730.
6. *Millard T.P. és mtsai*: A candidate gene analysis of three related photosensitivity disorders: cutaneous lupus erythematosus, polymorphic light eruption and actinic prurigo. *Brit. J. Dermatol.* (2001) *145*, 229-236.
7. *Sontheimer R.D.*: Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun. Rev.* (2005) *4*, 253-263.
8. *Lee L.A. és mtsai*: The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.* (1994) *130*, 1262-1268.
9. *Pellowski D. M., Kihlslinger J. E., Sontheimer R. D.*: Subacute cutaneous lupus erythematosus. In: Hurl M, editor. *Autoimmune diseases of the skin*, 2nd ed. Wien: Springer Verlag 2005.
10. *Sontheimer R. D., Stastny P., Gilliam J. N.*: Human histocompatibility antigen associations in subacute cutaneous lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* (1981) *67*, 312-316.
11. *Wananukul S., Watana D., Pongprasit P.*: Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Dermatol.* (1998) *15*, 342-346.
12. *Siamopoulou-Mavridou A., Stefanou D., Drosos A. A.*: Subacute cutaneous lupus-erythematosus in childhood. *Clin. Rheumatol.* (1989) *8*, 533-537.
13. *Amato I. és mtsai*: Subacute cutaneous lupus erythematosus in childhood. *Pediatr. Dermatol.* (2003) *20*, 31-34.
14. *Husz S. és mtsai*: Subacute cutaneous lupus erythematosus in a 4-year-old girl. *Eur. J. Pediatr. Dermatol. Abstracts*. 8th Congress of the European Society for Pediatric Dermatology, Budapest, Hungary, May 5-7, 2005. 37 (A).

*MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet Budapest
Bőrgyógyászati Osztály és Bőr-, Nemibeteg gondozó Szakrendelő
(osztályvezető: Dr. Farkas Beatrix egyetemi tanár)*

Hősokk fehérje (Hsp70) / melanoma-marker (Mel-5) sejtfelszíni antigén expressziós mintázat prognosztikai jelentősége cutan melanoma malignumban*

Prognostic significance of heat shock protein 70 (Hsp70) / melanoma-associated marker (Mel-5) cell surface antigen expression pattern in cutan malignant melanoma

FARKAS BEATRIX DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Cutan melanoma malignumból származó melanoma sejteken, valamint egészséges egyének sejtjein a membrán Hsp70 és a melanoma marker Mel-1, Mel-2 és Mel-5 antigének sejtfelszíni kifejeződésének vizsgálatával fenotípus meghatározás történt. A korábbi megfigyeléseknek megfelelően az egészséges egyének sejtjei membrán Hsp70-t nem expresszáltak. Melanoma markerekre a bőr fibroblasztok és perifériás limfociták negatív festődést mutattak, ugyanakkor a melanociták Mel-1 és Mel-5 sejtfelszíni antigénnel rendelkeztek. A Hsp70/Mel-5 sejtfelszíni antigén expressziós mintázat alapján a primer cutan melanomákat Hsp70(+)/Mel-5(-) illetve Hsp70(-)/Mel-5(+) fenotípusú csoportba lehetett sorolni. A két csoportba sorolt betegek kórlefolyását 4 évig követték. A Hsp70(-)/Mel-5(+) fenotípusú csoportba tartozó betegek (39%) prognózisa szignifikánsan ($p < 0.05$) rosszabbnak bizonyult, mint a Hsp70(+)/Mel-5(-) csoportba tartozóké (túlélés: 22,2% vs 100%). A Hsp70/Mel-5 sejtfelszíni antigén expressziós mintázat prognosztikai jelentősége cutan melanomában összefüggésbe hozható a membránhoz kötött hősokk fehérje 70 kifejezett tumor-ellenes funkciójával.

Kulcsszavak:

melanoma malignum - membránhoz kötött hősokk fehérje (Hsp) 70 - melanoma marker Mel-5 - prognosztikai jelentőség

SUMMARY

Expression of membrane-bound Hsp70 and melanoma-associated markers (Mel-1, Mel-2 and Mel-5) was studied in melanoma cells from primary cutan malignant melanoma and in healthy human cells to determine their phenotype. As previously shown, cells from healthy human volunteers were found to be negative for membrane-bound Hsp70. Skin fibroblasts and peripheral blood lymphocytes were also negative for the melanoma-associated markers but melanocytes were positive for Mel-1 and Mel-5. The primary cutan melanomas could be divided into two groups according to their Hsp70/Mel-5 expression pattern: those with an Hsp70(-)/Mel-5(+) phenotype and an Hsp70(+)/Mel-5(-) phenotype. Groups of patients with a divergent Hsp70/Mel-5 membrane expression pattern of their primary melanoma were followed for 4 year by the known clinical and histological prognostic parameters. Patients in the group of Hsp70(-)/Mel-5(+) phenotype (39%) proved to be associated with a significant ($p < 0.05$) graver prognosis comparing that observed in the group of Hsp70(+)/Mel-5(-) (overall survival: 22,2% vs 100%). The observed prognostic significance of Hsp70/Mel-5 expression pattern in cutan melanoma may be correlated to the potent anti-cancer function of membrane-bound heat shock protein 70.

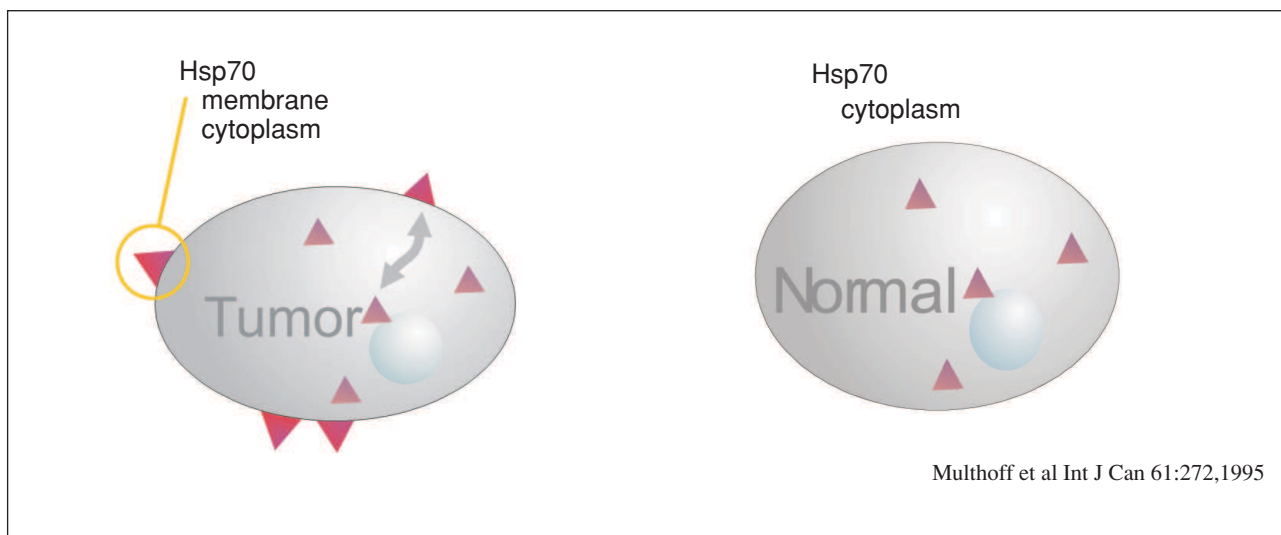
Key words:

malignant melanoma - membrane-bound heat shock protein (Hsp) 70 - melanoma-associated marker Mel-5 - prognostic significance

A sejt különböző alkotórészeiben megtalálható, konstitutív módon expresszálódó és indukálható, chaperon (dajka) funkcióval rendelkező hősokk fehérjék (HSP-k) legfőbb

feladata a sejtek védelme a különböző exogén és endogén behatások által okozott letális károsodástól (12). Az intracelluláris chaperonok részt vesznek polipeptidek korrekt szerveződésében, fehérjestruktúrák funkcióképessé tételében, transzportjában, valamint az antigén lebontásban és prezentálásban (9,10). A tumorszelektív antigének utáni

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény



1. ábra

A Hsp70 hőszokk fehérje expressziója egészséges- és tumorsejteken

kutatás HSP-k (70 kD, 90 kD) azonosítását eredményezte (21). A Hsp70 sejtfelszíni kifejeződését számos malignus tumor (pl.: colorectalis, pancreas, tüdő carcinoma, leukemiák, stb.) sejtjein megfigyelték, ugyanakkor az egészséges sejtek plazmamembránjukon Hsp70 expressziót nem mutattak (1. ábra) (16). Ezen ismeretek birtokában a sejtfelszínen expresszálódó hőszokk fehérjéknek tumor-szelektív marker szerepet tulajdonítottak (17). Ma már tudjuk, hogy az extracelluláris lokalizációjú, vagy membránhoz kötött HSP-k kifejezett anti-tumor immunválaszt fejtenek ki a veleszületett vagy szerzett immunmechanizmusok közvetítésével. Kimutatták, hogy a HSP-k chaperon funkciójuk révén kulcsszerepet játszanak az antigén prezentáló sejtek (APC), T-sejtek és természetes ölő (NK) sejtek által mediált tumorimmunitásban (15, 20, 21). Bebizonyosodott, hogy a sejtfelszíni membránhoz kötött HSP70 tumorspecifikus felismerő hely az NK-sejtek számára, valamint direkt módon aktiválni képes az NK-sejtek citolitikus és migrációs kapacitását (15). A hőszokk fehérje sejtfelszíni membrán expressziójával kapcsolatos kutatási eredmények különösen az oncoimmunologia területén okoztak jelentős változásokat (19).

A membrán HSP-k tumorimmunitásban betöltött szerepével kapcsolatos új megfigyelések birtokában érdemesnek tűnt melanoma malignumban szenvedő betegeknél meghatározni a primer tumor sejtfelszíni antigén expressziós mintázatát, és ennek ismeretében a kórlefolys követésével vizsgálni a HSP-fenotípus prognosztikai jelentőségét.

Munkánk során első lépésként cutan melanoma malignumból származó melanoma sejteken, valamint egészséges egyének melanin pigmentet tartalmazó (melanocita) és pigment mentes sejtjein (fibroblaszt, perifériás limfocita) multiparaméteres analízissel vizsgáltuk a sejtfelszíni antigén expressziós mintázatot. A HSP70 és a melanoma marker Mel-1, Mel-2 és Mel-5 antigének sejtfelszíni kifejeződésének meghatározása során arra a konzekvensen je-

lentkező tulajdonságra lettünk figyelmesek, hogy a HSP70 pozitív melanoma sejtek Mel-5 melanoma markert nem expresszálnak, ugyanakkor a sejtfelszíni HSP70 expressziót nem mutató melanomák tumorsejtjei membránjukon Mel-5 antigént hordoznak. A továbbiakban a tumor HSP70/Mel-5 fenotípusa és a betegség lefolyása közötti összefüggés vizsgálatával kívántuk meghatározni sejtfelszíni antigén expressziós mintázat prognosztikai marker szerepét és jelentőségét. Ezért a primer tumor HSP70/Mel-5 sejtfelszíni antigén expressziós mintázata alapján a melanoma malignumban szenvedő betegeket HSP70(+)/Mel-5(-) illetve HSP70(-)/Mel-5(+) fenotípusú melanomával rendelkezők csoportjába soroltuk, és 4 éven át követtük a betegség lefolyását.

Anyag és módszer

Sejtszeparálás és tenyésztés

A melanoma sejteket melanoma malignumban szenvedő betegek sebészileg eltávolított primer cutan tumorából szeparáltuk és tenyésztettük (5). Flow cytometriás analízishez a tumorsejt tenyészetek 2.-3. szubkulturáját használtuk. Az élő sejtek aránya > 90% volt [MTT-kolorimetriás teszt, (14)]. A nem-melanoma sejtek előfordulását áramlási citometriával, panleukocita marker antihuman-CD45 monoklonális antitest (mAT) (Dako), valamint ASO2 antifibroblast mAT (Dianova) alkalmazásával vizsgáltuk. (5).

A kontrollként egészséges humán melanocita (Colo 800, Acc 193) és bőr fibroblaszt sejtvonalak (DKFZ, Heidelberg), valamint alvadáságotól vérből denzitometriás gradiens centrifugálással szeparált perifériás limfociták (PBL) szolgáltak (5). A sejteket ugyanazon körülmények között tenyésztettük, mint a melanoma sejteket. A vizsgálatok végzéséhez a PTE ÁOK Régióális Etikai Bizottsága engedélyével, valamint beteginformációs és beleegyező nyilatkozattal rendelkezünk.

Sejtfelszíni markerek (Hsp70, ASO2, MHC-I, Mel-antigének) áramlási citometriás analízise

A frissen szeparált humán sejtekből, vagy sejtenyészetekből nyert sejtszuspenziókat (1×10^5 sejt/vizsgáló minta) használtuk áramlási citometriás vizsgálathoz. A sejtfelszíni markerek meghatározására a sejteket fluoreszcein-izotiocionáttal (FITC) jelölt, vagy jelöletlen primer mAT-vel inkubáltuk. A jelöletlen első antitestekhez FITC-jelzett második antitestet (anti-egér mAT) adtunk. A követke-

Eredmények

zõ antitesteket (és az izotípusnak megfelelő kontroll antitesteket) használtuk: anti-Hsp70-FITC mAT (klón C92F3B1, IgG1), anti-MHC-I-FITC mAT (W6/32, IgG2a) (Cymbus), anti-fibroblaszt mAT (ASO2, IgG1) (Dianova), anti-MAA antitestek: Mel-1 (Mel-1, IgG3), Mel-2 (Mel-2, IgG2a) és Mel-5 (Mel-5, IgG2a) (Signet). Az aspecifikus háttérfestődés megállapítására a fent említett, az izotípusnak megfelelő kontroll antitesteket (Immunotech) használtuk. Az áramlási citometriás analízis (FACS-calibur, Becton Dickinson) során a propidium-jodid (Sigma) negatív, élő, intakt sejtmembránnal rendelkező sejteket értékeltük. A specifikusan festődő sejtek megoszlását (%) a következő módon határoztuk meg: pozitívan festődő sejtek - izotípusnak megfelelő kontroll antitesttel festődő sejtek száma / 100. Hsp70 pozitívnak tekintettük a tumort akkor, ha a melanoma sejtek >10%-a mutatott festődést, valamint az izotípusnak megfelelő, kontroll antitesttel kapott áramlási citometriás görbéhez képest a "peak" jobbra tolt volt (5).

Hisztológiai és immunhisztokémiai vizsgálatok

A szövetmintákból paraffinos, 4 µm-es metszeteket készítettünk. Az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz a metszeteket 3-aminopropil-trietoxi-szilánnal (Sigma) fedett tárgylemezre szárítottuk. A tumor környezethez való viszonyát, szerkezetét és citológiai jellemzőit hematoxilín-eozinnal festett metszeteken fénymikroszkóppal vizsgáltuk (4). Meghatároztuk a Clark féle szintet, valamint a tumor vastagságát (Breslow szám) (4). A melanin tartalom kimutatására Fontana-Masson festést, a hemosziderin azonosítására pedig berlini-kék festést végeztünk (4). Rutinszerűen S100 és HMB-45 antigén expressziós vizsgálat, valamint a Ki-67 proliferációs marker kimutatás történt (4). Szükség szerint Melan-A ellenes antitestet használtuk a melanociter eredet bizonyítására (4). Amelanotikus, illetve anaplázias tumor esetén a teljes antitest panel segítségét vettük igénybe, amely az említettek mellett a következő antitestekből állt: nagy és kis molekulásúlyú citokeratin (AE1/AE3) ill. (MNF116), vimentin, p53 (DO-7) és CD31 (JC/70A), valamint CD68 (KP1) (Dako) antigén ellenes antitest (4). Az immunhisztokémiai reakcióhoz a 4 µm-es metszeteket deparaffinálás, hőkezelés és endogén peroxidáz gátlását követően használtuk (4). A metszeteket háttérgátlás (normál lószérummal) után az előzőekben felsorolt elsődleges antitestek megfelelő hígításaival inkubáltuk. Negatív kontrollként normál egér, ill. nyúl szérumot használtunk. Második antitestként biotinált, lóban termelt, egér és nyúl ellenes ellenanyagot alkalmaztunk, majd streptavidin-peroxidáz-komplex-szel inkubáltunk. A reagenseket (Vectastain Universal Elite ABC Kit, Vector) a gyári utasításnak megfelelően használtuk. Az enzimreakciót "EAC-Substrate-Chromogen"-nel (Dako) tettük láthatóvá. Háttérfestésként Mayer-féle hematoxilint (Merck) alkalmaztunk (4).

Stádium meghatározás, betegkövetés

A klinikai vizsgálat, a primer tumor és adott esetben a szentinel (örszem)/regionális nyirokcsomó(k) szövettani vizsgálata, az előírt laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok ("staging") elvégzése után történt meg a betegek megfelelő stádiumba történő besorolása a TNM rendszer (pT: primér tumor patológiai adatai, N: regionális nyirokcsomó státusz, M: távoli metasztázis) használatával (1, 3). Követés-kor, a kontrollvizsgálatok során talált eltérések, elvégzett műtétek, hisztológiai eredmények alapján a változások a betegek stádiumba sorolásában feltüntetésre kerültek.

Humán egészséges sejtek sejtfelszíni Hsp70 és melanoma marker antigén expressziós mintázata

Egészséges egyének melanin pigmentet tartalmazó (melanocita) és pigment mentes sejtjein (fibroblaszt, perifériás limfocita) multiparaméteres analízissel meghatározott sejtfelszíni antigén expressziós mintázatot az 1. táblázatban tüntettük fel. A vizsgált csoportokban az áramlási citometriával meghatározott MHC-I-re pozitívan festődő sejtek közel 100%-os aránya a sejtfelszíni membrán intaktóságára utalt. HSP70 plazmamembrán expressziót az egészséges egyénektől származó sejteken nem lehetett megfigyelni. A perifériás limfociták és a bőr fibroblasztok a melanoma marker Mel-1, Mel-2 és Mel-5 antitesttel negatív festődést mutattak. A bőr melanociták Mel-1 és Mel-5 sejtfelszíni antigénnel rendelkeztek, de Hsp70 membrán expressziót nem mutattak.

Melanoma sejtek sejtfelszíni Hsp70 és melanoma marker antigén expressziós mintázata

A vizsgált kilenc primer cutan melanoma sejtjeinek membrán antigén expressziós mintázatát a 2. táblázatban tüntettük fel. A melanoma sejteket tartalmazó mintákban az ASO2 antitesttel meghatározott fibroblaszt kontamináció egy eset kivételével (mel30) 10% alatt maradt. A primer melanoma malignumból származó melanoma sejtek kifejezett MHC-I, Mel-1 és Mel-2 antigén expressziót mutattak. A melanoma marker Mel-5 (melanin szintézissel kapcsolatos glikoprotein) sejtfelszíni expressziója a vizsgált tumorokban jelentős különbséget mutatott. A 9 cutan melanoma malignumból származó melanoma sejtek áramlási citometriás analízise során a négy Hsp70 membrán expressziót mutató beteg tumorsejtjei Mel-5 melanoma markert nem expresszáltak. Ugyanakkor a sejtfelszíni Hsp70 expressziót nem mutató melanomák tumorsejtjei membránjukon Mel-5 antigént hordoztak (5 eset). Ezáltal a tumorokat Hsp70/Mel-5 expressziójuk alapján két csoportba lehetett sorolni, úgymint a Hsp70(+)/Mel-5(-) fenotípusú melanoma sejtekkel rendelkező, illetve a Hsp70(-)/Mel-5(+) expressziós tulajdonságot mutató melanomákra.

| Sejttípus | ASO2 | MHC-I | HSP70 | Mell | Mel-2 | Mel-5 | HSP70/ Mel-5 |
|--|--------|--------|-------|--------|-------|--------|-----------------|
| Pozitívan festődő sejtek | | | | | | | |
| PBL | 2±1.1 | 98±3.5 | 5±3.5 | 2±3.0 | 5±1.7 | 5±2.3 | - / - |
| fibrob. | 87±4.8 | 96±2.7 | 3±2.0 | 4±1.4 | 4±1.8 | 3±1.9 | - / - |
| mcita. | 7±2.0 | 99±3.9 | 1±0.5 | 98±9.8 | 4±2.2 | 22±8.0 | - / + |
| PBL: humán perifériás limfocita, fibrob.: bőr fibroblaszt, mcita.: melanocita (n=50), áramlási citometria, pozitívan festődő sejtek átlaga ± SEM | | | | | | | |

1. táblázat

Hsp70 és melanoma marker antigének sejtfelszíni membrán expressziója humán egészséges sejtekben

| Beteg-jelölés | ASO2 | MHC-I | HSP70 | Mel-1 | Mel-2 | Mel-5 | HSP70/ Mel-5 |
|--|------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------|
| % Pozitívan festődő sejtek | | | | | | | |
| mel12 | 1 | 97 | 27 | 21 | 98 | 2 | + / - |
| mel28 | 2 | 99 | 1 | 85 | 96 | 92 | - / + |
| mel15 | 5 | 99 | 38 | 99 | 99 | 3 | + / - |
| mel19 | 2 | 99 | 7 | 95 | 88 | 84 | - / + |
| mel25 | nt. | 98 | 2 | 92 | 66 | 69 | - / + |
| mel26 | 8 | 98 | 30 | 93 | 53 | 1 | + / - |
| mel24 | 4 | 98 | 21 | 95 | 45 | 7 | + / - |
| me129 | 3 | 98 | 2 | 82 | 94 | 49 | - / + |
| me130 | 54 | 98 | 8 | 96 | 41 | 30 | - / + |
| Áramlási citometria, antitestek: anti-HSP70-FITC mAT, anti-MHC-IFITC mAT, anti-fibroblaszt mAT (ASO2), és anti-MM antitestek (Mel-1, Mel-2 és Mel-5) | | | | | | | |

2. táblázat

Hsp70 és melanoma marker antigének sejtfelszíni membrán expressziója cután melanoma malignumból szeparált melanoma sejteken

A primer cutan melanoma Hsp70/Mel-5 fenotípusának jelentősége az onkológiai paraméterek tükrében

Vizsgálatunk során több mint 4 évig követtünk huszonhárom, melanoma malignumban szenvedő beteget, akiknél a

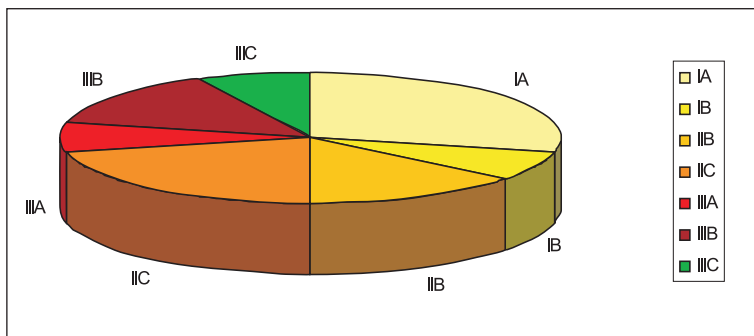
primer cutan melanoma sebészi eltávolítását követően megtörtént a tumorsejtek Hsp70/Mel-5 fenotípusának meghatározása. A 12 nő és 11 férfi beteg életkora 26 és 76 év közötti volt (3. táblázat). A primer tumor az esetek 60%-ában törzsi, 27%-ában pedig végtagi lokalizációt

mutatott (további lokalizációk: nyak, genitális régió). A betegeket melanómájuk fenotípusa alapján Hsp70(+)/Mel-5(-), a továbbiakban Hsp70(+), illetve Hsp70(-)/Mel-5(+), a továbbiakban Hsp70(-) csoportba soroltuk. Kiindulási állapotnak a primer melanoma malignum műtéti időpontjában észlelteket tekintettük. Ezen értékeket, valamint a követés során az utolsó kontrollvizsgálatkor észlelt paramétereket a 3. táblázatban foglaltuk össze. A két csoport között az átlagéletkorban jelentős különbséget nem észleltünk. A Hsp70(+) betegek között a női, míg a Hsp70(-) csoportban a férfi nem dominanciáját lehetett megfigyelni. Kiinduláskor a Hsp70(+) csoportba tartozó betegek 64%-a az IA-IIIC stádiumba nyert besorolást, IIIC feletti stádiumú beteg nem volt (2a. ábra). A Hsp70(-) tumor fenotípusú betegek besorolásuk során magasabb stádiumba (44% IIIC-IV) kerültek (2b. ábra). A primer tumorok szövettani jellemzőit a 3. táblázatban tüntettük fel. Az átlagos tumorvastagság a Hsp70-t nem expresszáló csoportban duplája volt a Hsp70(+) csoportban észlelteknél. A Hsp70(-) fenotípussal rendelkezőknél a tumorok 60% Clark III (többi Clark IV-V) inváziós szintet mutatott. A Hsp70(+)

| PARAMÉTEREK | HSP70(+) mm (n=14) | HSP70(-) mm (n=9) | p |
|---|--------------------------|-------------------------|-------|
| ÁTLAG ÉLETKOR (év) | 59,6 (39-76) | 56,6 (26-72) | > 0,5 |
| FÉRFI (%) NEM | 35,7 | 66,7 | < 0,5 |
| NŐ (%) | 62,3 | 33,3 | |
| TUMORVASTAGSÁG (mm) | 4,2 (0,2-12) | 9,7 (1,6-33) | < 0,5 |
| SZUPERFIC. (%) TU. TÍPUSA | 50,0 | 25,0 | < 0,5 |
| NODULÁR. (%) | 50,0 | 75,0 | |
| HORIZ. (%) NÖV. FÁZIS | 21,4 | 0 | < 0,5 |
| VERT. (%) | 78,5 | 100 | |
| LIMFOCIT. INFILTR. + (%) | 78,5 | 11,1 | < 0,5 |
| SZENTINEL NYCS.+ (%) KIINDULÁS | 27,3 | 14,3 | < 0,5 |
| REG. NYCS. + (%) | 0 | 28,7 | |
| NYCS. MET. (%) | 35,7 | 22,2 | < 0,5 |
| KÖVETÉS | | | |
| MULT. BELSZ. M. (%) | 0 | 66,7 | < 0,5 |
| KÖVETÉSI IDŐ (hó) | 29,4 (9-49) | 17,6 (1-34) | < 0,5 |
| TU. MENTES (%) ÁLLAPOT | 100 | 22,2 | < 0,5 |
| EXITUS (%) | 0 | 77,7 | |
| A melanoma malignumban (mm) szenvedő betegek demográfiai és onkológiai paraméterei a primer műtét időpontjában (kiindulási), valamint a követés során végzett utolsó kontrollvizsgálatkor észlelt értékeket mutatják. | | | |

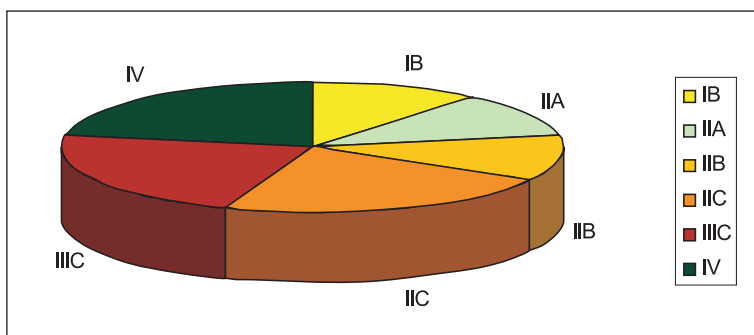
3. táblázat

Tumorszelektív Hsp70 sejtfelszíni membrán expresszió prognosztikai jelentősége melanoma malignumban



2a. ábra

Hsp70 (+)/Mel-5 (-) fenotípusú melanoma malignumban szenvedő betegek stádiumbeosztása



2b. ábra

Hsp70 (-)/Mel-5 (+) fenotípusú melanoma malignumban szenvedő betegek stádiumbeosztása

csoportban a tumorok 70% Clark II-III szintűnek bizonyult. A Hsp70(-) fenotípusba tartozók 75%-ának histológiailag noduláris típusú melanómája volt. A Hsp70-t nem expresszáló melanomák mindegyike vertikális növekedési fázist mutatott, és a tumor körüli limfocitás gyűrű többnyire hiányzott. Ezzel szemben a Hsp70(+) csoportban a limfocitás infiltrátum meglehetősen dominált és a tumorok 50% szuperficiális típusú volt.

A kiindulási állapotban a Hsp70(-) csoportban a betegek több mint 40%-a nyirokcsomó érintettséggel (N3) rendelkezett. A sejtfelszíni membránon Hsp70 expressziót nem mutató melanomás betegeink közel 80%-t a követés során kialakult multiplex metasztázisokkal elvesztettük. A Hsp70(-) csoportban a betegek 30%-nál a túlélés nem érte el a 9 hónapot. A Hsp70(+) fenotípusú betegeink közül a 4 éves követés során egy beteget sem veszítettünk el. A vizsgálat végén a Hsp70(+) csoportban a betegek tumor mentesnek bizonyultak. A Hsp70(-) csoportban ez az állítás az esetek 20%-ára vonatkozott (követés: 12, 29 hó).

Megbeszélés

A 70 kD és 90 kD molekulatömegű HSP-k tumor szelektív plazmamembrán lokalizációjáról (colon, tüdő carcinoma, leukémiák, stb.) számos munkacsoport beszámolt (11, 15, 16, 17, 22). Tekintettel arra, hogy a bőrtumorokkal kapcsolatos ilyen irányú ismeretek nem álltak ren-

delkezésre, a legrosszabb indulatú bőrtumoron, a melanoma malignumon kezdtünk el vizsgálatokat végezni a tumor szelektív sejtfelszíni HSP-expresszió vonatkozásában. Kontrollként egészséges egyénektől származó, melanin pigmentet tartalmazó sejtek (melanociták) és pigmentet nem tartalmazó sejtek (perifériás limfociták, bőr fibroblasztok) sejtfelszíni Hsp70 és melanoma marker (Mel-1, Mel-2, Mel-5) antigén expresszióját határoztuk meg. Azt találtuk, hogy az egészséges egyének limfocitái és bőr fibroblasztjai sem melanoma marker antigén, sem Hsp70 sejtfelszíni expressziót nem mutattak. A bőr melanociták Mel-1, Mel-5 antigén pozitív, Hsp70 negatív fenotípussal rendelkeztek. Eredményeink az egészséges egyénektől származó melanin pigmenttel rendelkező, és pigmentet nem tartalmazó sejtek vonatkozásában megfeleltek azon korábbi megállapításoknak, hogy az egészséges sejtek Hsp70 membránexpressziót nem mutatnak (16).

Primer cutan melanoma malignumból szeparált és tenyésztett melanoma sejtek kifejezett MHC-I, Mel-1 és Mel-2 antigén expressziót mutattak. Ugyanakkor a Hsp70 sejtfelszíni membrán expresszióval rendelkező tumorok mindegyike Mel-5 melanoma markerrel negatív volt, valamint a Mel-5 pozitív melanoma sejtek Hsp70 expressziót nem mutattak. A sejtfelszíni antigén kifejeződés alapján a tumorokat két csoportra lehetett osztani: Hsp70(+)/ Mel-5(-), illetve Hsp70(-)/Mel-5(+). A frissen szeparált és tenyésztett melanoma sejtek áramlási citometriás analízisével kapott eredmények megegyeztek. A melanomában megfigyelt fenotípus eltérések a membrán Hsp70 expresszió vonatkozásában megegyeztek az egyéb malignómában észleltekkkel, vagyis a primer tumorok egy része Hsp70(+) volt (7,11, 7).

Az általunk megfigyelt, a tumorimmunitásban kulcsszerepet betöltő új marker tulajdonság (Hsp/Mel-5) jelentőségét cutan melanomában szenvedő betegek hosztátvú követésével vizsgáltuk. Betegeinknél megfigyelt membrán Hsp70(+) fenotípusú primer cutan melanoma előfordulási aránya (61%) nagyságrendileg megegyezett a fej-nyak spinocelluláris carcinomáiban (73%) ill. acut myeloid leukemiában (62-80%) észleltekkkel (7, 11).

A primer cutan melanoma műtét időpontjában nyert, prognosztikai szempontból fontosnak tartott paraméterek (3. táblázat) alapján, a dominálón háti lokalizációjú, exulcerált, vastag, vertikális növekedési fázist mutató tumorokkal (T3b-4b) rendelkező, magas stádium besorolású (2b. ábra) férfi betegek a melanoma fenotípusa szerint a Hsp70(-)/Mel-5(+) csoportba tartoztak. Halmozott tumorelőfordulást (melanoma duplex, majd triplex) szintén e csoportban észleltünk. A prognosztikailag kedvezőbb paraméterekkel rendelkező betegek primer melanoma fenotípusa Hsp70(+)/Mel-5(-) volt. Vizsgálat lezárásáig a tünet

mentes túlélés a HSP70(+)/Mel-5(-) fenotípusú betegek között átlagosan $29,4 \pm 8,4$ hónap volt (3. táblázat). Ezzel szemben a HSP70(-)/Mel-5(+) fenotípusú melanomás csoportban a túlélés $17,6 \pm 4,7$ hónapnak bizonyult. A HSP70(-)/Mel-5(+) csoport tagjainak közel 80%-t a primer melanoma műtétet követő 1-34 hónappal multiplex melanoma metasztázisok miatt elvesztettük (3. táblázat).

Eredményeink arra utalnak, hogy a primer cutan melanomában az általunk megfigyelt HSP70/Mel-5 sejt felszíni antigén profil a betegség lefolyásával jól korrelált. Az új marker már a primer melanoma malignum műtéti eltávolítása után közvetlenül információval szolgálhat a melanoma malignumban szenvedő betegek várható prognózisára. A Hsp70(+)/Mel-5(-) fenotípusú melanomák esetén észlelt kedvezőbb prognózis magyarázatául a membrán Hsp70 tumorimmunitásban betöltött pozitív szerepe szolgál. A membrán Hsp70 immunogén peptidek hordozó (carrier) molekulájaként specifikus T-sejt mediálta immunválaszt indukál, valamint „target”-ként szerepel az NK-sejtek számára (Hsp70-NK-sejt-citolízis) (7, 8, 11, 15, 19, 20, 22, 23). Ezen adatok arra utaltak, hogy az extracelluláris, membránhoz kötött Hsp70-t expresszáló tumorsejtek kedvező célpontok a citolitikus folyamatok számára (2, 15, 16). Ennek bizonyítékául szolgál, hogy a Hsp70 membrán-pozitív tumorsejteket az alacsony dózisu IL-2-vel és a Hsp70-peptid TKD-vel előkezelt NK-sejtek *in vitro* elpusztították (18). *In vivo*, tumoros egerekben a TKD-vel stimulált NK-sejtekkel hasonló eredményt észlelték (13). Napjainkban ezen ismeretek alapján már NK-sejt alapú immunterápiát alkalmaznak *ex vivo* TKD/alacsony dózisu IL-2 aktivált autológ NK-sejtekkel colon- és tüdő carcinomában (6). Munkacsoportunk együttműködés keretében autológ NK-sejtek 14-mer-Hsp70-peptid-derivátum általi stimulációjával végez vizsgálatokat melanoma metasztázisban.

A primer cutan melanomán általunk megfigyelt Hsp70/Mel-5 antigén expressziós mintázat, egyrészt új markerként, már a tumor műtéti eltávolítása után közvetlenül információval szolgálhat a melanoma malignumban szenvedő betegek várható prognózisára, és ennek megfelelően hozzájárulhat az adekvát terápiai és követési terv felállításához. Másrészt a Hsp70-peptid aktivált NK-sejtre alapuló immunterápia része lehet e rendkívül rosszindulatú tumor hatékony gyógykezelésének.

IRODALOM

- Balch C. M., Soong S. J., Atkins M. B., et al.: A bőr melanomáinak bizonyítékokon alapuló osztályozási rendszere. *CA Cancer J. Clin.* (magyar kiadás) (2004) 54, 131-149.
- Botzler C., Issels R., Multhoff G.: Heat shock protein 72 cell-surface expression on human lung carcinoma cells in association with an increased sensitivity to lysis mediated by adherent natural killer cells. *Cancer Immunol Immunother.* (1996) 43, 226-230.
- Buzaid A. C., Balch C. M.: Proposed change of TNM classification. *Melanoma Res.* (2001) 11, (Suppl 1.) 4-5.
- Farkas B.: Citoprotektív útvonalak szabályozása bőrgyógyászati betegségekben. MTA doktori értekezés (2003)
- Farkas B., Hantschel M., Magyarlaci M. et al.: Heat shock protein 70 membrane expression and melanoma-associated marker phenotype in primary and metastatic melanoma. *Melanoma Res.* (2003) 13, 147-152.
- Gastpar R., Andreesen S. W., Gross C. et al.: Treatment of colon and lung cancer patients with ex vivo heat-shock protein 70-peptide-activated, autologous natural killer cells: a clinical phase I trial. *Clin Cancer Res.* (2004) 10, 3699-3707.
- Gehrmann M., Schmetzer H., Eissner G. et al.: Membrane-bound heat shock protein 70 in acute myeloid leukemia: a tumor-specific recognition structure for the cytolytic activity of autologous natural killer cells. *J Hematol.* (2003) 88, 473-475
- Gross C., Hansch D., Gastpar R. et al.: Interaction of heat-shock protein 70-peptide with NK cells involves the NK receptor CD94. *Biol Chem.* (2003) 384, 267-279.
- Hartl F. U.: Molecular chaperons in cellular protein folding. *Nature.* (1996) 381, 571-579.
- Hartl F. U., Hayer-Hartl M.: Molecular chaperons in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science.* (2002) 295, 1852-1858.
- Kleinjung T., Arndt O., Feldmann H. J. et al.: Heat shock protein 70 (Hsp70) membrane expression on head-and-neck cancer biopsy - a target for natural killer (NK) cells. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* (2003) 57, 820-826.
- Lindquist S., Craig E. A.: The heat shock proteins. *Annu Rev Genet.* (1988) 22, 631-677.
- Moser C., Schmidbauer C., Gurtler U. et al.: Inhibition of tumor growth in mice with severe combined immunodeficiency is mediated by heat-shock protein 70 (Hsp70)-peptide-activated CD94 positive natural killer cells. *Cell Stress Chaperones.* (2002) 7, 365-373).
- Mosmann T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.* (1983) 65, 55-63.
- Multhoff G., Botzler C., Jennen L., et al.: Heat-shock protein 72 on tumor cells - recognition structure for natural killer cells. *J. Immunol.* (1997) 158, 4341-4350.
- Multhoff G., Botzler C., Wiesnet M. et al.: A stress-inducible 72kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. *Int J Cancer.* (1995) 61, 272-279.
- Multhoff G., Botzler C., Wiesnet M. et al.: CD3-large granular lymphocytes recognize a heat-inducible immunogenic determinant associated with the 72kD heat-shock protein on human sarcoma cells. *Blood.* (1995) 86, 1374-1382.
- Multhoff G., Mizzen L., Winchester C. C. et al.: Heat-shock protein 70 (Hsp70) stimulates proliferation and cytolytic activity of natural killer cells. *Exp Hematol.* (1999) 27, 1627-1636
- Radons J., Multhoff G.: Immunostimulatory functions of membrane-bound and exported heat shock protein 70. *J Immunol.* (2006) in press.
- Schild H.-J., Arnold-Schild A., Lammert E. et al.: Stress proteins and immunity mediated by cytotoxic T lymphocytes. *Curr Opin Immunol.* (1999) 11, 109-114.
- Srivastava P. K.: Heat shock protein 70 - associated peptides elicit specific cancer immunity. *J Exp Med.* (1993) 178, 1391-1396.
- Tao QX., Yu H., Zhang L. et al.: Tumor cell membrane-bound heat shock protein 70 elicits antitumor immunity. *Immunol Lett.* (2002) 84, 81-87.
- Wells A. D., Malkovsky D.: Heat shock proteins, tumor immunogenicity, and antigen presentation: an integrated view. *Immunol Today.* (2000) 21, 129-132.

Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét¹ és Daganatpatológiai és molekuláris diagnosztikai laboratórium Bay Zoltán Alkalmazott Kutatási Közalapítvány, Szeged²

A parapsoriasis és mycosis fungoides kapcsolata: Az immunmorphológiai és molekuláris biológia vizsgálatok jelentősége

The relationship between parapsoriasis and mycosis fungoides: The importance of immunohistochemical and molecularbiological examinations

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.¹, KRENÁCS LÁSZLÓ DR.², KOCSIS LAJOS DR.¹, NÉMETH SZILVIA DR.¹,
BAGDI ENIKŐ DR.²

ÖSSZEFOGLALÁS

Míg a nagy plakkos parapsoriasist a mycosis fungoides manifesztációjának lehet tartani, addig a kis plakkos parapsoriasis dignitása vitatott. A szerzők szövettani, immunhisztokémiai és PCR technika segítségével tanulmányozták a kis plakkos parapsoriasist abból a célból, hogy megállapítsák a mycosis fungoideshez való viszonyát. A vizsgált 18 kis plakkos parapsoriasisból a fenti vizsgálatok segítségével 8 esetben tudtak már mycosis fungoidest diagnosztizálni. Az irodalmi és a saját adataik alapján rámutatnak fenti módszerek jelentőségére a korai diagnosztikában és a kis plakkos parapsoriasis megítélésében végbemenő változásra.

Kulcsszavak:

kis plakkos parapsoriasis - mycosis fungoides - hisztológiai, immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok

SUMMARY

While the large plaque parapsoriasis can be considered to be the manifestation of mycosis fungoides, the dignity of small plaque parapsoriasis is controversial. The authors studied the small plaque parapsoriasis with the help of histological, immunohistochemical and PCR technology to find how it is related to mycosis fungoides. They could diagnose mycosis fungoides in 8 cases out of 18 small plaque parapsoriasis with the help of the above mentioned examinations. On the basis of the literature and their own findings they highlight the importance of these methods both in early diagnostics and in the changes of our opinion on small plaque parapsoriasis.

Key words:

small plaque parapsoriasis - mycosis fungoides - histological, immunohistochemical, molecularbiological examinations

A mycosis fungoides a leggyakoribb cutan T-sejtes lymphoma, amely az érett T-helper sejtek daganata. Klinikailag erythemás, hámló foltok, illetve plakkok, szövettanilag a kis és közepes nagyságú cerebriform magvú T-sejtek epidermotrop infiltrációja, immunhisztokémiaileg a CD2, CD3, CD4 fenotípusú sejtek és molekuláris biológiailag a PCR teszttel kimutatott T-sejt klonalitás jellemzi (11).

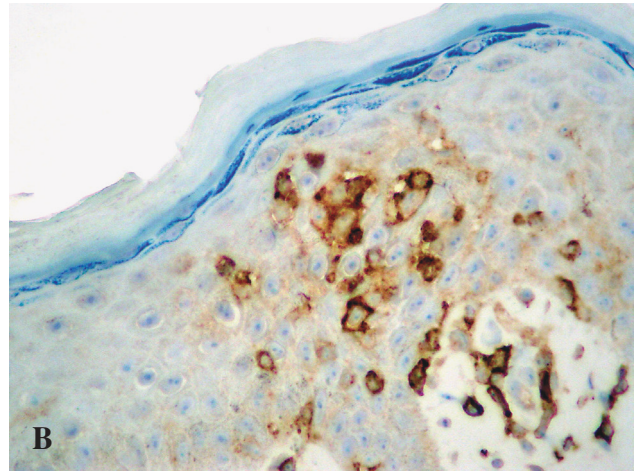
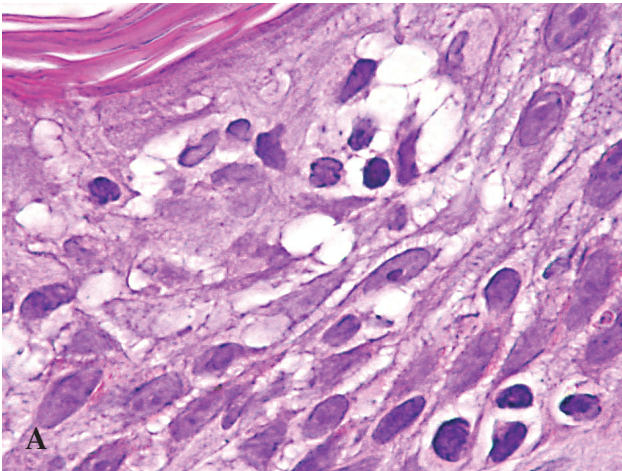
A dermatosis korai kórismézése, amelynek fontos terápiás és prognosztikai következményei vannak, gyakran nehéz, mivel számos benignus dermatosissal mutat hasonlóságot, illetve átfedést. A korai diagnosztika és differenciál diagnosztika szempontjából különösen fontos a pa-

ropsoriasisishoz való viszonyának tisztázása. Míg a nagyelemű (nagy foltos) parapsoriasist ma a legtöbb szerző a mycosis fungoides manifesztációjának tekinti, addig a kis elemű (kis foltos) parapsoriasis és a mycosis fungoides kapcsolata vitatott. Ugyanis a kis foltos parapsoriasist nehéz a mycosis fungoides folt stádiumától elhatárolni. (A plaque a francia nyelvben nem azonos az angol használattal, helyes értelmezése: a „folt, vagy az „elem”). Ebben a munkában azt kívántuk tanulmányozni, hogy az újabb szövettani kritériumok és főleg az immunhisztokémiai, illetve molekuláris biológiai módszerek mennyiben segítenek ebben.

Betegek és módszerek

18 beteg került vizsgálatra, 12 férfi és 6 nő. A betegek átlagos életkora 56 (35-72) év volt. Kis foltos parapsoriasisnak véleményeztük

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény



1 ábra

Mycosis fungoides folt stádiumának megfelelő infiltrátum. (A) Az epidermisben atípusos - hiperkróm, cerebriform magvú - lymphocyták jelentek meg egyesével, illetve kisebb csoportot alkotva (HE, x600). (B) Az intraepidermalis lymphocyták többsége CD4 pozitivitást mutat (Envision-peroxidáz, x400)

a nem viszkető, több mint 2 éve fennálló, 5 cm-nél kisebb, kerek vagy ovális, vöröses, vagy barnászvörös színű hámló foltokat, vagy minimálisan infiltrált léziókat, A tünetek a törzsön vagy a végtagok hajlító felszínén foglaltak helyet és az arcot szabadon hagyták.

Szövetani kritériumul a kompakt stratum korneummal fedett, közepes fokú akantotikus hám, fokális spongiosis, és lymphocytá exocytosis, enyhén ödémás papilláris dermis, kisméretű lymphohistiocytá infiltrátum szolgált. A mycosis fungoides (MF) diagnózisát a stanford kritériumok alapján állítottuk fel a következő kategóriákban: MF-re diagnosztikus, MF-nek megfelelő és MF-re gyanús elváltozások (16).

Immunhisztokémiai vizsgálat. A formalinban fixált, paraffinba ágyazott bőrbioptizás minták immunhisztokémiai feldolgozása során a CD3, CD5, CD4, CD7, CD8 és CD30 antigéneket mutattuk ki, magas hővel végzett antigén feltárást követően, Envision-HRP (DakoVision) detektáló rendszert alkalmazva.

PCR vizsgálat. A T-sejt klonalitást a standard módszerrel határoztuk meg, a T-sejt receptor gamma gén átrendeződésének vizsgálatával, McCarthy és mtsai. módszerének (9) alkalmazásával, a következő módosításokkal. A formalin-fixált, paraffinba ágyazott bőrbioptizás mintákból 4 db 10 mikrométer vastagságú metszetet steril Eppendorf csőbe helyeztünk, xilol és alkohol segítségével deparaffináltuk, proteináz K-val emésztettük, és forralás után a felülúszót használtuk templátként. Minden mintából 2 PCR vizsgálat készült párhuzamosan, 10x-es és 100x-os templáthígítással. A PCR amplifikációhoz a V γ 1-8 (Fw): 5'-TCTGGRGTCTATTACTGTGC-3' és J γ 1-2 (Re): 5'-CAAGTGTGTGTTCCACTGCC-3' primereket használtuk. A monoklonalitást, polakarilamid gélelektroforézis után a várt tartományban (80-120 bázis) jelentkező domináns, reprodukálható termék jelenléte esetén állapítottuk meg, megfelelő pozitív és negatív kontrok alkalmazása mellett.

Eredmények

18 eset közül a szövetani kritériumok alapján egy betegnél láttunk MF-re diagnosztikus, 7 betegnél MF-nek megfelelő, 3 esetben gyanút keltő elváltozásokat, míg 7 esetben nem specifikus, superficialis perivascularis dermatitist diagnosztizáltunk.

A 8 szövetanilag diagnosztikus és a szövetanilag MF-nek megfelelő esetekben, az intraepidermalisan megjelenő lymphocytákat figyelembe véve, immunhisztológiailag 6 betegnél kifejezett CD3/CD4 dominanciát láttunk (CD3/CD4 >CD3/CD8), míg kettő MF-nek megfelelő esetben a CD3/CD4 és a CD3/CD8 sejt arány egyforma

volt.. A gyanút keltő esetekben csak néhány CD5/CD4 pozitív sejtet láttunk. A superficialis perivascularis dermatitiseknél nem, vagy csak minimális fokú exocytosiszt észleltünk (1, 2 ábra).

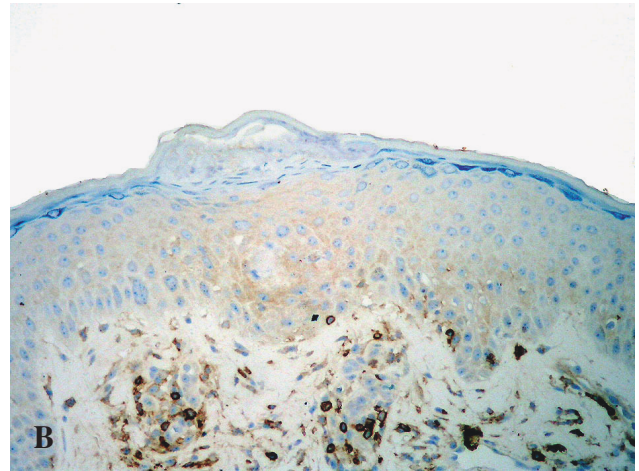
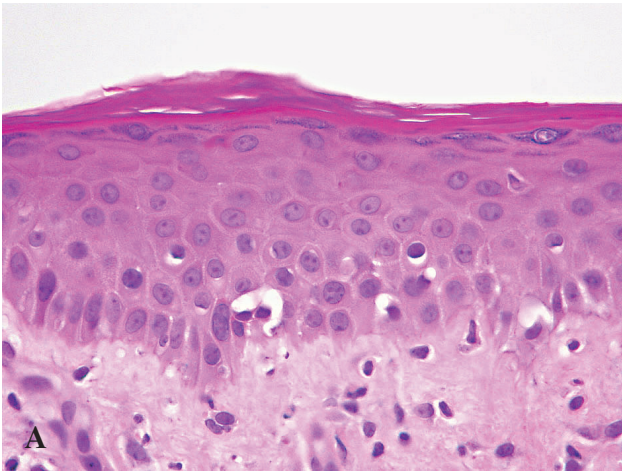
A T- sejt receptor gamma génátrendeződés vizsgálatával monoklonalitást 8, oligoklonalitást 2, míg poliklonalitást 8 esetben találtunk. A szövetanilag MF-re diagnosztikus infiltrátumok mind monoklonalitást mutattak, míg az MF-nek megfelelő esetekből hatban monoklonalitást, egyben oligoklonalitást észleltünk (3. ábra). Az MF-re gyanút keltő 3 esetből 1-1 oligoklonalitás, monoklonalitás (gyenge) és poliklonalitás fordult elő. A 7 superficialis perivascularis dermatitis mindegyike poliklonalitást mutatott.

Megbeszélés

A parapsoriasis fogalmat először 1902-ben Brocq használta az ismeretlen etiológiájú, krónikus, nem viszkető, terápia rezisztens dermatosisok elkülönítésére. A fenti betegségekre, klinikailag a perzisztálás, a gyulladás és a hámlás volt a jellemző. Ma a parapsoriasisokat a következőképpen osztályozzuk: 1. nagy plakkos (különleges formái: poikilodermatosus, retiform), 2. kis plakkos (különleges formája: digitiform dermatosis), 3. pityriasis lichenoides (formái: pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, pityriasis lichenoides chronica).

A parapsoriasisokat a többi gyulladáshoz tartozó dermatosisoktól két tulajdonságuk különbözteti meg, viszonyuk a malignus lymphoproliferatív betegségekhez és koegzisztencia és/vagy átfedés az egyes csoportok között.

A kis plakkos parapsoriasis elsősorban a törzs felső részén valamint a végtagok proximális hajlító felszínén fordul elő. A göcök kisebbek, mint 6 cm, habár néhányszor az úgynevezett digitat léziók akár 10-20 cm hosszúak is lehetnek, gyakran a bőr hasadási vonalaiban helyezkednek el. Az atrophia és a poikiloderma a legújabb definíció szerint nem része a tüneteknek, sőt az MF felé tereli a



2 ábra

Superficialis dermatitis szöveti képét mutató kis elemű parapsoriasis. (A) Minimális fokú lymphocytá szaporulat az epidermisben némi spongiosissal kísérvé (HE, x400). (B) A dermalis perivascularis lymphocyták és elvétve 1-1 lymphocytá a junctionak megfelelően CD4 expressziót mutat (Envision-peroxidáz, x400)

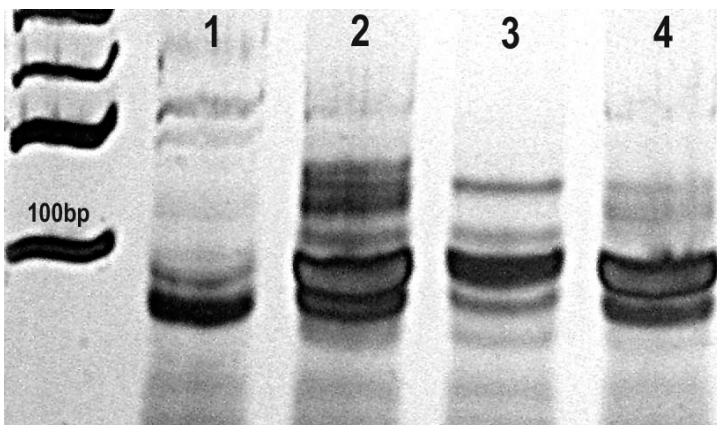
gyanút (11). Szövettanilag nem specifikusak, fokális spongiotikus és/vagy psoriasiform és/vagy lichenoid dermatitist látunk a kis lymphocyták enyhe-mérsékelt fokú exocytosisával.

A kilencvenes évek végén ismét előtérbe került a kis plakkos parapsoriasis és a mycosis fungoides kapcsolata. Ackerman és munkatársai a kis plakkos és nagy plakkos parapsoriasist is a mycosis fungoides manifesztációjának tartják, még ha azok „abortív” lefolyásúak is (1). Ezzel szemben Burg és munkatársai a kis plakkos formát benignus folyamatként értékelik, ahol az iniciális DNS defektus olyan „skin homing” T-sejt klón kialakulását eredményezi, amelyek már nem mennek át újabb, az igazi cutan T-sejtes lymphoma kialakulásához szükséges mutáció (abortív cutan T-sejtes lymphomának). Szerintük csak a klinikai lefolyás tesz különbséget a kisfoltos parapsoriasis

és a mycosis fungoidest szimuláló kis foltos parapsoriasis között (3).

Az újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy a kis foltos parapsoriasis nem kis százalékban átmehet mycosis fungoidesbe vagy az már eleve mycosis fungoidesnek felel meg. Finn szerzők szerint 26 éven keresztül követett parapsoriasisos betegcsoportban a nagy plakkos esetekben 35%-ban, a kis plakkos esetekben 10%-ban észleltek átmenetet mycosis fungoidesbe 6-10 éves időszak alatt (15). Érdekes, hogy a fototerápiának nem volt jelentősége az átmenet megakadályozásában. A transzformálódott esetek felében később spontán remisszió következett be. A reaktív immunválasz jelentőségét húzza alá továbbá Stachowitz és mtsai. vizsgálatai is. Az 1 - 23 éven keresztül követett 30 plakkos parapsoriasisos esetből jöllehet egy betegnél sem észleltek terminálisan mycosis fungoidest, de a betegek előzményeiben, több mint 30%-ban, legalább egyszer a szövettani vizsgálat mycosis fungoidest mutatott (14).

Érdekesekek azok az újabb megfigyelések is, amelyek szerint kiselemű parapsoriasisnál a betegek nagy részében klonális T-sejtek a perifériás vérben már hamarabb kimutathatók, mint a bőrben (10). Ezt jellegzetesnek is tartják kis elemű parapsoriasisra. A fenti adatok a kis foltos parapsoriasis szisztémás karakterére világítanak rá (extracutan eredet?) és a mycosis fungoidessal való szorosabb kapcsolatára utalnak. A klonalitás meghatározása alapvető, jöllehet nem kizárólagos kritérium a bőr lymphohistocyter beszűrődésének benignus vagy malignus voltának eldöntésében (2, 4, 12). Kis plakkos parapsoriasisban Klemke és mtsai. valamint Simon és mtsai 50%-ban tudtak klonalitást kimutatni a bőrben (8, 13). Erős és mtsai. szövettani és immunhisztokémiai módszerrel 7 kis plakkos parapsoriasisból a mycosis fungoides gyanúját 3 esetben, míg egy újabb sorozatukban már 37 betegből 8-nál egyértelmű mycosis fungoidest, 4-nél



3. ábra

Monoklonális T-sejt receptor gamma génátrendeződés PCR-es kimutatása. Az 1. sáv ismert monoklonális kontroll, míg a 2-4. sáv parapsoriasisos mintáknak felel meg monoklonális génátrendeződéssel. A monoklonalitást a 80-100 bázispárnyi sávban, a háttérből egyöntetűen kiemelkedő, éles szélű, domináns PCR termék jelenléte bizonyítja (poliakrilamid gélelektroforézis ezüstitözés után)

pedig a mycosis fungoides gyanúját igazolták a T-sejt receptor gamma gén átrendeződésének vizsgálatával (5, 6). Haefner és mtsai. eseteik kétharmadában észleltek klonalitást kis foltos parapsoriasisban (7).

Saját vizsgálatainkban a 18 kis foltos parapsoriasis közül szövettanilag egy esetben mycosis fungoidesre diagnosztikus, míg a többi esetben korai MF-nek megfelelő eltéréseket láttunk. Változó fokú exocytosis mindig jelen van ezekben az esetekben, és az intraepidermalis lymphocyták immunhisztológiailag tapasztalható CD4 dominanciája is az MF irányába mutató jel. A szövettanilag superficialis perivascularis dermatitisnek minősített esetekben a PCR vizsgálattal mindig poliklonalitást mutatott.

Összefoglalva a korszerű szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok segítségével a klinikailag kis foltos parapsoriasisnak mutatkozó esetek mintegy 30-50%-ában MF folt stádiumát („korai”, vagy „pre-mycoticus” MF) lehet diagnosztizálni. A PCR vizsgálat fontos kiegészítő vizsgálat ezekben a korai esetekben, és megfelelő kritikával alkalmazva a diagnózist megerősítő független tesztként értékelhetőek. Az ilyen, korán diagnosztizált MF esetek további sorsának alakulásában fontos szerep tulajdonítható a szervezet daganatellenes immunológiai reakcióinak. A korán elkezdett terápia jelentősége még vitatott, bár egyesek szerint megelőzheti a később akár az életet is veszélyeztető klinikai és biológiai progressziót.

IRODALOM

- Ackerman B. A.: If Small Plaque (Digitate) Parapsoriasis Is a Cutaneous T-Cell Lymphoma, Even an 'Abortive One, It Must Be Mycosis Fungoides! Arch. Dermatol. (1996) 132, 562-566.
- Alessi E., A. Coggi, L. Venegoni és mtsai.: The usefulness of clonality for the detection of cases clinically and/or histopathologically not recognized as cutaneous T-cell lymphoma. Brit. J. Dermatol. (2005) 153, 368-371.
- Burg G, R. Dummer, Frankj O. Nestle és mtsai.: Cutaneous Lymphomas Consist of a Spectrum of Nosologically Different Entities Including Mycosis Fungoides and Small Plaque Parapsoriasis. Arch. Dermatol. (1996) 132, 567- 571.
- Costa, C., F. Gallardo, B. Bellosillo és mtsai.: Analysis of T-Cell Receptor g Gene Rearrangements by PCR-Genescan and PCR-Polyacrylamide Gel Electrophoresis in Early-Stage Mycosis fungoides/Large-Plaque Parapsoriasis. Dermatology (2003) 207, 418-19.
- Erős N. Károlyi Zs., Matolcsy A.: Cutan T-sejtes lymphoproliferatív betegségek komplex szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálata. Orv. Hetil. (2004) 145, 75-80.:
- Erős-N, Károlyi-Z, Kárpáti-S és mtsai.: Small plaque parapsoriasis as a precursor of mycosis fungoides, EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force, Clinical Meeting, 2005, Lugano (Absztrakt)
- Haefner A, C, B. R Smoller, K. Zepter és mtsai.: Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. Arch. Dermatol. (1995) 131, 321.
- Klemke C. D., E. Dippel, A. Dembinski és mtsai.: Clonal T-cell receptor gamma -chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. J. Cutan. Pathol. (2002) 197, 348-54.
- McCarthy K. P., Sloane J. P., Kabarowski és mtsai.: A simplified method of detection of clonal rearrangements of the T-cell receptor- α chain gene. Diagn. Mol. Pathol.. (1992) 1, 173-9
- Muche M., A. Lukowisky, J. Heim és mtsai.: Demonstration of Frequent Occurrence of Clonal T Cells in the Peripheral Blood But Not in the Skin of Patients With Small Plaque Parapsoriasis. Blood (1999) 94, 14409-17.
- Pimpinelli N, El. A. Olsen, M. Santucci és mtsai.: Defining early mycosis fungoides. J. Am. Acad. Dermatol. (2005) 53, 1053-63.
- Ponti R., P. Quaglino, M. Novelli és mtsai.: T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunphenotypical findings. Brit.J.Dermatol. (2005) 153, 565-73.
- Simon M, M. J. Flaig, P Kinds és mtsai.: Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlation. J. Cutan. Pathol. (2000) 27, 57.
- Stachowitz S, M. Mempel, C. Schmöckel és mtsai.: Variable course of patients with plaque parapsoriasis: lack transformation into tumorous mycosis fungoides. Blood (2000) 95, 3635-36.
- Vakeva L., S. Sarna, A. Vaalasti és mtsai.: A Retrospective Study of the Probability of the Evolution of Parapsoriasis en Plaques into Mycosis Fungoides Acta Derm. Venereol. (2005) 85, 318-23.
- Wood G. S.: The benign and malignant cutaneous lymphoproliferative disorders including mycosis fungoides. In: Neoplastic Hematopathology 2d ed. Edited by DM Knowles. Baltimore. Williams and Wilkins 2001 p 1183.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Kemény Lajos dr. egyetemi tanár)¹ és Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Túri Sándor dr. egyetemi tanár)²

Porphyria cutanea tarda, hereditær haemochromatosis, scleroderma circumscripta, valamint haemangioma cavernosum hepatis együttes előfordulása*

Coexistence of porphyria cutanea tarda, hereditary hemochromatosis, scleroderma circumscribed and hepatic cavernous haemangioma

KÓSZÓ FERENC DR.¹, MORVAY MÁRTA DR.¹,
CSITOS ÁGNES DR.¹, GAÁL MAGDOLNA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹, KOVÁCS RÉKA DR.¹,
ENDREFFY EMŐKE DR.², KISS MÁRIA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők egy középkorú nőbeteg esetét ismertetik, akinél a porphyrin analízis, az erythrocyta uroporphyrinogen-decarboxylase aktivitás és a családvizsgálat alapján a porphyria cutanea tarda (PCT) sporadikus formáját diagnosztizálták. A betegen a PCT típusos vesiculo-bullosus tüneteinek túl sclerodermiform bőrelváltozások is előfordultak. A vizsgálatok körülírt scleroderma fennállását igazolták. A vasanyagcsere vizsgálata a hereditær haemochromatosis gén C282Y mutációját mutatta. A májban haemangioma cavernosum volt kimutatható. A PCT precipitálásához hét különböző gyógyszer (köztük ösztrogén-származékok) tartós szedése is hozzájárulhatott. A megfontolások patofiziológiai összefüggést sugallnak a PCT és a scleroderma között. Hereditær haemochromatosis, porphyria cutanea tarda, scleroderma, valamint máj haemangioma cavernosum együttes előfordulását eddig még nem írták le.

Kulcsszavak:

porphyria cutanea tarda - körülírt scleroderma - hereditær haemochromatosis - cavernosus haemangioma

SUMMARY

A case report is presented of a middle-aged female patient in whom, on the basis of the erythrocyte uroporphyrinogen-decarboxylase activity and the family history of the disease, the sporadic form of porphyria cutanea tarda (PCT) was diagnosed. In the patient, both typical vesiculo-bullous alterations and sclerodermiform dermatological symptoms were demonstrated. Examinations proved the existence of circumscribed scleroderma. Examination of the iron metabolism revealed a C282Y mutation of the hereditary hemochromatosis gene. In the liver, cavernous haemangioma was shown. Long-lasting taking of seven medicines, including estrogens, could also contribute to precipitation of PCT. Considerations suggest physiopathological relation between PCT and scleroderma. Association of hereditary hemochromatosis, PCT, scleroderma, and hepatic cavernous haemangioma has not been reported so far.

Key words:

porphyria cutanea tarda - circumscribed scleroderma - hereditary haemochromatosis - cavernous haemangioma

A porphyria cutanea tarda (PCT) kialakulásának alapvető oka az uroporphyrinogen-decarboxylase (UROD) aktivitásának csökkenése a májban (5, 12, 14, 28). Az UROD károsodása mind szerzett, mind örökletes lehet. Mindkét esetben a betegség tünetes formájának kialakulását további örökletes és/vagy szerzett, hepatotoxikus tényezők segítik elő. A leggyakoribb precipitáló tényezők: alkohol, vasterhelés, ösztrogén, vírusinfekciók (főleg hepatitis C vírus) (2, 5, 12, 14, 20, 21, 28), vagy súlyos, krónikus be-

tegségek, mint pl.: lymphoid leukemia (24), AIDS (22) vagy olyan malignomák, melyekkel kapcsolatban a hosszan tartó gyógyszereszedés számottevő hepatotoxicitást jelenthet (5, 10, 28). Jelen cikkünkben egy középkorú nőbeteg esetét írjuk le, akinél PCT, scleroderma, a vasanyagcsere örökletes zavara és máj cavernosus haemangioma volt kimutatható.

Esetismertetés

Anamnézis

A 47 éves nőbeteg 2004. novemberében a bőrtünetei miatt fordult klinikánkhoz. Kb. 1-2 évvel korábban észlelte először, hogy a kéz-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

hátakon, a lábszárakon a bőre feltűnően sérülékennyé vált. Ezekon a területeken – főleg nyári időszakban, de kisebb gyakorisággal télen is – spontán módon is 3-5 mm átmérőjű, feszes falú hólyagok keletkeztek, amik csak nehezen, lassan, vörös foltokkal gyógyultak. Vizelete a normálisnál sötétebbre változott. Fáradékony, gyenge volt, szemszárazságról és szájszárazságról panaszkodott. Elmondása szerint alkoholt nem szokott fogyasztani; agrokemikáliákkal vagy más vegyszerekkel nem dolgozott. Éveken át hormonális fogamzásgátlókat szedett. Kb. 1 éve szedett gyógyszerei között Rivotril, Pirabene, Betaserc, Cavinton, Tri-Regol, Depral, Neurotrop szerepelt. Családjában hasonló betegség előfordulásáról nem volt tudomása. Édesapja májzsugorodás miatt hunyt el, rendszeres alkoholfogyasztó volt.

Bőrtünetek

A bőr fokozott fragilitásának nyomai (erosiók, hegek, pigmentzavarok) a kézhátakon a 2005. januárjában készült fotón láthatók (1. ábra). Az arcon – néhány korábbi erosio nyoma mellett – enyhe scler-



1. ábra

Porphyria cutanea tarda jellegzetes tünetei a kézháton

rodermiform elváltozás, enyhe szemhéjödéma volt látható. A törzs mindkét oldalán (napfényexpozíciótól elzárt felületeken) kb. két-két tenyéryei, tömött tapintatú, elefántcsont színű, szélén barnán pigmentált sclerodermaform plakk mutatkozott (2. ábra).

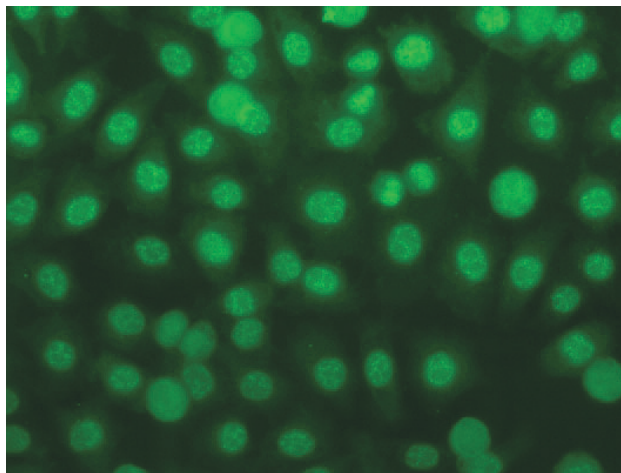


2. ábra

Körülírt scleroderma plakk a törzsön

Laboratóriumi vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatok enyhén emelkedett GOT, GPT, gamma-GT, koleszterin, szérum vas értéket (32 mmol/L), jelentősen emelkedett szérum ferritin értéket (373 ng/ml), valamint alacsony TVK-t, enyhe leukopeniát és thrombocytopeniát, gyorsult vérsüllyedést mutattak. A vesefunkció normális volt. Hepatitis A és B vírus elleni antitestre, hepatitis C vírus (HCV) fertőzésre irányuló vizsgálat negatív eredményt adott. A Borrelia burgdorferi IgM és IgG ELISA vizsgálatok szeronegatív eredménnyel zárultak. Az antinukleáris antitest (ANA), az Scl-70 elleni antitest (betegünkben: 22,2 U/ml; norm.: <10)



3. ábra

ANA-pozitivitás Hep-2 sejtvonalon (szemcsés)

(3. ábra), az RNS polimerase elleni antitest pozitív volt. A centromer-, citoszkeleton-, riboszómális P protein-, PCNA antigén-, SSA (Ro)-, SSB (La)-, Sm antigen-elleni antitest, az Sm/RNP, a Jo-1-elleni antitest negatív volt. A hideg agglutinin, kryoglobulin, rheumafaktor negatív, a C-reaktív protein vizsgálat pozitív eredményt adott (10 mg/L; norm.: <5). A celluláris immunitás vizsgálatok: CD2, CD19, CD3, CD4, CD8, ill. a CD4/CD8 arány normálisnak bizonyultak. A szemhéjon jelentkező oedema miatt a tartósan szedett gyógyszereivel szemben felmerülő gyógyszerallergia lehetőségét lymphocita transzformációs teszttel (LTT) kizártuk.

Szövettani és DIF vizsgálat

A hámban gócos parakeratosis volt látható; a kötőszövet sejtsejtgény, a reticularis dermis collagen rostjai compactak, megvastagodottak, eosinophil festődésűek voltak. Az erek körül mérsékelt fokú lymphocytás lobos infiltrátum volt. A bőrfüggelékek atrofiasak; szörtüszőt nem tartalmazott a biopsziás anyag. Az elváltozások sclerodermanak feleltek meg. A subcutan zsírszövetben a kötőszöveti sővények kiszélesedettek voltak. Malignitás, specificitás jelei nem voltak észlelhetők. DIF vizsgálat közepes fokú vasculitist mutatott – elsősorban C3-mal, kisebb mértékben IgM-mel.

Egyéb vizsgálatok

Fizikális vizsgálat mérsékelt fokú hepatomegáliára utalt. Az otthonában elvégzett UH a máj bal és jobb lebenyében echodús, haemangiómának imponáló képleteket véleményezett. A javaslatunkra végzett máj CT és a három-fázisú vérpool szcintigráfia a bal lebenyben, a jobb lebeny VI. és VIII. szegmentumában haemangioma cavernosum fennállását igazolta; az elváltozások 12, valamint 9 és 24 mm átmérőjűek voltak. A jobb vese alsó pólusában egy 11 mm átmérőjű angiomyolipoma volt látható. A beteg a hereditær haemochromatosis (HFE) gén C282Y mutációja kóros Y alléljára heterozygótának bizonyult; genotípusa: C/Y volt. Mellkas-Rtg vizsgálat, szemészeti vizsgálat (a számszárazságon túl) negatív eredménnyel zárult.

Porphyrin vizsgálatok

A porphyrin-anyagcsere vizsgálata magas szérum porphyrin- és magas vizelet porphyrin-szintet eredményezett. A magasnyomású folyadékromatográfiás (HPLC) vizsgálat (17) PCT-re jellemző porphyrin-megoszlást: az uro- és heptacarboxil-porphyrinek dominanciáját mutatta. Az erythrocyta UROD aktivitás (1) normális volt (1. táblázat).

Családvizsgálat

Három leánygyermek közül a HFE C282Y génmutációt 2 leány hordozta. A porphyrin-anyagcsere vizsgálat mindhárom leánynál normális vizelet, vér, széklet összporphyrin-szintet, valamint normális porphyrin-frakció megoszlást, továbbá normális erythrocyta UROD aktivitást mutatott. Scleroderma utaló bőrtünet egyik gyermekben sem volt látható.

| Vizsgálat | Eredmény | Referencia érték |
|--|----------------|------------------|
| Vizelet aminolevulinsav [nmol/nap] | 114 | < 34 |
| Vizelet porphobilinogen [nmol/nap] | 7 | < 1 |
| Plasma öszporphyrin [nmol/L] | 180 | < 14,4 |
| Erythrocyta öszporphyrin [nmol/L] | 216 | < 600 |
| Széklet öszporphyrin [nmol/g] | 73 | < 60 |
| Vizelet öszporphyrin [nmol/nap] | 6649 | < 240 |
| Vizelet porphyrinek megoszlása: | | |
| uroporphyrin [nmol/nap] | 3298 (49,6 %)* | < 24 (10,0 %)* |
| heptakarboxil-porphyrin [nmol/nap] | 2348 (35,3 %)* | < 7 (2,9 %)* |
| hexakarboxil-porphyrin [nmol/nap] | 292 (4,4 %)* | < 6 (2,5 %)* |
| pentakarboxil-porphyrin [nmol/nap] | 365 (5,5 %)* | < 7 (2,9 %)* |
| coproporphyrin [nmol/nap] | 346 (5,2 %)* | < 196 (81,7 %)* |
| Erythrocyta UROD aktivitás [egészséges kontrollokhoz viszonyítva] | 91 % | 80-120% |
| *Relatív részesezés a vizelet öszporphyrin (= 100%) értékből. | | |

1. táblázat

Porphyrin-analízis (kezelés előtt)

A fenti vizsgálatok alapján betegünknel I-es típusú PCT, hereditær haemochromatosis, körülírt scleroderma és – szemészeti vélemény alapján – vele társult Sjögren-syndroma, valamint máj cavernosus haemangioma együttes előfordulását diagnosztizáltuk.

Megbeszélés

A PCT komplex (polifaktoriális) betegség (6, 14, 30). Az erythrocyta UROD aktivitás, valamint a betegség családi halmozódása alapján a PCT sporadikus (PCT-I) és familiáris (PCT-II) típusa különböztethető meg (5, 12, 13, 28). Mindkét típusban a klinikailag tünetes forma kialakulását hosszan tartó, májkárosító tényezők segítik elő.

Betegünknel az erythrocyta UROD aktivitás normális volt, ami a szerzett vagy kevert etiológiájú PCT-I fennállása mellett szólt. A gyermekeknél mért normális UROD aktivitás ezt alátámasztotta. Betegünk hordozta a HFE gén C282Y mutációját. Ez a mutáció, az általa okozott magas hepaticus vas-szint révén (lásd a ferritin értéket) fontos rizikó faktor volt a PCT kialakulására (3, 7, 16, 20, 21, 25). Az anamnézisben szereplő ösztrogénszedés szintén hajlamosító tényező lehetett (5, 3, 15, 27). Ezekhez járult még 7 gyógyszer tartós szedése, melynek során főleg a Rivotril, Tri-Regol, Depral és a Neurotrop jelenthetett megterhelést a máj számára, de valamennyi gyógyszer – a detoxikálásban résztvevő hemenzimek folyamatos indukciójával – hozzájárulhatott a porphyrin-szintézis fokozásához. Betegünk esetében tehát több, szimultán ható rizikófaktor tehető felelőssé a PCT kialakulásáért.

A PCT-s esetek túlnyomó többségében vesiculo-bullosus bőrelváltozások fejlődnek ki, amik a napfényexpozíciónak kitett bőrfelületekre lokalizálódnak; sclerodermiform bőrtünet vagy valódi scleroderma csak ritkán tapasztalható (29, 31, 32). A sclerodermiform tünetek – legalábbis részben – a porphyrinek tartósan magas szintjével, ill. a porphyrinek collagen-szintézist fokozó sajátosságával („sötét-effektus”) magyarázhatók (32), így azok elvileg mind sporadikus, mind familiáris PCT-ben előfordulhatnak. Tapasztalatunk szerint viszont a sclerodermi-

form PCT gyakorisága a PCT II-es típusában nagyobb, mint az I-es típusban (19), ill. úgy tűnik, hogy a PCT-s betegeknel gyakrabban fordulnak elő autoimmun betegségek, mint a nem-PCT-s populációban. (18, 23, 26, 29, 31). Így betegünknel a PCT, a körülírt scleroderma, a Sjögren-syndroma társulása a PCT és az autoimmun betegségek pathophysiológiájának összefüggése mellett szól, ami alátámasztja azt, hogy a PCT valóban komplex betegség.

Ismeretes, hogy Borrelia burgdorferi fertőzés elősegíteti nemcsak morphea (4, 9), hanem systemas scleroderma-szerű bőrsclerosis kialakulását is (33), azonban betegünk esetében a Lyme-kórra vonatkozó vizsgálatok ezt az etiológiai/triggelölő lehetőséget kizárták.

PCT és cavernosus haemangioma együttes előfordulásáról ezideig csak *Iwamura* és *mtsai*.(11), egyetlen beteggel kapcsolatban számoltak be; űk a két betegség társulását véletlennek tartották. Betegünkben – valószínűleg a terhességek és a tartós ösztrogénszedés hatására – multiplex haemangioma cavernosum fejlődött ki, körülírt, viszonylag kis méretű elváltozásokkal. A cavernosus haemangioma kialakulásának pontos idejére, változására nincs adatunk. A PCT kezelésének megkezdése előtt tapasztalt haemoglobin és haematocrit érték szokatlanul alacsony volt a PCT-ben szokásos, a normális átlagot meghaladó magas értékekhez képest, de a haemangioma vérzésére utaló jelet nem tapasztaltunk, így ezt az autoimmun betegségnek tulajdonítjuk. Úgy gondoljuk, hogy a cavernosus haemangioma – legalábbis jelen állapotában – nem befolyásolja a betegség lefolyását. Mégis, amiatt, hogy a PCT mellett halmozottan jelentkező májkárosító tényezők fokozott rizikót jelentenek máj carcinoma kialakulására (8), a belső szervek kontrollja során a máj minden elváltozásának monitorizálását szükségesnek tartjuk.

A terápia részeként csökkentettük a gyógyszereszedés mértékét. A haemochromatosis és a PCT kezeléséhez ismételt phlebotomia terápiát kezdtünk, aminek eredményeként új vesiculo-bullosus tünetek már nem keletkeztek, a régiók meggyógyultak. Kb. 1 év elteltével a törzsön lévő

sclerodermás plakkok lassan felpuhultak, de még nem múltak el. A vizelet összporphyrin érték a normál tartomány felső határára csökkent, de sem ez, sem a frakciók aránya még nem normalizálódott. Tekintettel arra, hogy a scleroderma-antitest (Scl-70) pozitivitás a scleroderma szisztematizálódásának lehetőségét jelzi, a beteg rendszeres kontrollja során – a porphyrin-szinteken és a vasanyagcserén túl – az autoantitestek szintjére, a belső szervek (máj, tüdő, vese) esetleges érintettségére különös gondot kell fordítani.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium támogatja (ETT 390/2003).

IRODALOM

1. Adjarov D. G., Elder G. H.: A simplified method for determination of uroporphyrinogen decarboxylase activity in human blood. *Clin. Chim. Acta* (1988) *178*, 123-130. Erratum in: *Clin. Chim. Acta* (1989) *179*(2), 218.
2. Bonkovsky H. L., Poh-Fitzpatrick M., Pimstone N., et al.: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* (1998) *27*, 1661-1669.
3. Brady J. J., Jackson H. A., Roberts A. G., et al.: Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and haemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *115*, 868-874.
4. Breier F. H., Aberer E., Stanek G., et al.: Isolation of *Borrelia afzelii* from circumscribed scleroderma. *Br. J. Dermatol.* (1999) *140*, 925-930.
5. Elder G. H.: Porphyria cutanea tarda. *Semin. Liver Dis.* (1998) *18*, 67-75.
6. Elder G. H.: Porphyria cutanea tarda: a multifactorial disease. *Rec. Adv. Dermatol.* (1990) *8*, 55-69.
7. Fargion S., Fracanzani A. L., Romano R., et al.: Genetic haemochromatosis in Italian patients with porphyria cutanea tarda: possible explanation for iron overload. *J. Hepatology* (1996) *24*, 564-569.
8. Fracanzani A. L., Taioli E., Sampietro M., et al.: Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J. Hepatology* (2001) *35*, 498-503.
9. Fujiwara H., Fujiwara K., Hashimoto K., et al.: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B. garinii* or *B. afzelii*) in morphea and lichen sclerosus and atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. *Arch. Dermatol.* (1997) *133*, 41-44.
10. Horkay I., Emri G., Varga V., és mtsai: A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2004) *80*, 113-116.
11. Iwamura K., Itakura M., Takahashi M.: A case of porphyria cutanea tarda with hemangioma of the liver. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* (1983) *8*, 211-220.
12. Kappas A., Sassa S., Galbraith R. A.: The porphyrias. In: Scriver C. R. et al., eds. *The molecular and metabolic basis of inherited disease*, 7th edn. New York: McGraw-Hill, (1995); 2103-2159.
13. Kószó F., Morvay M., Dobozy A., et al.: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in 80 unrelated patients with porphyria cutanea tarda. *Brit. J. Dermatol.* (1992) *126*, 446-449.
14. Kószó F., Simon M.: A porphyria cutanea tarda patogenezise. *Orv. Hetil.* (2000) *141*, 709-713.
15. Kószó F., Morvay M., Dobozy A., et al.: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity and therapeutic phlebotomy in porphyria cutanea tarda. *J. Porph. Phthalocyan.* (2000) *4*, 736-738.
16. Kószó F., Morvay M., Nagy Zs., és mtsai: Haemochromatosis gén (HFE) mutáció hatása a porphyrinek megoszlására porphyria cutanea tardában. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2004) *80*, 265-268.
17. Lim C. K., Li F. M., Peters T. J.: High performance liquid chromatography of porphyrins. (1988) *J. Chrom.* (1988) *429*, 123-153.
18. Morvay M., Hunyadi J., Kószó F., et al.: Über das gemeinsame Vorkommen von Porphyria cutanea tarda und Lupus erythematosus. *Dermatol. Mon. Schr.* (1989) *175*, 20-27.
19. Morvay M., Kószó F., Simon M., Dobozy A.: Alcsoportok vizsgálata porphyria sclerodermiformisban (Abstract). *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1992) *68*, 139.
20. Nagy Zs., Kószó F., Pár A., és mtsai: Porphyria cutanea tarda: kockázati tényező-e a haemochromatosis gén (HFE) mutáció és a hepatitis-C vírus (HCV)-infekció? *Orv. Hetil.* (2000) *141*, 2031-2034.
21. Nagy Zs., Kószó F., Pár A., et al.: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Int.* (2004) *24*, 16-20.
22. Ong E. L., Ellis M. E., McDowell D., et al.: Porphyria cutanea tarda in association with the human immunodeficiency virus infection. *Postgrad. Med. J.* (1988) *64*(758), 956-957.
23. Purcell H. E., Triozzi P. L.: Coexistence of porphyria cutanea tarda and autoimmune hemolytic anemia. *Am. J. Med.* (1989) *87*, 243.
24. Reményik É., Ujj Gy., Kiss A., et al.: Porphyria cutanea tarda and lymphoid leukemia. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) *12*, 180-182.
25. Roberts A. G., Whatley S. D., Morgan R. R., et al.: Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* (1997) *349*, 321-323.
26. Saban J., Rodriguez-Garcia J. L., Pais J. R., et al.: Porphyria cutanea tarda associated with autoimmune hypothyroidism, vitiligo and alopecia universalis. *Neth. J. Med.* (1991) *39*, 350-352.
27. de Salamanca E., Mingo D., Chinarro S., et al.: Patterns of porphyrin-excretion in female estrogen-induced porphyria cutanea tarda. *Arch. Dermatol. Res.* (1982) *274*, 179-184.
28. Sassa S.: The porphyrias. *Photoderm. Photoimmun. Photomed.* (2002) *18*, 56-67.
29. Sigal M., Nahum H. D., Crickx B., et al.: Porphyria cutanea tarda and scleroderma – chance association or related disease: a case report. *Clin. Exp. Dermatol.* (1990) *15*, 285-288.
30. Simon N., Hunyadi J., Szörényi Á., et al.: Porphyria cutanea tarda – eine multifaktoriell vererbliche Erkrankung? Eine Arbeitshypothese. *Hautarzt* (1978) *29*, 378-282.
31. Simon N., Korom I., Szekeres L., és mtsai: Porphyria sclerodermiformis. *Z. Hautkr.* (1986) *61*, 1607-1621.
32. Varigos G., Schiltz J. R., Bickers D. R.: Uroporphyrin I stimulation of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. A unique dark effect of porphyrin. *J. Clin. Invest.* (1982) *69*, 129-135.
33. Wackernagel A., Bergmann A. R., Aberer E.: Acute exacerbation of systemic scleroderma in *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2005) *19*, 93-96.

*Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár) közleménye*

Ritka melanocytás naevusok: clonalis naevusok* Rare melanocytic nevi: clonal nevi

KOROM IRMA DR., OLÁH JUDIT DR., VARGA ERIKA DR., FÖLDES MÁRTA DR.,
KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A clonalis naevus ritka melanocytás naevus variáns, amelyre jellemző klinikailag a korábban meglévő naevusban jelentkező hyperpigmentált terület, szövettanilag pedig a banális naevussejtek közötti körülírt epitheloid dermalis melanocytá prolifératio melanophagokkal kísérvé. Az elváltozást el kell különíteni a melanomától. 3 év bőrszövettani anyagának retrospektív áttekintése után 7 betegen 8 clonalis naevus találtak. Ebben a témában ez az első magyar nyelvű közlemény.

Kulcsszavak:
clonalis naevus - ritka naevus variáns -
differenciál diagnózis

SUMMARY

Clonal nevi are a rare variant of melanocytic nevi. The typical clinical presentation is the development of a blue-black hyperpigmented focus in a preexisting, banal, light brown nevus. Histologically these nevi exhibit groups of darkly pigmented large epithelioid melanocytes and melanophages within an otherwise ordinary nevus. Clonal nevi should be distinguished from malignant melanoma arising in a preexisting nevus. The retrospective analysis of 3-year dermatopathological biopsies revealed 8 clonal nevi in 7 patients. This is the first Hungarian article on this subject.

Key words:
clonal nevi - rare variant of melanocytic nevi
- differential diagnosis

Mottó:

„Állandóan sokat tanulva öregszem.”

(Szolón)

A melanocytás naevusok klasszikus formái (junctionalis, intradermalis, compound szerkezetű) mellett a különböző, ritkábban előforduló variánsok klinikai és szövettani felismerése fontos, mivel némely formák elkülönítése egymástól és a malignus melanomától nehéz lehet.

1994-ben Ball és Golitz (1) clonalis naevus elnevezéssel illette azokat a melanocytás naevusokat, amelyekben szövettanilag a banális naevussejtfészkek között körülírtan erősen pigmentált, epitheloid melanocytákból felépülő góc mutatkozott. Klinikailag egy meglévő naevusban újonnan jelentkező, pigmentált elváltozás jellemző a clonalis naevusra, de hasonló lehet a kórelőzményi adat dysplastikus naevusban, mélyen penetráló naevusban vagy akár melanoma malignumban is.

Azóta néhány közleményben (4, 5), valamint klinikai és kórszövettani kézikönyvben (6) ismertetés jelent meg a

clonalis naevusokról, magyar nyelvű közlést azonban nem találtunk.

Anyag és módszer

SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika szövettani laboratóriumában 2003-2005 között több, mint tízezer szövettani anyag retrospektív feldolgozásakor 7 betegen 8 clonalis naevust találtunk. A betegek adatait táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat). Szövettani feldolgozás során paraffinba ágyazott metszeteken a rutin festési eljárások mellett immunhisztokémiai módszereket is alkalmaztunk.

Eredmények

Klinikailag a naevusok egyenletesen pigmentált plakk formájában mutatkoztak, melyekben hyperpigmentált folt megjelenése miatt történt műtéti eltávolítás (1. ábra). A táblázatban feltüntettük a naevusok méreteit, a hyperpigmentált terület nagyságát, a naevus jellemzőit, a klinikai diagnózist. A szövettani vizsgálat során a bőrben compound naevus pigmentosust találtunk, szabályos érési tendenciát mutató naevussejtfészkekkel. A reticularis irha felső részén körülírt góc(ok)ban nagy, bőségesen pigmentált cytoplazmával rendelkező melanocyták csoportját lát-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

| Beteg | Kor/Nem | Lokalizáció | Méret (mm) | Naevus szín/forma | Hyperpigmentatio | | | Klinikai dg |
|-------|---------|-------------|------------|----------------------------|------------------|--------------|------------|------------------------------|
| | | | | | hely | szín | méret (mm) | |
| 1. | 28 ♀ | mellkas | 11x7 | világosbarna, szabálytalan | centrális | fekete | 2 | DN? in situ MM? |
| 2. | 17 ♂ | fejtető | 4 | barna | centrális | kékes | – | kombinált naevus |
| 3. | 33 ♂ | has | 11x9 | halványbarna | – | – | – | naevus |
| 4. | 12 ♀ | felkar | 9x7 | világosbarna | centrális | sötétbarna | 2 | naevus |
| 5. | 22 ♀ | felkar | 5 | halványbarna | centrális | barnásfekete | 2 | DN? malignus transzformáció? |
| | | comb | 3 | barna | – | – | – | naevus |
| 6. | 20 ♀ | felkar | 6 | kékesszürke | – | – | – | naevus |
| 7. | 15 ♂ | hát | 3 | vörösesbarna | excentrikus | sötétbarna | 1 | DN |

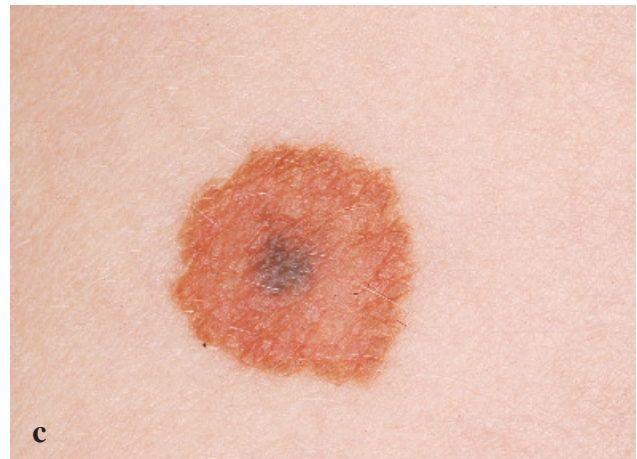
Rövidítések: DN: dysplasticus naevus, MM: melanoma malignum

1. táblázat
A betegek klinikai adatai



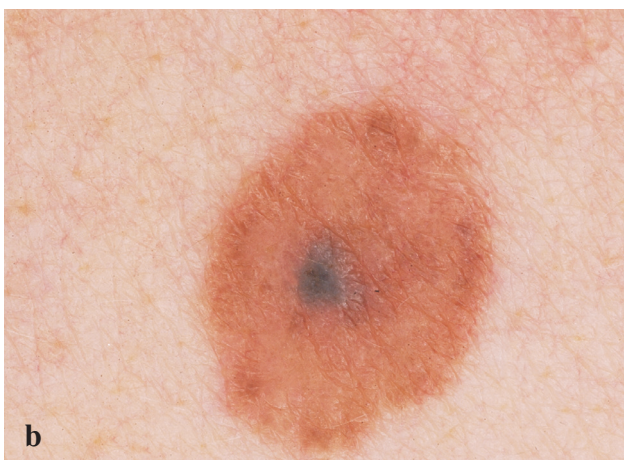
1a. ábra

5 mm-es halványbarna naevusban centrális 2 mm-es barnásfekete pigmentált papula (5. beteg)



1c. ábra

9x7 mm-es halványbarna, szabálytalan naevusban centrálisan 2 mm-es sötétbarna folt (4. beteg)



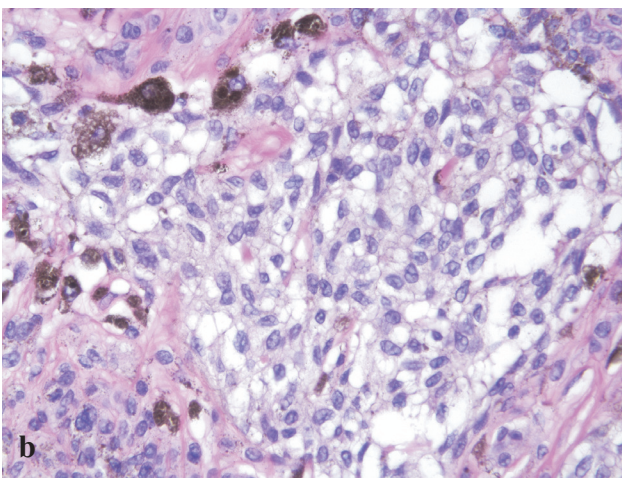
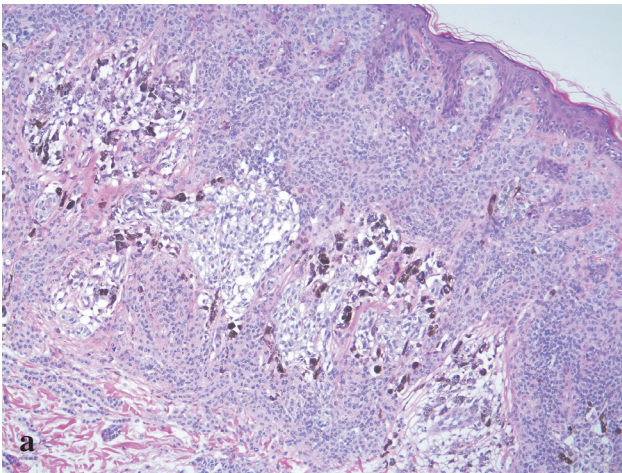
1b. ábra

11x7 mm-es világosbarna, ovális naevusban centrálisan 2 mm-es fekete folt (1. beteg)

tuk, néhol vakuolizációval. Számottevő atypiát, mitosist nem találtunk. A góc körül melanophagok helyezkedtek el (2., 3. ábra). Immunhisztokémiailag S100 pozitivitást, gyakran HMB45 pozitivitást észleltünk (3. ábra).

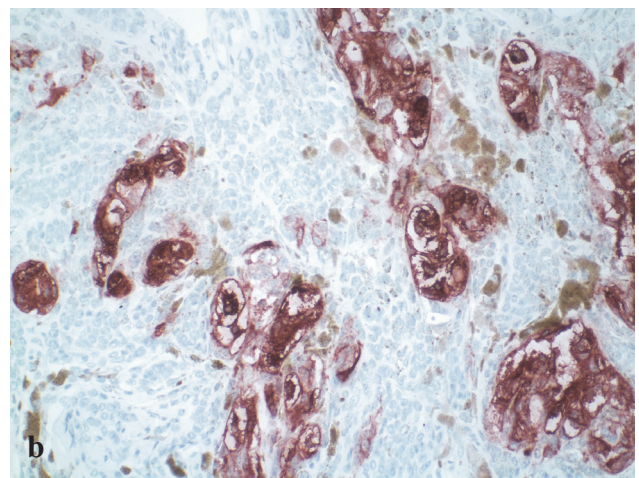
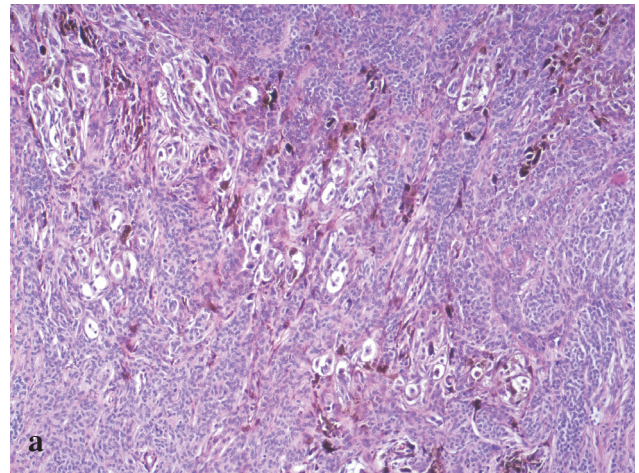
Megbeszélés

1994-ben *Ball és Golitz* (1) 73 eset alapján, egy általuk clonalis naevusnak nevezett, szokatlan és ritka melanocytás naevus variánst közölt 1987-1993 közötti időszak dermatopatológiai anyagának retrospektív áttekintése kapcsán. Az elváltozás klinikailag előzetesen meglévő melanocytás naevusban újonnan keletkező színi eltéréssel jelentkezik. Szövettanilag a banális compound vagy intradermalis naevusban, rendszerint a dermis felső részén nagy, epitheloid melanocyták jól körülírt csoportjai helyezkednek el. A sejtek porszerű melaninszemcséket tartalmaznak, számottevő atypia, mitosis nem vagy csak



2. ábra

a) Banális melanocytás naevusban epitheloid melanocytás göcök melanophagokkal (HE 10x), b) cytologiai atypia nem látható (HE 40x) (5. beteg)



3. ábra

a) Banális melanocytás naevusban kifejezetten pigmentált epitheloid sejtészkek, melanophagok. (HE 10x)
b) Az epitheloid sejtek HMB45 pozitívak. (20x) (3. beteg)

alig fordul elő. A göcöt melanophagok veszik körül. Ez a clonalis göc a naevus 5-80%-ában van jelen (átlag 20%), könnyen felismerhető már kis nagyítással is. A clonalis naevusok klinikailag és szövettanilag hasonlíthatnak a mélyen penetráló naevushoz, kombinált naevushoz, cellularis kék naevushoz, plexiform orsósejtes naevushoz. Korábban a clonalis naevusokat kombinált naevus variánsként (kombinált naevus és Spitz naevus, kombinált naevus és mélyen penetráló naevus, kombinált naevus pagetoid sejtekkel), illetve ún. invertált A-típusú naevusként írták le. Előfordult, hogy mind klinikailag, mind szövettanilag melanomával tévesztették össze.

Ball és Golitz (1) főleg a naevus szövettani jellemzőit és a differenciál diagnosztikai lehetőségeket írták le, 2004-ben Huynh és mtsai (4) viszont a klinikai megjelenés jellemzőit foglalták össze. Az általuk ismertetett 5 beteg adatai, klinikai fotodokumentációjuk segítséget nyújtanak a helyes klinikai diagnózis felállításához. Eseteikben nem a Ball-ék által leírt „tükrötjás szerű” klinikai képet látták, ezt inkább a dysplastikus naevusokra tartják jellemzőnek. Megfigyelésük szerint klinikailag az egyenletes pig-

mentációjú, halványbarna plakokban újonnan keletkező, centrális vagy excentrikus, lapos, barnásfeketén vagy kékeszürkén elszíneződött, alig vagy egyáltalán nem előemelkedő papula (folt) lehet diagnosztikus clonalis naevusra.

Bologna és mtsai az 1994-ben megjelent közleményükben (2) felfigyeltek a naevusokban excentrikusan elhelyezkedő hyperpigmentált foltok jelentőségére. 59 esetük közül 4-ben észlelték mély dermalis melanocyták és melanophagok jelenlétét, ezt a csoportot clonalis naevusként értékelték retrospektíve 2004-ben.

Huynh és mtsai (2) megemlítik, hogy a helyes klinikai észlelés lehetővé teszi a clonalis naevus elkülönítését az ugyancsak ritka ún. kokárda naevustól, mely közlésük szerint „bikaszem” (bull’s-eye) megjelenésű.

Immunhisztokémiai vizsgálatokat is végeztek az elváltozás első leírói (1) 18 clonalis naevuson, ezek közül valamennyi esetben S100 protein pozitivitást találtak, az esetek felében pedig abnormis p53 festődést tudtak kimutatni. Kóros p53 festődést azonban melanomában, banális naevusokban, más jóindulatú tumorokban is leírták már (Cristofolini és mtsai 3).

Kazakov és mtsai (5) 2004-ben kimutatták, hogy anti-MAGE ellenanyag (B57) festődés a benignus melanocytás naevusok közül leggyakrabban a clonalis naevusokban és a mélyen penetráló naevusokban mutatkozik, így ez az eljárás sem használható a benignus és malignus elváltozások elkülönítésére. A clonalis naevusok benignus biológiai viselkedésűek, az irodalomban egyetlen esetben sem tapasztaltak sem recidívát, sem áttétképződést évekkal a naevusok eltávolítása után sem (7). Az épben való eltávolításuk mindenképpen indokolt. Pontos pathogenesisük nem ismert. Feltételeznek a naevusban benignus aberrans fenotípus változást, illetve egyes szerzők párhuzamot vonnak a kombinált naevusban fellépő epigenetikus jelenséggel (8).

A clonalis naevusok pontos klinikai és szövettani ismerete, felismerése fontos, mert megóvjaa a klinikust és a szövettanászt a téves melanoma diagnózistól, a beteget pedig a felesleges beavatkozástól, kezeléstől.

IRODALOM

1. *Ball N. J., Golitz L. E.*: Melanocytic nevi with focal atypical epithelioid cell components: a review of seventy-three cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1994) *30*, 724-729.
2. *Bologna J. L., Lin A., Shapiro P. E.*: The significance of eccentric foci of hyperpigmentation („small dark dots”) within melanocytic nevi. *Arch. Dermatol.* (1994) *130*, 1013-1017.
3. *Cristofolini M. és mtsai*: p53 protein expression in nevi and melanomas. *Arch. Dermatol.* (1993) *129*, 739-743.
4. *Huynh P. M., Glusac E. J., Bologna J. L.*: The clinical appearance of clonal nevi (inverted type A nevi). *Int. J. Dermatol.* (2004) *43*, 882-995.
5. *Kazakov D. V. és mtsai*: The anti-MAGE antibody B57 as a diagnostic marker in melanocytic lesions. *Am. J. Dermatopathol.* (2004) *26*, 102-107.
6. *McKee Ph. H., Calonje E., Granter S. R.*: Pathology of the skin with clinical correlations. 3rd ed. Elsevier Mosby, Philadelphia. 2005. pp. 1259-1260.
7. *Okun M. R.*: Melanocytic nevi with focal atypical epithelioid cell components *J. Am. Acad. Dermatol.* (1996) *34*, 861-862.
8. *Pulitzer D. R. és mtsai*: Histologic classification of the combined nevus: analysis of the variable expression of melanocytic nevi. *Am. J. Surg. Pathol.* (1991) *15*, 1111-1122.

Kaposi Mór Megyei Kórház Bőrgyógyászati Osztálya
(oszt. vez. főorvos: Dr. Battyányi Zita) közleménye

Blaschko-vonalak mentén fellépő herpes zoster esetek **Blaschko-lines following herpes zoster cases**

NAGY GYULA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző 10 olyan övsömörös beteget mutat be, melyeknél a herpes zoster elemi jelenségei a Blaschko-vonalak mentén léptek fel, nem pedig a dermatomák rendszerét követték. Mozaicizmussal magyarázza a szerző az övsömör naevus-vonalakat követő fellépését: az egymástól eltérő sejtklónok csupán a bőrreakció bekövetkezésekor válnak szemmel láthatókká.

Kulcsszavak:

Herpes zoster - Blaschko-vonalak - mozaicizmus

SUMMARY

The author presents 10 herpes zoster cases, whose elements were following Blaschko-lines, not the system of dermatomes. After the author's opinion the development of the herpes zoster at the naevi-lines might be considered on the grounds of the mosaicism: the each other different cell clones become visible just after that the reaction of the skin have appeared.

Key words:

Herpes zoster - Blaschko-lines - mosaicism

Mehlis már 1818-ban azon a véleményen volt, hogy a herpes zoster fellépése gerincvelői ideg bántalmára vezethető vissza. Az övsömör „övei” a gerincvelői idegek bőrbeidegzési zónái.

A dermatomákat aztán Voigt foglalta rendszerbe elsőként 1856-ban. A nevét a Voigt-vonalak, azaz a metaméretet egymástól elhatároló virtuális vonalak őrizték meg. A dermatomák szisztémájának a megrajzolására Voigt után többen is vállalkoztak. A napjainkban leginkább a Hansen-Schliack és a Keegan-Garett séma a használatos közülük (3, 10).

Bärensprung 1863-ban még azon a véleményen volt, hogy a szisztémásan rendeződő, vonalas-sávós lefutású anyajegyek fellépése is a gerincvelői ganglionok megbetegedésére vezethető vissza. Feltételezte tehát, hogy az övsömöréhez hasonló pathomechanizmus alapján alakulnak ki.

Miután Eichholz és Sherington a dermatomák határait pontosabban meghatározni tudták, általánossá vált az a nézet, hogy a szisztémás anyajegyek a lefutásukban nem a bőrbeidegzési zónák rendszerét követik, ha hasonló is a mintázatuk ahhoz.

Azt a sémát, melyet a szisztémásan rendeződő anyajegyek követnek, a naevus-vonalak rendszerét, Blaschko, berlini bőrgyógyász rajzolta meg a saját és mások vonalas-sávós konfigurációjú anyajegyei általánosítása alapján. Blascho-vonalakként is ismerjük aztán mi már a naevus-vonalak általa kidolgozott rendszerét. Blaschko teljes-

ségében kidolgozva ezt aztán a Német Bőrgyógyászati Társaság 1901-i Breslau-i Kongresszusa egyik kiadványában tette közé (1).

A Blaschko-vonalak alkotta mintázatra a háton a „V”-alakot, az oldalakon pedig a fekvő „S”-alakot formázó sávok és csíkok fellépése a jellemző. Nemcsak epidermális naevusok, de egyéb dermatosisok, köztük a Darier-kór elemi jelenségei, követhetik a naevus-vonalakat.

Több, mint 100 év óta tehát, 1901-től, elválasztják egymástól a dermatomák és a naevus-vonalak rendszerét. Mégis 1985 és 2002 közt számos olyan övsömör esetet észleltem a Kaposi Mór Megyei Kórház Bőrgyógyászati Osztályán, melyek mintázata nem illeszthető egyik bőrbeidegzési sémába sem, melyek csoportokba rendezett vesiculái-bullái adta konfiguráció a dermatomák egyik rendszere alapján sem magyarázható. Viszont a morfológiai képük magyarázható a Blaschko-vonalak alapján, az esetek egy részében csak akkor, ha figyelembe vesszük azokat a kiegészítéseket, melyekkel én járultam hozzá annak a teljesebbé tételéhez. Azaz azt, hogy a naevus-vonalak a törzsön bipolárisan futhatnak, vagyis a háti középvonal lumbosacralis része egy pontjából kiindulva a köldök felé igyekeznek tartani, másrészt a Blaschko-vonalak a testnyílások körül úgy irányulnak, hogy azokba igyekeznek minél meredekebben beesni (5, 6, 7 és 8).

Beteganyag

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

1. 82 é. ffi hátán jobb oldalt a lapockánál az övsömör vesiculosus-bullosus, nekrotikus pörkökkel fedett sávja a háti középvonalnál



1. ábra
82 é. ffi. Herpes zoster thoracalis I. d.



4. ábra
69 é. nő. Herpes zoster thoraco-lumbalis I. s.



2. ábra
65 é. nő. Herpes zoster thoracalis I. s.



5. ábra
23 é. ffi. Herpes zoster thoraco-lumbalis I. s.



3. ábra
52 é. nő. Herpes zoster thoracalis I. s.



6. ábra
16 é. lány. Herpes zoster thoracalis I. s.

meredeken felfelé ível a Blaschko-vonal „V”-betű formája egyik felét mintázva (1. ábra).

2. 65 é. nő hátán bal oldalt a lapockánál az övsömör erythemás alapú vesiculo-bullosus sávja előbb meredeken felfelé irányul a Blascho-vonal „V”-betű formája másik felét adva (2. ábra).

3. 52 é. nő hasfala és mellkasfala alsó részén jobb oldalt futó sáv a Blaschko-vonalra jellegzetes fekvő „S”-alakot formázva fut a köldökhöz és végződik is aztán abban (3. ábra).

4. 69 é. nő hasfala alsó részén bal oldalt húzódik övsömörös sáv, elnyújtott fekvő „S”-betű alakját adva úgy, hogy a végén, a középvonalnál felfelé ível a köldök irányába (4. ábra).

5. 23 é. ffi abortív zostere erupciói a köldök felé orientáltak a hasfala bal oldalán, azok sávja a középvonalban felfelé ível (5. ábra).

6. 16 é. lány elülső testfelszíne bal-felső negyedén a csoportokba rendezett herpes zosteres hólyagcsák átlósan a köldök felé irányult vonalat írnak ki (6. ábra).

7. 82 é. ffi elülső testfelszíne bal-felső negyedében a csoportokba rendezett övsömörös hólyagcsák 3 parallel futó vonalat írnak le, melyek a köldök felé irányultak (7. ábra).



7. ábra

82 é. ffi. Herpes zoster thoracalis I. s.

8. 74 é. ffi hátsó testfelszíne jobb-alsó negyedén a medián vonal egyik lumbosacralis pontjából legyező szerűen szétterülve a herpes zosteres hólyagcsák és hólyagok a jobb glutealis régiót beterítik (8. ábra).



8. ábra

74 é. ffi. Herpes zoster lumbalis I. d.

9. 53 é. ffi övsömöre elemi jelenségei a hátsó testfelszínen a középvonal egyik-sacrolumbális pontjából kiindulva annak a bal-alsó részén legyező szerűen szétterülve háromszög alakot rajzolnak ki a gluteuson (9. ábra).



9. ábra

53 é. ffi. Herpes zoster lumbalis I. s.

10. 53 é. krónikus limfoid leukémiás beteg arcán a N. trigeminus alsó ágát érintő herpes zoster erupcióból álló sáv a szájra irányultan fut a bal arcfélen „S”-betű alakját leírva (10. ábra).



10. ábra

53 é. nő. Herpes zoster N. trigemini III. I. s.

Megbeszélés

Blaschko epidermalis naevus esetei konfigurációja alapján egy olyan vonalrendszert állított össze még 1895-1901-ben, amelyben sémásan, általánosítva ábrázolta azt, hogy milyen szisztéma szerint futnak azok. *Blaschko* úgy írta le eredetileg a naevus-vonalakat, hogy azok a háti középvonaltól kiindulva úgy tartanak az elülső középvonal felé, hogy eközben a háton „V”, az oldalakon pedig fekvő „S” betűket formáznak.

Linearis lefutású epidermalis naevus és más sávoscíkszerű mintázatot alkotó dermatosis eseteim észlelése, a morfológiai képük összevetése és általánosítása alapján a naevus-vonalak rendszerét, *Blaschko* eredeti leírását kiegészítve, annak a leírásával tettem teljesebbé, hogy e vonalak bipolárisan, a háti középvonal egy sacrolumbális pontjából kiindulva a köldök felé tartanak, valamint a testnyílásokra való orientáltan is futhatnak (5, 6, 7 és 8).

Hasonló megfigyeléseket herpes zosteres betegeknél is tettem. Az övsömör gyulladt alapon fellépő csoportokba rendezett vesiculái és bullái is olyan sávokba rendeződhetnek, hogy azok a háti középvonal lumbosacralis része egyik pontjából kiindulva a köldök felé tartanak. Innen egy pontból kiindulva legyező szerűen szétterülve fedik be a dermatomát, egészében, egy sávban, vagy több sávra válva. Ilyen morfológiai képpel lépett fel a 74 é. ffi (8. ábra) és az 53 é. ffi (9. ábra) övsömöre.

Az alsó thoracalis és a lumbosacralis régióban fellépett övsömör elemei, gyulladt alapon fellépett övekbe rendeződő vesiculái és bullái a köldök felé tarthatnak, arra orientáltak lehetnek, annak az irányába térítődik el sávjuk az elülső középvonalhoz közeledve. Az 52 é. nő (3. ábra), a 69 é. nő (4. ábra) és a 23 é. ffi (5. ábra) övsömöre mintázata példa erre.

A 16 é. lány elülső testfelszínén a bal-felső testnegyedben kivirágzott övsömör mintázatát meg (6. ábra), akinél a herpes zosteres hólyagsák átlósan a köldök felé tartó vonalat írnak ki, úgy tekintem, hogy a dermatoma umbilicusra való orientáltságát rajzolják ki, és nem pedig több szegmentumot érintően, azok egymástól eltérő, különféle helyein, mediálisan vagy laterálisan lévő részein alakultak ki. A 82 é. ffi elülső testfelszíne bal-felső negyedében fellépett övsömör mintázatát is hasonlóan magyarázom (7. ábra). Nála is az övsömörös sávok, 3 kezdetben egymás mellett szinte párhuzamos futó sáv, a köldök felé tartanak. Herpes zosteres nem a cervicális és thoracalis dermatomák szinte mindegyikét érinti, ha akár a *Keegan-Garett*, akár a *Hansen-Schliack-sémával* határoznánk meg azt, hanem a köldökre orientált szegmentumot.

Több olyan övsömör esetet is észleltem még, azontúl, hogy bipoláris lefutású mintázatúakat is találtam köztük, melyek morfológiai képe a *Blascho-vonalak* és nem pedig a dermatomák bármely sémája alapján magyarázható. A 82 é. ffi hátán jobb oldalt, és a 65 é. nő hátán pedig bal oldalt fellépett erythemás alapú vesiculo-bullosus sávok előbb meredeken felfelé irányulnak, majd lebuknak, a naevus-vonalak „V”-betűje egyik felét formázva (1. és 2. ábra). Az 52 é. nő hasfalán az övsömörös sávok a *Blaschko-vonalakra* jellegzetes fekvő „S”-alakot formázva futnak a köldök irányába (3. ábra).

A testnyílások környékén fellépett övsömör esetében is meg lehet figyelni azt a jelenséget, hogy annak a sávja az orificiumra irányul, abba meredek szöggel esve be. Az 53 é. krónikus limfoid leukémiás beteg arcán a N. trigeminus alsó ágát érintő herpes zoster erupcióiból álló sáv is a szájra irányultan fut a bal arcfélen, „S”-alakot leírva, a testnyílásba meredek szöggel beesve (10. ábra).

Azt, hogy a herpes zoster „övjei” a *Blaschko-vonalakhoz* hasonlóan bipolárisan futhatnak, a háti középvonal egyik lumbosacralis pontjából kiindulva a köldök felé

tartva, valamint a testnyílásokra orientáltan, fejlődéstani szempontból magyarázhatjuk. Mindkét szisztéma, mind a naevus-vonalak, mind a dermatomák rendszere e tulajdonságai a bőrszerv kifejlődése bipolaritását és annak az orificiumokra való irányultságát fejezi ki (2, 4 és 9).

A herpes zoster pathogenesise megítélése szempontjából is érdekessége lehet e jelenségnek, hogy a herpes zosteres bőrelváltozások követhetik a *Blaschko-vonalakat* is. Csík szerű epidermalis naevusok és linearis dermatosisok fellépését mozaicizmussal magyarázzák. A két vagy többféle genotípusú sejtvonalak egymástól így makromorfológiailag is elkülöníthetővé válnak.

Mozaicizmus magyarázhatja az olyan sávok-csík szerű lefutású dermatosisok kialakulását is, melynél a sejtklonok egymástól csak immunogenetikai sajátosságaikban mutatnak eltérést és makromorfológiailag ez csak a bőrreakció bekövetkeztekor válik észlelhetővé, addig az szabad szemmel nem látható, mint pl linearis lichen fellépése esetén (11).

Ennek a mechanizmusnak az alapján magyarázom az övsömör naevus-vonalak mentén való kivirágzását is. Az övsömörtől érintett bőrterület, a károsodott gerincvelői bőrbeidegzési zóna, egymástól csak immunogenetikai szempontból eltérő sejtklonjai közül csak az arra érzékenyebbek reagáltak hólyagos bőrgyulladásal, a többi pedig nem, amikor az addig a ganglionokban perzisztáló Zoster-varicella vírusok aktivizálódtak övsömört kiváltva.

IRODALOM

1. *Blaschko, A.*: Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut Braumüller, Wien und Leipzig, 1901.
2. *Gehring, W. J.*: Az egyedfejlődés molekuláris alapjai, (1985) 1, 114-124.
3. *Hansen, K., Schliack, H.*: Segmentale Innervation. Ihre Bedeutung für Klinik und Praxis, Thieme, Stuttgart, 1962.
4. *Holbrook, K. A.*: Development of Human Skin, Retinoids, (1997) 13/2, 47-53,
5. *Nagy, Gy., Glöckner, B., Biczó, Zs.*: Sur la bipolarité des lignes de naevus, Ann. Dermatol. Venereol. (1988) 115, 351-352.
6. *Nagy Gy., Glöckner B., Biczó Zs.*: A naevus-vonalak bipolaritása és fejlődéstani jelentőségük, Bőrgyógy. Vener. Szle (1988) 64, 193-199.
7. *Nagy, Gy.*: Die Bipolarität der systematisierten Dermatosen und ihre embriologische Erklärung, Dermatol. Monatsschr. (1992) 178, 379-385.
8. *Nagy Gy.*: A Blaschko-vonalak futása a testnyílásoknál, Bőrgyógy. Vener. Szle (1994), 70, 165-170.
9. *Meirowsky, E.*: Moles and malformations of the skin in their relationship to inheritance and phylogenesis (new and old investigations) Part II, Brit. J. Dermatol. (1942) 54, 126-153.
10. *Pastinszky, I., Rácz, I.*: Belbetegségek bőrtünetei, P481-485, Medicina, Budapest, 1959.
11. *Sakuntabhai, A., Dhitivat, J., Burge, S., Hovnanian, A.*: Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease, J. Invest. Dermatol. (2000) 115, 1144-1147.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár) közleménye

Bőrfiatalítás nonablatív lézerek és fényt kibocsátó készülékek segítségével*

Skin rejuvenation with non-ablative laser and light systems

MORVAY MÁRTA DR., ALTMAYER ANITA DR., GAÁL MAGDOLNA DR.,
CSITOS ÁGNES DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr öregedésének folyamatát lassítani lehet különböző bőrfiatalító eljárásokkal. A szépségipar és a kozmetológia, esztétikai bőrgyógyászat fejlődésével számos olyan módszer terjedt el, melyek több-kevesebb sikerrel, de megoldást kínálnak a ráncosodás csökkentésére, a bőr feszességének helyreállítására, a nem kívánt pigmentfoltok, értágulatok eltiűntetésére.

Ez a referáló közlemény áttekintést ad a lézer és fényenergia felhasználásán alapuló legújabb technológiákról, melyekkel a bőrfelszín látható sérülése nélkül lehet a bőrt fájdalom- és sebmentesen, gyorsan, mellékhatás nélkül, rövid gyógyulási idővel hatékonyan kezelni.

Kulcsszavak:
**fénykárosodott bőr - fotorejuvenáció -
lézerek - IPL - LED - PDT**

SUMMARY

The process of skin aging can be slow down with the help of several methods of skin rejuvenation. The goal of skin rejuvenation has become the focus of the cosmeceutical industry, cosmetology and esthetic dermatology.

This review outlines the latest laser and light energy based technologies used for nonablative skin rejuvenation. With the help of these various noninvasive treatment modalities we can treat the visible signs of photoaging, including rhytides, teleangiectasias and dyspigmentation, without the destruction of the epidermis. The new photoremodelling techniques improve skin texture and cause tissue tightening. These methods are less invasive than the former ones, treatments require little or no recovery time, they are fast, not painful and side effects, complications are very few.

Key words:
**photoaging - photorejuvenation - lasers - IPL
- LED - PDT**

Öregedés és fény okozta bőröregedés

Az örök fiatalság titkát évszázadok óta kutatják. Az öregedés egy természetes folyamat, mely mindenkinél jelentkezik, a kérdés csak az, hogy mikor válik szembetűnővé.

Bár közzismert, hogy a szépség relatív fogalom, mégis a szép bőr mindenki számára egyértelmű, jellegzetes képet ad: sima, hibáktól, hegektől, ráncoktól mentes, rugalmas. A fiatal bőr ideális víztartalmú, melyben kiválóan regenerálódó kollagén és elasztikus rostok vannak, a sérülések gyorsan regenerálódnak.

A bőr öregedését belső és külső okokra vezethetjük vissza. Az ún. *belső ok miatti öregedés genetikailag meghatározott*, a kronológiai, természetes öregedést jelenti. Az évek során a bőr szárazzá, rugalmatlanná válik, finom ráncok megjelenése és a bőr atrófiája jellemzi. Szöveti

vizsgálatkor az intakt stratum corneum mellett a felhám elvékonyodása látható. Ellaposodik a dermoepidermális junkció, csökken az irha vastagsága és csökken a dermális fibroblasztok kollagén termelése, ami elhúzódó sebgyógyulásban nyilvánul meg.

A külső okok miatti bőröregedést a környezeti hatások idézik elő. Ilyen faktor a dohányzás, a szél, kémiai, vegyi anyagok és mindennek előtt az UV fénysugárzás. Az UVB a legkárosabb fénytartomány, mely eritémát, napégést, DNS károsodást, s végül bőrdaganatot idézhet elő. Az UVA fény mélyebbre penetrál, általában nem idéz elő azonnal látható károsodást, inkább a bőr krónikus fénykárosodásáért felelős. A külső okok miatti bőröregedést klinikailag a finom, apró ráncok megjelenése, a bőrszárazság, a bőr rugalmatlansága, pigment eltérések, értágulatok megjelenése jellemzi. Szöveti vizsgálattal a fénykárosodás a lokalizációtól függően a felhám megvastagodását vagy elvékonyodását idézi elő. Az UV fény hatására az irhában kollagén degeneráció,

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

az előregedett elasztikus rostok és alapanyag lerakódása és megnövekedett mukopoliszaharid mennyiség mutat-
ható ki.

Bőrifiatalítás módszerei

Míg a természetes öregedés folyamatába nem lehet mes-
terségesen beavatkozni, addig az évek és a fény okozta
korai bőröregedés tüneteit a megelőzéssel, időben elkezdett
kozmetikai kezelésekkal és a különböző bőrifiatalító
eljárásokkal késleltetni lehet.

A bőrifiatalítás története évezredekre tekint vissza. Az
Enciklopédia Britannica már említi a kozmetikumok hasz-
nátát az ősi egyiptomi, görög, római és közép-keleti kul-
túrákban. Púdert használtak a bőr világosítására, szemet a
szempillák sötétítésére, hennát a bőr és a haj színezésére.

Számos bőrifiatalító eljárás ismert, melyek közül az *ab-
latív, invazív beavatkozások*: a kémiai mély hámlasztások,
a krioterápia, az ablatív lézerkezelés és a sebészeti eljárás-
ok látványosak, de mellékhatásokkal járhatnak. A mezo-
terápia, Botox kezelés, ráncfeltöltés és a lágyszövet aug-
mentáció szintén invazív beavatkozásnak minősíthető.

A mélyhámlasztások és sebészi dermabráziók alkalma-
zása vezetett el a széndioxid és Erbium:YAG ablatív lé-
zertechnikák precíz, kevés mellékhatással járó bőrifiatalító
módszerek bevezetéséhez. Mindkét lézeres beavatkozással
az epidermisz károsítása mellett a dermiszben megha-
tározható reverzibilis hőkárosodási zónát eredményez,
mely triggereli a dermiszben az új kollagén és az extracel-
luláris matrix (ECM) képződését (24). Az ablatív lézer-
technikáknak vannak mellékhatásai és lehetnek szövőd-
ményei, mint pl. a hosszan tartó bőrpír, ödéma, milium
képződés, irritatív dermatitis, másodlagos felülfertőzések,
hyper- és hypopigmentáció, hegesezés (8).

A *noninvazív módszerek* közé tartoznak a különböző
kozmetikai kezelések, mikrodermabrázió, a felületes háml-
asztások, nonablatív lézer és IPL technikák.

A fénykárosodott, öregedő bőr fiatalítására az utóbbi
évtizedekben a kozmetikai ipar számos új készítményt ho-
zott forgalomba, melyek elsősorban a bőr textúrájának és
pigmentációjának a megváltoztatását célozzák meg (20).

A legújabb lézer és intenzív pulzáló fényt kibocsátó
(IPL) technikák fejlődésével, az ún. *nonablatív fotoreju-
venációval* lehetőség nyílt a bőrfelszín károsítása nélkül
javítani a bőr textúráját, színét, rugalmasságát és csökken-
teni a ráncosodást, a pórusok tágasságát, eltüntetni a tele-
angiectasiákat és a pigmentfoltokat.

Ez a módszer kevésbé intenzív, gyors, fájdalom- és seb-
mentes, mellékhatás nélkül, rövid gyógyulási idővel képes
hasonló eredményre, mint a korábbi invazív eljárások.

Fotorejuvenáció

A *fotorejuvenáció*, a hőhatáson alapuló bőrfelszíni hely-
reállító eljárásoknál a hőkárosodás csak az irha megha-
tározott területén jön létre. A beavatkozás célja az irha
strukturális részeinek helyreállítása, újrendezése, a der-
mális térfogat növelése. Mindez a normális sebgyógyulási
folyamat során észlelhető biokémiai és immunológiai tör-

ténések révén jön létre (24). A fotorejuvenáció során mel-
lékhatás, szövődmény alig fordul elő. Ezek ritkán, első-
sorban a kezelés után jelentkező bőrpír, égő érzés, átme-
neti hyperpigmentáció formájában nyilvánulnak meg.

A fotorejuvenációra többfajta lézer- és IPL készüléket
használnak. A bőrben lévő *hemoglobinban és melaninban*
elnyelődő látható fényt kibocsátó készülékek a fénykáro-
sodott bőr, a diffúz arcpír, rosacea, lentigók kezelésére al-
kalmasak elsősorban. Ezek a frekvencia kettőzött
Nd:YAG (532 nm), KTP (532 nm), hosszú pulzusú pulzáló
festéklézer (858-595 nm), az IPL (550-1200 nm), a lát-
ható infravörös (hosszú pulzusú Nd:YAG 1064 nm), a
LED keskeny sávú lámpák, valamint a Q-kapcsolt és mil-
liszekundum tartományban emittáló Nd:YAG (1064 nm)
lézerek.

Azok a készülékek, melyek leginkább a szöveti vízben
elnyelődő sugarakat bocsátanak ki, kollagén és kötőszö-
veti strukturális változásokat idéznek elő, csökkentvén a
bőr pórus nagyságát, az elasztózist és a ráncosodást. Ilyen
készülékek a szöveti vízben elnyelődő infravörös lézerek,
mint pl. az 1320 nm-s Nd:YAG, 1450 nm-s dióda, 1540
nm-s Erbium glass lézer.

A rádiófrekvenciás, mikrohullámú és ultrahangos ké-
szülékek is hőhatás révén alkalmasak a bőr egyes megha-
tározott rétegeinek felmelegítésére és az ezt követő folya-
matok révén a bőrfeszítésre.

A fénykárosodás tüneteinek nonablatív fotorejuvenáció-
val végzett javításának illetve eltüntetésének lehetőségeit,
az algoritmust mutatja a *1. táblázat*. (1. táblázat algorit-
mus)

Látható fényű lézerek

Frekvencia kettőzött Nd:YAG, KTP 532 nm)

A fénykárosodás következtében kialakuló pigment- és
hajszálér problémákra kiválóan alkalmazható készülék az
532 nm-en emittáló, zöld fényű, frekvencia kettőzött
Nd:YAG és KTP lézer. Irodalmi hivatkozások szerint
(6;24) a bőr textúráját is javítják a kezelések, de kicsi a
sugárnyaláb átmérője, igen technikafüggő az eljárás és rit-
kán pontszerű purpurák, apró hólyagok és heg is keletkez-
het mellékhatásként. Sokkal hatékonyabb, ha az 1064 nm
és az 532 nm-s lézereket kombináltan alkalmazzák (15).

Pulzáló festéklézer (585, 595 nm)

Régebbi megfigyelés, hogy az értágulatok kezelésére al-
kalmazott pulzáló festéklézer kezelés után csökkent az
arcbőr ráncosság, akár 50%-al is (27). Minden esetben
jelentkezett azonban korai mellékhatásként purpura, ödé-
ma, mely hetekig fennállt és néhány esetben posztoperatív
hyperpigmentációt is megfigyeltek. A festéklézer impul-
zus tartamának növelésével kivédhetők a purpurák, de ez
a dózis nem hat az értágulatokra, pigment eltérésekre,
csak a ráncosodás mértékét javítja (4). A festéklézer foto-
rejuvenáló hatásmechanizmusa még nem ismert pontosan,
valószínűleg a lézertény hatására a bőr ereinek endothelje
károsodik és emiatt a megnövekedett citokin termelés
neokollagén képződést indít be (18).

IPL

AZ IPL technika (intenzív pulzáló fény) nem koherens, sok hullámhosszat tartalmazó (500-1200 nm), nagy energiasűrűségű széles spektrumú villanófényt használja a bőr minőségének javítására, a ráncosodás csökkentésére. Az epidermisz megkímélésével, a különböző filterekkel szűrt fény hőenergiája serkenti a fibroblasztokat a kollagén és elasztin termelésre. Emellett hatékonyan lehet a photoaging egyéb színi eltéréseit is kezelni vele. Előnye, hogy a nagy sugárnyaláb átmérő miatt a kezelés gyors, a bevezetés, hólyag, pigmentáció vagy hegesedés mint mellékhatás ritka (13).

Az IPL hatásmechanizmusáról különböző teóriák léteznek. Az egyik lehetséges mechanizmus a dermális hőkárosodás révén beinduló repair mechanizmust, a fibroblaszt aktivációt és így az új kollagén képződését támogatja. A másik teória szerint a hő citokin aktivációt eredményez, mely másodlagosan a heat shock proteinek, vaszkuláris növekedési faktorok, fibroblaszt növekedési faktorok modulációjának révén vezet a neokollagén képződéshez (11).

Elsősorban az 550-570 nm filtert használják, átlagosan 4 kezelés után már jelentős javulás tapasztalható. Az értágulatok 82%, a pigmentáció 83%-ban csökkentek, a bőr textúrája 83%-ban javult (24). *Sadick és mtsai* a kezelték több mint 90%-nál figyelték meg az arc bőr hosszantartó javulását (22). Az IPL kezelés után fél évvel történt beteg elégedettségi felmérés során a kezelték 80%-a (3), más tanulmány szerint a betegek 73% volt csaknem teljesen elégedett az elért eredménnyel (5). Az I-IV bőrtípusú betegek IPL fotorejuvenációs kezelése után 5 évvel történt elégedettségi felmérés átlag 80% javulást mutatott (26).

Fotomoduláció és alacsony energiát kibocsátó dióda lézerek (LED)

A nem hőhatáson alapuló, ún. fotomoduláció során alacsony szintű fényenergiát használnak a sejtek normális működésének befolyásolására, aktiválására vagy gátlására. A fotomoduláció hat a fibroblasztok működésére, a vérkeringésre, gyulladásos válaszra és a bőrben lévő „stemsejtek” aktivitására. A fotomoduláció pontos hatásmechanizmusa még nem ismert, de a bőr textúra javulása, a ráncok mélységének csökkenése mérhető a kezeléseket követően (11).

A LED (= light emitting diode) lámpák, kis chipreke vagy parányi lencsékkel ellátott kis lámpákra hasonlító, alacsony intenzitású fényt emittáló készülék keskeny hullámsávú fényt bocsát ki az ultraibolya- látható- infravörös tartományban. A LED kezelés nem hőhatáson alapuló fotorejuvenáló eljárás. A LED-el végzett kezelés fájdalommentes, az egész arcot pár perc alatt meg lehet kezelni vele. A pontos hatásmechanizmus még nem ismert, de ez a fotomoduláció a sejtek vagy sejtalkotók bizonyos receptorainak megvilágításával az adott sejt típus funkcióit befolyásolja. A LED fotomoduláció önmagában is javítja a bőrtextúrát, csökkenti az érdességet és a finom ráncokat. A betegek 90%-nál észlelhető javulás (25).

Infravörös lézerek (melanin, hemoglobin és víz abszorpció)

Hosszú impulzusú Nd:YAG (1064 nm)

Az 1064 nm-s lézerek hőhatásuk révén mindhárom fő kromofórban a melaninban, hemoglobinban és a vízben is elnyelődnek. A hő mélységét és a tartamát az impulzus időtartamával lehet befolyásolni. 532 nm-s KTP-vel kombinálva sokkal hatékonyabb, mint önmagában (19).

Rövid impulzusú Q-kapcsolt Nd:YAG (1064 nm)

A Q-kapcsolt Nd:YAG lézereket használták legelőször nonablatív bőrfiatalításra. Mellékhatásként apró, tűszúrásnyi bevezetések, kis eróziók jelentkeztek. Ha az energiasűrűséget csökkentették, elkerülhetővé váltak a bevezetések, a ráncok átlagosan 25%-al csökkentek (12).

Infravörös lézerek (csak víz abszorpció)

1320 nm Nd:YAG

Az 1320 nm-s hosszú impulzusú lézerefény nem specifikusan a szöveti vízben nyelődik el, 2-3 mm mélyre penetrál és a dermiszben szórja szét a hőenergiát. Az irhában lévő kollagén denaturációjához 70 °C-ra kell felmelegíteni a dermiszt, ez indítja be a fokozott citokin termelést és az ezt követő dermális kollagén remodellálást.

Az epidermiszt hűteni kell a kezelés közben. A klinikai javulás csak hónapokkal később észlelhető (15, 16). Az atrófiás, behúzódó acnes hegek javulását is el lehet érni az 1320 nm-s Nd:YAG lézerkezelésekkel. Átlagosan 5,5 kezelés volt szükséges a javuláshoz, mellékhatást, szövődeményt nem észleltek (2).

1450 nm hosszú pulzusú dióda lézer

Ez a lézer maximum 500 µm-ra penetrál a bőrbe, a felhámot itt is hűteni kell. Viszonylag hosszú impulzus idő kell a dermisz felfűtéséhez és a klinikai javulás csak később észlelhető. A kezelt ráncok csak kismértékben javultak, de az aktív acné, a faggyútermelés csökken a hatására. (7).

1540 nm Erbium: glass lézer

Az Erbium glass 1540 nm-s lézer a középső infravörös tartományban emittál, nagy a vízben való elnyelődése. Az epidermisz hűtése szükséges ahhoz, hogy mellékhatás, komplikáció ne keletkezzen. A klinikai javulás itt is később, de progresszíven jelentkezik (10, 24).

Frakcionált fototermolízis (Fraxel)

A Fraxel kezeléskor közepes infravörös hullámhossz tartományú lézert alkalmaznak, mely mikroszkopikus kolumnákban hoz létre hőkárosodást. Ezeket mikrotermális zónáknak nevezik. A zónák átmérője energiafüggő és 100-160 µm, a mélysége változtatható az energia növelésével. A stimulált epidermális regeneráció és a kollagén remodellálás klinikailag észlelhető, gyors rejuvenációt eredményez. Hátránya, hogy fájdalmas, mely miatt a bőrt érzésteleníteni és folyamatosan hűteni kell (9).

Rádiófrekvenciás és mikrohullámú készülékek

Az elektromágneses spektrum rádiófrekvenciás (300 MHz-3 kHz) és a mikrohullám (300 GHz-300 MHz) hullámai nem ionizáló sugárzást adnak. A rádiófrekvenciás és mikrohullámú energia a szöveteket termális hatása révén befolyásolja. A bőr esetében specifikus rétegeket, elsősorban az írha mélyebb rétegeit és a subcutist fűti fel, azonnali kollagén kontrakciót eredményezve és ezáltal a bőr feszesítését, a periorbitális ráncok csökkentését, a megereszkedett arc emelését lehet elérni vele. A bőr felsőbb rétegeit természetesen preventíven, szimultán hűteni kell (16, 17, 24).

Fotodinámiás kezelés (5-aminolevulinsav és IPL)

A fotodinámiás kezelések (PDT = 20% 5-aminolevulinsavval (5-ALA) és a vörös tartományban emittáló fénykezelés) során megfigyelték, hogy a bőr textúrája javult, a ráncok kisimultak, az acnes hegek kitelődtek. Ha hosszabb hullámhosszúságú fényt választanak a PDT-hez, sokkal kevesebb a kezelés alatt a betegek diszkomfort- és fájdalomérzése. A széles spektrumú IPL és a helyi 5-ALA kombinációja enyhe, átmeneti ödémát, bőrpírt és hámlást okoz mellékhatásként, de szövődményes hegeseledést vagy hyperpigmentációt nem figyeltek meg. A helyi fényérzékenyítőt 60 perccel a fénykezelés előtt alkalmazták az arcbőrre és 2 alkalommal végezték el a PDT kezelést. A PDT technika fotorejuvenáló hatása sokkal eredményesebb volt mint csak az IPL kezelést (1).

Kombinált kezelések

Fénykárosodás érszövődményeire többfajta lézer alkalmazható az erek nagyságától, mélységétől, színétől függően.

Amennyiben felületesek és vékonyak a teleangiectasiák a hosszú pulzusú festéklézer, IPL vagy a KTP lézerek az elsődlegesen választandó készülékek. Mélyebb és vastagabb erek esetében a KTP és az 1064 nm-s Nd:YAG lézer is szebb eredményt ad, ha ezeket a lézereket egymással kombinálják.

Fénykárosodás pigmentációs szövődményeire leggyakrabban az IPL, KTP, 1064 nm-s, Fraxel lézereket alkalmazzák. Az IPL kezelést is lehet az 1064 nm-s Nd:YAG vagy a hosszú impulzusú 595 nm-s festéklézerrel kombinálni (21, 23).

Ráncok és bőr textúra javítására bármely nonablatív lézeres technika alkalmas. Ha a bőr feszesítés az elsődleges cél, akkor a rádiófrekvenciás készüléket alkalmazzák elsődlegesen, melyet kombinálhatnak IPL-el vagy 910 nm-s dióda lézerrel (7). A lehető legjobb kozmetikai eredmény eléréséhez szükség van a lézer- és fénykezeléseken kívül retinol, C-vitamin, növekedési faktorokat tartalmazó kozmetikumok rendszeres használatára is.

Az acnes atrófiás hegek legjobban 1450 nm-s dióda lézerekre vagy 1320 nm Nd:YAG és rádiófrekvenciás rendszer kombinált alkalmazására, PL fényvel végzett PDT-re reagálnak (1, 23).

Megbeszélés

A fénykárosodást javító, nem invazív bőrfiatalító eljárások egyre népszerűbbek napjainkban. Mivel nem okoznak a bőrön sebeket, de látványosan javítják az öregségi foltokat, felületes értágulatokat, kitelítik a ráncokat, feszesítik a bőrt és javítják a bőr textúráját, önmagukban alkalmazva vagy kombináltan akár kozmetikumokkal, Botox kezeléssel, lágyrész augmentációval évekkel fiatalíthatják a pácienseket. A különböző nonablatív lézer és egyéb fényforrást felhasználó technikák is kombinálhatók egymással. Nagyon fontos figyelni azonban arra pl. hogy egy ülésben végzett kezeléskor először a rejuvenáció történjen meg, utána a Botox kezelés, mert a botulinum toxin denaturálódhat vagy inaktíválódik a fénykezelés hatására. Hasonló a helyzet a bőrfeltöltő anyagok és a rádiófrekvenciás kezelések egymás után történő alkalmazása esetén is (20, 23).

Nagyon fontos, hogy a kezeléseket csak jól képzett, a lézer- és fénykezelésekben jártas orvosok végezzék. Minden esetben részletes kezelési protokollt kell kidolgozni, a páciens a kezelés módjáról, a várható mellékhatásokról és szövődményekről fel kell világosítani. Figyelni kell, hogy van-e a fotorejuvenációt kizáró tényező, mint pl. fénydermatózis fennállása, fényérzékenyítő gyógyszer szedése, meg kell tudni, hogy fél éven belül szedett-e a személy isotretinoint vagy történt-e nála közepmély vagy mély hámlasztás. Terheseknél, fertőző, aktív bőrbetegségeknél szintén nem végezhető a rejuvenáció és az erősen szoláriumozott, napsütötte bőr is ellenjavallatot jelent. Érdemes fotodokumentációt készíteni, nem feltűnő helyen teszt kezelést végezni és a terápiát alacsony energiasűrűséggel indítani, s a kezelés után szigorú fényvédelmet javasolni. Bármely terápiás lehetőséget is választják, az elvárásoknak realizistikusnak kell lenni.

A nonablatív fotorejuvenáció a fénykárosodott bőr kezelésében új és hatékonyabb technikát jelent, mint a korábbi bőrfiatalító lézeres eljárások, ahol gyakoriak voltak a mellékhatások, szövődmények. A nonablatív fotorejuvenációkról megjelent számos közlemény adataiból elég nehéz objektíven megítélni a kezeléseket hatékonyságát és tartósságát.

| MIRE – MIT? ALGORITMUS | |
|---------------------------|--|
| Elváltozás | Választandó készülék |
| Teleangiectasia | IPL, PDL-LP*, Nd:YAG-LP 532 nm |
| Diffúz bőrpír | IPL, LED |
| Pigmentfoltok | IPL, Nd:YAG-LP 532 nm |
| Enyhe ráncok | LED, IPL, PDL, non-ablatív infravörös lézer |
| Közepes ránc | infravörös, LED |
| Mély ránc | infravörös, RF |
| Acne heg | vörös: IPL, PDL, LED nem vörös: infravörös (1320, 1450, 1540 nm), IPL, LED |

*LP= „long pulse” = hosszú pulzusú

1. táblázat

A nonablatív lézerkezelések algoritmusai

Egyrészt a készülékek sokasága, másrészt a hiányzó összevető tanulmányok, a kezelési paraméterek sokszínűsége, a beavatkozások „gold standard”-jának hiánya is gátat szab a statisztikai kiértékelhetőségnek (14, 18). Az ismertett technikák jó része még további finomításokat, analíziseket igényel. Számos tanulmányt folytatnak világszerte újabb és újabb olyan eljárásokra, melyek segítségével még hatékonyabban lehet majd a jövőben a bőr korral és a külső tényezők miatt (photoaging) létrejövő károsodásait kezelni.

IRODALOM

1. *Alster, T. S., Tanzi E. L. and Welsh E. C.*: Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. *J. Drugs Dermatol.* (2005) 4, 35-38.
2. *Bellew, S. G., Lee, C., Weiss, M. A., et al.*: Improvement of atrophic acne scars with a 1,320 nm Nd:YAG laser: retrospective study. *Dermatol Surg.* (2005) 31, 1218-1221.
3. *Bitter, P. H.*: Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments. *Dermatol Surg.* (2000) 26, 835-842.
4. *Bjerring, P., Clement, M., Heickendorff, L., et al.*: Selective non-ablative wrinkle reduction by laser. *J Cutan.Laser Ther.* (2000) 2, 9-15.
5. *Brazil, J. and Owens, P.*: Long-term clinical results of IPL photorejuvenation. *J Cosmet. Laser Ther.* (2003) 5, 168-174.
6. *Cisneros, J. L., Rio, R., and Palou, J.*: The Q-switched neodymium (Nd):YAG laser with quadruple frequency. Clinical histological evaluation of facial resurfacing using different wavelengths. *Dermatol Surg.* (1998) 24, 345-350.
7. *Doshi, S. N. and Alster, T. S.*: 1,450 nm long-pulsed diode laser for nonablative skin rejuvenation. *Dermatol Surg.* (2005) 31, 1223-1226.
8. *Dover, J. S., Hruza, G. J., and Arndt, K. A.*: Lasers in skin resurfacing. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2000 Dec.; 19 (4.): 207.-20. (19, 207-220).
9. *Fisher, G. H., Jacobson, L. G., Bernstein, L. J., et al.*: Nonablative radiofrequency treatment of facial laxity. *Dermatol Surg.* X605) 31, 1237-1241.
10. *Fournier, N. and Mordon, S.*: Nonablative remodeling with a 1,540 nm erbium:glass laser. *Dermatol Surg.* (2005) 31, 1227-1235.
11. *Goldberg, D. J.*: New collagen formation after dermal remodeling with an intense pulsed light source. *J Cutan.Laser Ther.* (2000) 2, 59-61.
12. *Goldberg, D. J. and Whitworth. J.*: Laser skin resurfacing with the Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg.* (1997) 23, 903-906.
13. *Goldman, M. P., Weiss, R. A. and Weiss M. A.*: Intense pulsed light as a nonablative approach to photoaging. *Dermatol Surg.* (2005) 31, 1179-1187.
14. *Grema, H., Raulin C. and Greve, B.*: [“Skin rejuvenation” by non-ablative laser and light systems. Literature research and overview]. *Hautarzt.* (2002) 53, 385-392.
15. *Hardaway, C. A. and Ross E. V.*: Nonablative laser skin remodeling. *Dermatol Clin.* (2002) 20, 97-111, ix.
16. *Herne, K. B. and Zachary, C. B.*: New facial rejuvenation techniques. *Semin.Cutan:Med.Surg.* 2000 Dec.; 19.(4.):221.-31. (19, 221-231).
17. *Kaminer, M. S. and Jacob, C. I.*: (2005): Skin Tightening with Radiofrequency. In: *Laser and Lights*, edited by D.J.Goldberg, et al, pp. 43-60. Elsevier Saunders,
18. *Leffell, D. J.*: Clinical efficacy of devices for nonablative photorejuvenation. *Arch Dermatol.* (2002) 138, 1503-1508.
19. *Marmur, E. S. and Goldberg, D. J.*: (2005): Non-Ablative Skin Resurfacing. In: *Laser and Lights*, edited by D.J.Goldberg, et al, pp. 29-41. Elsevier Saunders.
20. *Rokhsar, C. K, Lee S. and Fitzpatrick, R. E.*: Review of photorejuvenation: devices, cosmeceuticals, or both? *Dermatol Surg.* (2005) 31, 1166-1178.
21. *Sadick, N. S.*: Combination radiofrequency and light energies: electro-optical synergy technology in esthetic medicine. *Dermatol Surg.* (2005) 31, 1211-1217.
22. *Sadick, N. S., Weiss, R., Kilmer, S., et al.*: Photorejuvenation with intense pulsed light: ‘results of a multi-center study. *J Drugs Dermatol.* (2004) 3, 41-49.
23. *Shah, G. M. and Kilmer, S. L.*: Combined nonablative rejuvenation techniques. *Dermatol “Surg.* (2005) 31, 1206-1210.
24. *Weiss, R. A., McDaniel, D. H., and Geronemus, R. G.*: Review of nonablative photorejuvenation: reversal of the aging effects of the sun and environmental damage using laser and light sources. *Semin.Cutan.Med Surg.* (2003) 22, 93-106.
25. *Weiss, R. A., McDaniel, D. H., Geronemus, R. G., et al.*: Clinical experience with lightemitting diode (LED) photomodulation. *Dermatol Surg.* (2005) 31, 1199-1205.
26. *Weiss, R. A., Weiss, M. A., and Beasley, K. L.*: Rejuvenation of photoaged skin: 5 years results with intense pulsed light of the face, neck, and chest. *Dermatol Surg.* (2002) 28, 1115-1119.
27. *Zelickson, B. D. Kilmer S. L., Bernstein E., et al.*: Pulsed dye laser therapy for sun damaged skin. *Lasers Surg.Med* (1999) 25, 229-236.

*Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr. egyetemi tanár)
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet
(igazgató Vimpláti László dr. egyetemi tanár)¹ közleménye*

Hónalji defektusok zárása hidradenitis suppurativa miatti exstirpatio után*

Coverage for axillary defect resulting from excision of hidradenitis suppurativa

KAPITÁNY KLÁRA DR., KIS ERIKA DR., MOHOS GÁBOR DR., SZEGESDI ILONA DR.¹,
VARGA JÁNOS DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 1989 óta több mint 100 hidradenitis suppurativa-ban szenvedő beteget operáltak. A radikális kimetszés után a defektus fedésének technikáját tapasztalataik alapján folyamatosan változtatták. Az utóbbi 8 évben a hónalji defektusok fedésére hátsó felkari fasciocutan lebenyt használnak jó kozmetikai és funkcionális eredménnyel, kevés szövődémmel, recidiva nélkül.

Kulcsszavak:

Hidradenitis suppurativa - hónalji defektus zárása

SUMMARY

The authors operated more than 100 patients since 1989, who all suffered severe hidradenitis suppurativa. The technic of coverage for axillary defects resulting from excision of hidradenitis suppurativa was permanently changed on the basis of their experiences. At the last 8 years the authors only used the posterior upperarm fasciocutaneous flap with good cosmetic and functional result with few complications without recurrence.

Key words:

Hidradenitis suppurativa - coverage for axillary defect

A hidradenitis suppurativát 1839-ben *Velpeau* mint önálló entitást írta le. 1884-ben *Verneuil* megerősíti, hogy a tályogok a verejtékmirigyekkel kapcsolatosak. *Schiefferdecker* 1922-ben megkülönbözteti az eccrin és apocrin mirigyeket. Az apocrin mirigyek csak bizonyos testtájakon, elsősorban a hónalj, emlőudvar és emlőbimbó, a mons pubis, a nemi szervek és a végbélnyílás bőrében fordulnak elő, kivezető nyílásuk a szőrtüszőben nyílik (3). *Plewig és mtsai* 1989-ben (9) és 1991-ben a betegség patogenezisének, diagnózisának és terápiájának pontos leírását adják és bevezetik az *ance inversa* elnevezést. Pathomechanizmus: hyperkeratosis a folliculusok infundibulumában, retentio, fokozott faggyúképződés, bakteriális superinfectio, follicularis csatornák rupturája, abscessusok, sipolyjáratok, granulomatosus gyulladási reakció, perifollicularisan kiterjedt infiltrátum, keloidok, dermatogen contracturák címszavakban foglalható össze (8, 12).

A hidradenitis suppurativa az apocrin mirigyek területére lokalizálódó betegség, ezért meg lehet operálni. Számtalan terápiás próbálkozás eredménytelensége (abscessusok feltárása, epilatio, rtg, irradiatio, antiandrogén terápia, szisztémás steroid kezelés, célzott elhúzó antibiotikum adása, Roaccutane kúra) azt igazolja, hogy meg is kell operálni, még pedig a felismerés legkorábbi szakában. Az apocrin mirigyek területe ugyan feltérképezhető (9), a kimetszés határait mégis empirikusan döntjük el. Csak a megfelelő radikális kimetszés – szőrrel fedett terület 2 cm-es ép zónával – hoz jó eredményt. A kimetszés eredményeképpen kiterjedt defektusok jönnek létre, melyek zárása újabb problémákat vet fel.

Betegek és módszerek

1989 és 2005 között 112 *ance inversa*-ban szenvedő beteget operáltunk klinikánkon, 70 esetben fordult elő az elváltozás hónalji lokalizációban, ebből 29 beteg mindkét hónaljában. Sebzárási módszereinek az évek során szerzett tapasztalatokkal változtak.

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

1. Primer zárás varrattal vagy lokális bőrlebennyel (2, 10, 11)
Klinikánkon az eljárást mindössze 2 betegnél alkalmaztuk, a folyamat hamarosan recidivált.

2. Másodlagos sebgyógyulás granulációval (4, 6, 9)

A módszert 42 betegnél alkalmaztuk (nemcsak hónalji lokalizáció esetén). Radikális sebészi kimetszés után a sebalapot Epigarddal fedtük, mely a túlsarjadzást meggátolta. Heti kétszeri Epigard csere mellett egyenletes sarjfelszín keletkezett intenzív széli hámosodással. A sebfelszín fokozatosan szűkült, végül vonalas heggel gyógyult (1. ábra).



1. ábra

Vonalas heg másodlagos sebgyógyulás után

3. Azonnali vagy késleltetett félvastag bőrátültetés (mesh graft) (2)

Ezt a módszert klinikánkon 5 alkalommal alkalmaztuk csak, mert gyakran nehéz jó adóhelyet találni, nagy az adóhely morbiditása (2. ábra).



2. ábra

Beépült mesh graft

4. Az 1992-ben Elliot által leírt hátsó felkari fasciocutan lebenyt (5) 1997 óta alkalmazzuk

a hónalji defektusok fedésére (7). 62 lebenyplasztika történt (3. ábra).



3. ábra

Gyógyult fasciocutan lebeny



4. ábra

Fasciocutan lebeny és mesh graft kombinációja

5. Módszerek kombinációja

Amennyiben a lebeny nem fedi a teljes defektust és a mellkasfali bőr nem elég mobilis, a fasciocutan lebeny kiegészíthető mesh graft transzplantátummal (4. ábra).

Eredmény és megbeszélés

A hónaljban lévő acnes terület radikális kimetszése - mely a teljes szőrzettel fedett területet jelenti 2 cm-es ép széllel (1) - képezi a fedendő defektust. Tizenhét év tapasztalata során kristályosodott ki fedési módszerünk. Saját tapasztalatunk és más szerzők egybehangzó véleménye, hogy a primer varratra való törekvés elégtelen excisióhoz vezet és kivétel nélkül recidiva jön létre. A másodlagos sebgyógyulás előnye, hogy kozmetikai eredménye jó, adóhely nincs, a funkció kiváló, recidiva igen ritka. Hátránya az átlagosan 3 hónapos sebgyógyulás és a kezelés magas költsége. Tekintve, hogy 1989-től közel 10 éven át a szakirodalom ezt a módszert részesítette előnyben, klinikánkon is ezt az eljárást alkalmaztuk. A mesh graft plasztika nagy területek fedésére alkalmas, gyors sebgyógyulást eredményez. A késleltetett - egyöntetű sarjszövetre történő - bőrátültetéssel növekszik a megtapadás biztonsága. A transzplantátum megtapadása érdekében bonyolult, kényelmetlen rögzítésre van szükség (13). A transzplantátum zsugorodik és az átültetett bőr állandó ápolást igényel. Mindezen fedési eljárások hátrányainak kiküszöbölésére találtunk megfelelő megoldást. A hátsó felkari fasciocutan lebeny könnyű preparálhatósága, jó funkcionális és kozmetikai eredménye mellett fő előnye a két hetes gyógyulási idő és legfeljebb 1 hét hospitalizáció. Nagyobb defektusok is zárhatók a mellkasfali bőr alápreparálásával, csúsztatásával.

Az utóbbi 8 évben a hónalji defektus fedésére szinte kizárólag hátsó felkari fasciocutan lebenyt választottuk a

módszer egyszerűsége, gyorsasága, szövődménymentes gyógyulása, jó funkcionális és kozmetikai eredménye és költséghatékonysága miatt. A kontrollra jelentkező betegeinknél recidivát nem észleltünk. Ismereteink szerint a módszert hazánkban egyedül alkalmazzuk.

IRODALOM

1. *Banerjee A. K.*: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br. J. Surg.* (1992) 79, 863-866.
2. *Bertényi C. és mtsai*: Wiederherstellung eines schweren Akne conglobata-Falles in enger dermatologisch-chirurgischer Kooperation. *Z. Hautkr.* (1973) 49, 167-173.
3. *Brunsting, H. A.*: Hidradenitis and other variants of acne. *A.M.A. Arch. Dermatol. Syph.* (1951) 64, 303-315.
4. *Cunliffe, W. J.*: Acne. Martin Dunitz Ltd. (1989) London, pp. 87-92.
5. *Elliot D. et al.*: Reconstruction of the axilla with a posterior arm fasciocutaneous flap. *Br. J. Plast. Surg.* (1992) 45, 101-104.
6. *Kapitány K. és mtsai*: Acne inversa sebészi kezelése. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1996) 72, 183-186.
7. *Kapitány K. és mtsai*: Acne inversa sebészi megoldása a hónaljban fasciocutan lebennyel. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1999) 75, 141-143.
8. *Küster, W. et al*: Acne inversa Pathogenese und Genetik. *Hautarzt* (1991) 42, 2-4.
9. *Marks, R., Plewig, G.*: Acne and Related Disorders. Martin Dunitz Ltd. (1989) London, pp. 345-369.
10. *O'Brien, J. et al*: Limberg flap coverage for axillary defects resulting from excision of hidradenitis suppurativa. *Plast. Reconstr. Surg.* (1976) 58, 354-358.
11. *Pollock, W. J. et al*: Axillary Hidradenitis suppurative. *Plast. Reconstr. Surg.* (1972) 49, 22-27.
12. *Rödter-Wehrmann, O., et al*: Acne inversa. Diagnose und Therapie. *Hautarzt* (1991) 42, 5-8.
13. *Walker, S.J. et al*: A new splint for use in axillary surgery. *Br. J. Plast. Surg.* (1989) 42, 114-115.

*Erzsébet Kórház- Rendelőintézet Bőrosztály, Hódmezővásárhely
(osztályvezető főorvos: Dr. Kovács László) közleménye*

A természetgyógyászat „gyöngyszemei” „Pearls” of the natural therapy

KOVÁCS LÁSZLÓ DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerző a 15 éves kórházi bőrgyógyászati beteganyagában előfordult természetgyógyászati kezelési módokat, szokásokat és azok gyakoribb mellékhatásait ismerteti gazdag képanyaggal illusztrálva

Kulcsszavak:
természetgyógyászat - mellékhatások

SUMMARY

Author introduces the natural therapeutical treatment methods, customs and their frequent side effects, occurred in his fifteen year practice of hospital dermatology, with rich illustrations.

Key words:
natural therapy - side effects

A gyógynövények ismerete, azoknak gyógyítás céljára történő felhasználása, és bizonyos manuális beavatkozások alkalmazása egyidős az emberiséggel. A történelem során erre több bizonyíték is található. Gondoljunk a délkelet-afrikai archeológiai-antropológiai Dubois-lelet sikeres koponyalékelés adataira, vagy az egyiptomi papirusz-tekercekre, melyek több mint 700 féle recept leírását tartalmazzák, *Hippokrates* (i.e. 460-377) vagy a középkori *Galenus* növények felhasználásával készített gyógyszerreceptjeire, melyek közül az utóbbiak voltak a még ma is használt galenikumok ősei. A múlt században a szintetikus kémia fejlődésének eredményeképpen a növényi gyógyszerek háttérbe kerültek, annak ellenére, hogy az új gyógyszer-molekulák kétharmadának felfedezésében növényi vegyületek izolálása játszott szerepet. A fitoterápia nem más, mint gyógynövényvel, annak részeivel, vagy az ezekből készült szerekkel folytatott kezelés, mely önálló, vagy kiegészítő terápiaként alkalmazható bizonyos akut és krónikus betegségek kezelésében. Ez a gyógymód megfelelő szakértelmet igényel, mivel a nem helyes indikációban, vagy nem megfelelő módon történő alkalmazás veszélyeket rejt magában (1, 2, 3).

A mai civilizált társadalmakban az öngyógyítás igénye, különböző természetgyógyászati módszerek és eszközök alkalmazása iránti affinitás reneszánszát éli. Ezt a hivatásos orvoslás, - sokszor indokolatlanul – lekezelően minősíti, pedig jogos a felháborodása az orvosi egyetem természetgyógyászati tanszékén diplomát szerzett természetgyógyásznak, amikor tevékenységét, a tudománytalan eszközöket és módszereket alkalmazó laikus kurzuslóval, netán az ugyanilyen alapon „gyógyító” diplomás sarlatánnal összetévesztik, vagy rosszhiszeműen annak minősítik

(4). Bár vizsgált és kezelt beteganyagunkban - szerencsére csak szórványosan – ilyen esetek is előfordultak, de mivel ezek inkább az orvosi kriminalisztika tárgykörébe tartoznak, közleményünkben ezekkel bővebben nem foglalkozunk. Ugyanígy nem térünk ki azokra, a korábbi divathóbortnak hódoló, nagyszámú japánkristály és Pi-víz fogyasztókra, vagy mágneses karperecviseelőkre, - akikkel manapság szinte már alig találkozunk -, mert mondani valónkat illetően ezek az esetek közömbösek.

Vizsgálatunk tárgyát elsősorban az a beteganyag képezi, melynél az egyes természetgyógyászati – népi gyógymódokat az orvos, a nem orvos természetgyógyász, vagy maga a beteg, elvileg helyes indikációban alkalmazta, de a „kezelés” eredménytelenségét, vagy annak mellékhatásait figyelmen kívül hagyta és ennek következtében, az eredeti betegség súlyosabb, szövődményes állapotával, vagy a természetgyógyászati beavatkozás fel nem ismert mellékhatásaival kellett osztályunk fekvő, illetve járóbeteg szakellátásához fordulnia.

Betegek és módszerek

1991. január 1. és 2005. december 31-e között osztályunk 7148 fekvő, szakambulanciánk 78794 járóbeteg forgalmat bonyolított le. Betegeink 52,7%-a nő, 47,3%-a férfi volt. Az ellátott betegek közül 874 esetben (1,01%) derült fény valamilyen természetgyógyászati beavatkozásra. A különböző természetgyógyászati eljárásokat alkalmazó betegek közül 681 alkalommal (77,9%) 426 nő (62,6%) és 255 férfi (37,4%) estében kifejezetten az alkalmazott természetgyógyászati- népi gyógymód eredménytelensége, vagy mellékhatása, szövődménye miatt került sor az ellátásra. A számadatokból egyértelműen kiderül, hogy a nők érintettsége, így affinitása is lényegesen magasabb a természetgyógyászati gyógymódok iránt, mint a férfiaké. Beteganyagunk által alkalmazott természetgyógyászati módszereket az alábbi táblázatokban foglaljuk össze

A természetgyógyászati készítmények fajtáit és a bőrgyógyászati mellékhatásokat táblázatos formában foglaltuk össze (I., II. és III. táblázat).

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

| | |
|--|-----|
| Kamillatea (Matricariae flos) | 141 |
| Csalánlevél tea (Urtica dioica) | 23 |
| Béres csepp | 21 |
| Propolis ecsetelő | 21 |
| Svéd - csepp | 19 |
| Cickafark tea (Achillea millefolium) | 11 |
| Citromfű tea (Melissa officinalis) | 9 |
| Vérehulló fecskefű (Chelidonium majus) | 7 |
| Kutyabenge kéreg tea (Frangulae cortex) | 6 |
| Mezei zsurlófű tea (Equisetum arvense) | 6 |
| Gyermekláncfű (Taraxacum officinale) | 5 |
| Mályvavél tea (Malvae folium) | 5 |
| Hársfavirág tea (Tilliae flos) | 4 |
| Diane sósbórszesz | 4 |
| Házi pálinka | 4 |
| Bodzavirág tea (Sambucus nigra) | 4 |
| Vadgesztenye (Aesculus hippocastanum) | 3 |
| Herbalife | 3 |
| California fitness kivonat | 3 |
| AgNO ₃ + NaSO ₄ + Sulf. praecip. old | 1 |
| Barackmag olaj | 1 |
| Összesen | 301 |

1. táblázat

Külsőleg – belsőleg, esetenként kombináltan alkalmazott teák, főzetek, oldatok, kivonatok fajtái és az általuk okozott bőrgyógyászati mellékhatások száma (1, 2, 3)

| | |
|---|-----|
| Körömvirág kenőcs (Calendula officinalis) | 125 |
| Kamilla tartalmú kenőcs | 83 |
| Vietnami balzsam | 23 |
| Mezei zsurlófű kenőcs | 16 |
| Cickafark kenőcs | 11 |
| Birkafaggyú | 11 |
| Kámforos zselé | 8 |
| Bionet balzsam | 5 |
| Richtofit kenőcs | 2 |
| Varázsdíó kenőcs | 1 |
| Universal Ice krém | 1 |
| Összesen | 286 |

2. táblázat

Kenőcsök, krémek, balzsamok, tapaszok fajtái és az általuk okozott bőrgyógyászati mellékhatások száma (1, 2, 3)

| | |
|---|----|
| Édes és sós sertészsír | 6 |
| Avas szalonna | 6 |
| Zöld és érett paradicsom | 4 |
| Farkasalma levél (Aristolochia clemantis) | 1 |
| Méz | 1 |
| Káposztalevél | 1 |
| Fokhagyma-zúzalék (Allium cepa) | 1 |
| Tojásfehérje | 1 |
| Összesen | 21 |

3. táblázat

Növények levele, termése, élelmiszer alapanyagok fajtái és az általuk okozott bőrgyógyászati mellékhatások száma (1, 2, 3)

A teák, oldatok, kenőcsök, krémek alkalmazása során 511 esetben kisebb-nagyobb kiterjedésű, általában enyhébb fokú kontakt dermatitist észleltünk. Utóbbi tünetekhez társulva 18 betegnél oedema, 9 betegnél pörkképződés, illetve ragaszok kialakulása tartózkodott a képet. 13 esetben urticaria, 11 esetben folliculitis kialakulását regisztráltuk (1. ábra).



1. ábra

Kamilla teás borogatás által okozott nedvedző contact dermatitis



2. ábra

Csontkovács által, térdizületi panaszok miatt alkalmazott mézzel és káposztalevéllel történt okklusív kötések alatt kialakult contact dermatitis

37 betegnél fordult elő exudatioval, 15 betegnél pedig kifehélyesedéssel járó szövődmény. Növényi anyagok vagy élelmiszer alapanyagok használata esetén, a 10 alkalommal megfigyelt kontakt dermatitis mellett, - tekintettel a kezelt kórképek jellegére – 10 betegnél tapasztaltunk súlyosabb, gyulladással, gennyedéssel kifehélyesedéssel, egy betegnél, pedig necrosissal járó szövődményeket (2., 3. ábra).

Külön táblázatban ismertetjük a fizikai módszerek okozta bőrgyógyászati mellékhatások számát (IV. táblázat).

Eseteinkben feltűnő volt, hogy a fent említett leggyakoribb, kíméletesebb természetgyógyászati beavatkozásokat - teákat, oldatokat, ecsetelőket, kenőcsöket, krémeket - főleg nőbetegeink, vagy gyermekek esetében azok szülei alkalmazták. A ritkábban előforduló, sokszor drasztikus, fájdalmas, fizikális természetgyógyászati módszerek alkalmazása szinte kizárólag férfiakhoz volt köthető. Ebben



3. ábra

A sós sertézsír alkalmazása után kialakult
oedemas- bullousus contact dermatitis

| | |
|--|----|
| Kézzel történő nyomkodás, masszázs | 57 |
| Forró borogatás, áztatás | 7 |
| Hőszugárzás | 6 |
| Kontakt izzó hőhatás (cigaretta parázs) | 1 |
| Szorító kötés (bandázs) | 1 |
| Kámforos zselé kefével történő bőrbe ütögetése | 1 |
| Összesen | 73 |

4. táblázat

Fizikális módszerek és az általuk okozott bőrgyógyászati
mellékhatások száma



4. ábra

Derékfájás miatt, természetgyógyász által,
erős szőrű kefével a bőrbe ütögetett kámforos zselé után
kialakult folliculitis

csoportban 55 betegnél tapasztaltuk a pyogen bőrelváltozások exacerbatióját. 7 esetben alakult ki I-II. fokú, 1 ízben pedig III. fokú égés. 6 betegnél figyeltük meg huzamosabb ideig maradó retikuláris erythema, 2 ízben vasculitis nodularis, 1 alkalommal, pedig folliculitis kialakulását. Egy analfabéta, idős férfibetegnél az önmaga által alkalmazott szorító kötés autóamputációt idézett elő (4., 5., 6., 7., 8. ábra).

Megbeszélés

A viszonylag hosszú – 15 éves – időszakot felölelő katonaszerkesztés adatokból kiderül, hogy betegek közül a természetgyógyászati eljárásokat alkalmazó személyek



5. ábra

Polyneuropathia miatt alkalmazott forró hársfateás
lábáztatás után kialakult II. fokú égés



6. ábra

Kullancs cigaretta parázzsal történt kiégetése után
keletkezett III. fokú égés

számaránya nem volt túl magas, alig haladta meg az 1%-ot. Ezeknek a betegeknek viszont több mint 3/4-ed részét a természetgyógyászati beavatkozások szövődményei miatt kellett ellátásban részesíteni. A szakterületünk ellátási körzetéhez tartozó 135000 fős populációból minden valószínűség szerint jóval nagyobb a természetgyógyászati –



7.-8. ábra

Ischaemiás fájdalom csillapítása céljából alkalmazott szorító kötések alatt kialakult autoamputáció

népi gyógymódokat alkalmazó személyek száma, de a sikeres természetgyógyászati beavatkozások részarányára, mivel azok nem keresik fel szakellátásunkat, érthetően nincs rátekintésünk. Ezért a fenti számadatokból semmiképpen nem vonhatjuk le azt a következtetést, hogy a természetgyógyászati kezelések jelentős része eredménytelenül végződik, vagy ez az eljárás nagy számban különböző szövődmények, netán az ismertetett, kirívóan súlyos komplikációk kialakulásával fenyeget.

Fontosnak tartjuk viszont megjegyezni, hogy akár a hagyományos orvosi kezelés, akár a természetgyógyászati ellátás megkezdése előtt pontos, korrekt diagnózis felállítására van szükség és csak ehhez adaptálható a megfelelő terápia. Nem hagyható figyelmen kívül az sem, hogy mindezek ellenére a hivatalos európai orvoslás és gyógyszerelés során is előfordulhatnak nem kívánatos mellékhatások, vagy szövődmények. Ezeket viszont időben fel kell ismerni, és ilyenkor a szükséges kezelésmódosításokat, ellenintézkedéseket el kell végezni. Úgy gondoljuk, - és ezt

az esettanulmányok során szerzett tapasztalataink is igazolják – hogy ennek az elvnek a követése a nem kellően képzett természetgyógyásztól, vagy a laikus, „öngyógyító” betegtől nem várható el.

Senkit nem kívánunk lebeszélni vagy eltanácsolni a természetgyógyászati – népi gyógymódok alkalmazásától, mindössze azt tanácsoljuk, hogy az ilyen jellegű kezelések eredménytelensége, vagy az állapot rosszabbra fordulása esetén a beteg időben keresse fel a megfelelő szakterület orvosát.

IRODALOM

1. Rédei D., Szendrei K.: Új gyógyszerek a természetből. Gyógyszerészet. (2005) 49, 770-774.
2. Slicher H.: Fitoterápia a gyermekgyógyászatban. 1, 2, 5. fejezet, Dictum Kiadó Budapest 2003. pp. 14-22., 31-37., 154-290.
3. Rápóti J., Romváry V.: Gyógyító növények. 3. kiadás, Medicina kiadó Budapest 1980. pp. 100-288.
4. Kovács L.: Orvosi szemmel a természetgyógyászatról és a kurzuslásról. Lege Artis Medicinae (1992) 2: Suppl., 21-22.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu