

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE



99. ÉVFOLYAM • 2023. 4. SZÁM

100
éves a
BVSZ



1927

Bőrgyógyászati Klinika



2023



Finsen lámpa 1932



Tanterem 1932



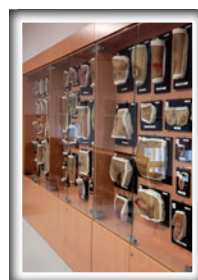
Könyvtár 1932



Kórterem 1932



1932 Moulage gyűjtemény



2023



Kórterem 2023



Lézer készülékek 2023



Tanterem 2023



Könyvtár 2023



100 éves a Debreceni Egyetem
Bőrgyógyászati Klinika
és Bőrgyógyászati Tanszék

A DEBRECENI EGYETEM BŐRGYÓGYÁSZATI KLINIKA ÉS BŐRGYÓGYÁSZATI TANSZÉK KÖZLEMÉNYEI

BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOROLOGY

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke / President of editorial board

Kemény Lajos

Főszerkesztő / Editor – in – chief

Temesvári Erzsébet

Főszerkesztő helyettes / Deputy editor – in – chief

Marschalkó Márta

Szerkesztő / Editor

Pónyai Györgyi

A szerkesztőbizottság tagjai / Editorial board

Baltás Eszter
Bata-Csörgő Zsuzsanna
Battyáni Zita
Csoma Zsanett
Daróczy Judit
Emri Gabriella
Friedman-Cserhalmi Péter
Gaál Magdolna
Gáspár Krisztián
Gyulai Rolland
Hanyecz Anita
Hidvégi Bernadett
Holló Péter
Hunyadi János
Kárpáti Sarolta
Kinyó Ágnes
Lengyel Zsuzsanna
Liszkay Gabriella

Medvecz Márta
Németh István
Oláh Judit
Papp Ildikó
Remenyik Éva
Szabó Éva
Szakonyi József
Szalai Zsuzsanna
Szegedi Andrea
Széll Márta
Szlávicz Eszter
Szolnoky Győző
Tisza Tímea
Tóth Béla
Töröcsik Dániel
Varga Erika
Varjú Gábor
Vasas Lívía
Wikonkál Norbert

Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

1923–1948 Lehner Imre és Egyed Dávid
1948–1950 Rajka Ödön
1951–1965 Venkei Tibor
1966–1967 Nékám Lajos
1967–1979 Fülöp Éva
1980–1989 Török Ibolya és Korossy Sándor
1989–1993 Várkonyi Viktória

Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Szerkesztőségi tanácsadó: Bilicsi Erika

Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:

WellCom Grafikai Stúdió • www.wellcom.hu

ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

TARTALOM
99. évf. 2023. 4. szám

<i>Szegedi Adrea dr.:</i> Ajánló	241
<i>Szegedi Adrea dr.:</i> A Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájának első 100 éve	242
<i>Soltész Lilla dr., Jenei-Kluch Lenke dr., Sawhney Irina dr., Szegedi Andrea dr., Gáspár Krisztián dr.:</i> Allergénspecifikus immunterápia alkalmazásának lehetősége atópiás dermatitisben	250
<i>Palatka Réka dr., Gáspár Krisztián dr., Juhász István dr., Kapitány Anikó dr., Szegedi Andrea dr.:</i> Újdonságok a Hidradenitis Suppurativa betegségben	255
<i>Csehely Csilla dr., Gellén Emese dr., Sawhney Irina dr., Remenyik Éva dr.:</i> Fényvédelem a photodermatosisek kezelésében	263
<i>Eiben Péter dr., Ari Patrícia dr., Erdei Irén dr., Péter Zoltán dr., Szabó Éva dr.:</i> A korszerű sebkezelés lehetőségei	277
<i>Juhász István dr., Szabó Éva dr., Erdei Irén dr., Jenei Kluch Lenke dr., Kiss Hanna dr., Péter Zoltán dr.:</i> Negyvenéves a Debreceni Bőrklinikán működő Égési Osztály	287
<i>Ványai Beatrix dr., Szabó Imre Lőrinc dr., Veres Imre dr., Soltész Lilla dr., Várvolgyi Tünde dr., Emri Gabriella dr.:</i> Lentigo maligna melanoma	293
<i>Kapitány Anikó dr., Nagy Viktória, Rente Ágnes, Dajnoki Zsolt dr., Sajtos László, Gáspár Krisztián dr., Törőcsik Dániel dr., Szegedi Andrea dr.:</i> Az egészséges bőr regionális eltérései	299
<i>Törőcsik Dániel dr., Dull Katalin dr., Fedor-Lénárt Kinga dr., Szegedi Andrea dr., Kovács Dóra dr.:</i> A „faggyú-immunbiológia” betegségsszintű értelmezése	306
<i>Tósaki Ágnes dr., Szabó Erzsébet dr., Szabó Imre Lőrinc dr., Remenyik Éva dr.:</i> Az autofágia jelentősége a bőrbetegségek patomechanizmusában	314
<i>Bálint Ágnes dr.:</i> In memoriam dr. Kardos Edit	323

CONTENTS
Vol. 99. No.4. 2023.

<i>Andrea Szegedi:</i> Recommendation	241
<i>Andrea Szegedi:</i> The first 100 years at the Department of Dermatology, University of Debrecen	242
<i>Lilla Soltész, Lenke Jenei-Kluch, Irina Sawhney, Andrea Szegedi, Krisztián Gáspár:</i> Possibility of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis	250
<i>Réka Palatka, Krisztián Gáspár, István Juhász, Anikó Kapitány, Andrea Szegedi:</i> Update on Hidradenitis Suppurativa	255
<i>Csilla Csehely, Emese Gellén, Irina Sawhney, Éva Remenyik:</i> Sun protection in the treatment of photodermatoses	263
<i>Péter Eiben, Patrícia Ari, Irén Erdei, Zoltán Péter, Éva Szabó:</i> Modern wound management	277
<i>István Juhász, Éva Szabó, Irén Erdei, Lenke Jenei Kluch, Hanna Kiss, Zoltán Péter:</i> Forty years of the burn service at the Department of Dermatology in Debrecen	287
<i>Beatrix Ványai, Imre Lőrinc Szabó, Imre Veres, Lilla Soltész, Tünde Várvolgyi, Gabriella Emri:</i> Lentigo maligna melanoma	293
<i>Anikó Kapitány, Viktória Nagy, Ágnes Rente, Zsolt Dajnoki, László Sajtos, Krisztián Gáspár, Dániel Törőcsik, Andrea Szegedi:</i> Regional differences of the healthy skin	299
<i>Dániel Törőcsik, Katalin Dull, Kinga Fedor-Lénárt, Andrea Szegedi, Dóra Kovács:</i> Sebaceous-immunobiology in disease pathogenesis	306
<i>Ágnes Tósaki, Erzsébet Szabó, Imre Lőrinc Szabó, Éva Remenyik:</i> Autophagy in the pathomechanism of skin diseases	314
<i>Ágnes Bálint:</i> In memoriam Edit Kardos	323

Ajánló

Kedves Kollégák!

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2023. év 4. számát a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika és Bőrgyógyászati Tanszék dolgozói állították össze. Több cél vezetett minket, amikor a folyóirat ezen számának szánt közleményeken gondolkodtunk. Elsőként is szeretnénk volna a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle olvasóinak igényeit kielégíteni olyan összefoglaló, illetve továbbképző jellegű közleményekkel, melyek olvasása az önök tudását és képzettségét tovább emelheti, illetve fenntarthatja. Másodsorban célunk volt, hogy a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájának betegellátási profilját bemutassuk. Emiatt a Kedves Kollégák olvashatnak allergológiai, immunológiai és onkológiai jellegű közleményeket, valamint összefoglalókat a sebgyógyulás, az égés ellátás, illetve a fotodermatológia területéről. A Bőrgyógyászati Klinikán belül működő Bőrgyógyászati Tanszék kutatási területei közül három fő terület bemutatására is törekedtünk ebben a folyóiratszámában, azért, hogy a bőrgyógyászati kutatással foglalkozó kollégák is találjanak számukra hasznos, érdekes közleményeket. Így szeretném figyelmükbe ajánlani a bőrimmunológiával, a faggyú immunbiológiával, illetve az autofágia kutatással kapcsolatos összefoglalóinkat. Végül, de nem utolsó sorban célkitűzésünk volt, hogy beszámoljunk a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika fennállásának 100 éves évfordulója alkalmából a klinika történetének első 100 évéről. Klinikánk 1921-ben jött létre, azonban az elmúlt két esztendő a COVID pandémia miatt nem tette lehetővé ezen esemény kellő ünneplését, így idén 2023-ban készült el egy nagyobb összefoglaló tanulmány a Bőrgyógyászati Klinika 100 évének történetéről és ennek a tanulmánynak egy rövidített formáját a Szemle jelenlegi számában is olvashatóvá tesszük. Ebben a közleményben szeretnénk a klinika és vele párhuzamosan a bőrgyógyászati szakma fejlődésének főbb lépéseit ismertetni és emlékezni kiváló munkatársainkra.

Remélem ez a színes összeállítás, mely reprezentálja a szakma változatos területeit és orvostörténeti érdekességeket is hordoz, felkelti érdeklődésüket és szakmai fejlődésükben is segítséget tud nyújtani.

Dr. Szegedi Andrea

A Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájának első 100 éve

The first 100 years at the Department of Dermatology, University of Debrecen

SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2,3}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹ és Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika²,
ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport³, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikája 2021-ben ünnepelte megalakulásának 100. évfordulóját. A 2021-es esztendő azonban a COVID pandémia miatt nem tette lehetővé számunkra, hogy ezt a jeles évfordulót kellőképpen meg tudjuk ünnepelni. Emiatt a Centenárium tiszteletére rendezett ünnepi ülés 2023 tavaszán került megszervezésre a Debreceni Egyetemen, és erre az alkalomra az Egyetem *Gerundium* (1) című folyóirata számára egy összefoglaló kézirat készült el. Az alábbi közleményben, mely ennek a kéziratnak egy rövidebb formája, szeretném a Bőrgyógyászati Klinika elmúlt 100 évét bemutatni, kiemelve a klinikán végzett betegellátás, oktatás és kutatás fejlődésének fő lépéseit, és emlékezni korábbi munkatársaink és vezetőink munkásságára.

Kulcsszavak:

Bőrgyógyászati Klinika Debrecen

SUMMARY

The Department of Dermatology at the University of Debrecen celebrated its 100th anniversary in 2021. However, the year 2021 did not allow us to celebrate this important anniversary properly due to the COVID pandemic. For this reason, the festive meeting in honor of the Centenary was organized at the University of Debrecen and a summary article was completed and published in the *Gerundium Journal of the University* in the spring of 2023. In the present manuscript, which is a shorter form of the summary article, I report briefly on the past 100 years of the Department of Dermatology, the main developmental steps in patient care, education, and research at our institute, as well as I remember the legacy of our former colleagues and directors.

Key words:

Department of Dermatology Debrecen

A Debreceni Tudományegyetemen az Orvostudományi Kar megalapításával párhuzamosan dinamikus építkezések indultak el az új klinikák épületeinek létrehozása céljából. A Bőrgyógyászati Klinika (akkoriban Bőr- és Nemikórtani Klinika) jelenleg is használt épülete az elsők között került átadásra 1927-ben, azonban a klinika funkcionális megszervezése és működtetése már 1921-ben, az akkori városi kórház területén elkezdődött, így klinikánk története valójában 1921-től indult.

A Bőr- és Nemikórtani Klinika első vezetőjévé 1921-ben *Neuber Ede professzort* (1. ábra) nevezték ki, aki 1938-ig irányította a klinikát. *Neuber professzor* a Budapesti Tudományegyetem Orvostudományi Karán tanult, ahol 1905-ben szerzett orvosi oklevelet. 1907-től 1921-es professzori kinevezéséig a Budapesti Bőr- és Nemikórtani Klinikán *Nékám Lajos professzor* mellett dolgozott. 1921–1927 között Debrecenben aktívan vett részt az új nagyerdei épület terveinek kialakításában és

az építkezések felügyeletében. Az épületet hivatalosan 1927 májusában adták át. Felszerelése a lehetőségekhez mérten kiváló volt, ugyanis *Neuber professzor* tehetséges szervezőként klinikáját ellátta az akkori legmodernebb és az oktatás számára legfontosabb felszerelésekkel. Tudományos munkássága során elsősorban az akkor nagy gondot okozó fertőző betegségekkel, elsősorban gomba és féregfertőzésekkel, valamint nemibetegségekkel foglalkozott. *Neuber professzor* az 1931/32-es tanévben a Debreceni Egyetem rektora is volt, melynek során kiemelt figyelmet fordított a betegségek prevenciójára. Elsőként vezette be az elemi iskolások, majd a középiskolások, végül az egyetemi hallgatók egészségügyi felmérését és elérte az egyetemisták kötelező évenkénti orvosi vizsgálatát. 1932. május 10-én Horthy Miklós kormányzó *Neuber Ede rektort* az Egyetem Központi Épületének megnyitására és egyéb érdemeiért Magyar Érdemkereszttel tüntette ki. 1936–1938 között az orvo-



1. ábra
Professzor Neuber Ede (1882–1946)

si kar dékánja volt, 1937-ben az MTA levelező tagjává választották, 1943-ban lett rendes tag. 1938-ban, *Nékám professzor* halála után, *Neuber Ede* meghívásra Budapestre távozott a Budapesti Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinikájának élére (2).

1938-tól 1940-ig *Preininger* (később *Rávnay*) *Tamas* lett rövid ideig a Bőrgyógyászati Klinika megbízott igazgatója, aki később, 1940-től a Szegedi Egyetem Bőrgyógyászati Klinika igazgatója lett és vezette az intézetet egészen 1963-ig (3). 1940–1944 között *Orsós János Imre* nyilvános rendes tanár, a neves kórbonctani törvényszéki-orvostani professzor, *Orsós Ferenc* öccse vezette a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikát (4). 1944 év végére a Debreceni Egyetem 15 kinevezett professzora közül összesen 4 maradt a városban, ezért átmenetileg néhány hónapig *Sánta Kálmán* ideggyógyász professzor lett a Bőrgyógyászati Klinika megbízott igazgatója. 1945-től *Skutta Árpád* magántanár vette át a klinika irányítását 1949 decemberéig (5). *Skutta professzornak* lehetősége nyílt Párizsban a Szent Lajos Kórház világhírű moulageait tanulmányozni és a moulage készítés technikáját elsajátítani. Ezt felhasználva a Debreceni Bőrgyógyászati Klinikát ma is díszítő több száz darabos gyűjteményt készített, melyeket a Klinika jelenleg is nagy becsben tart (6).

1949 decemberében a klinika igazgatójává *Szodoray Lajost* (2. ábra), a Budapesti Bőrklinika magántanárát nevezték ki. *Szodoray Lajos* pályafutását *Nékám Lajos* vezette Budapesti Bőrgyógyászati Klinikán kezdte, ahol 1928-tól 1950. január 1-ig megszakítás nélkül dolgozott.

Debrecenben 1950 márciusában tartotta tanszékfoglaló előadását „A magyar dermatológia múltja és jövője” címmel. Kinevezését követő 25 éves intézetvezetői működése alatt iskolát teremtett, a Debreceni Bőrgyógyászati Klinikát a hazai dermatológia egyik kiemelkedő központjává tette (7). Nemzetközileg is elismert tudományos, oktató és gyógyító munkát végzett, melyet számos közlemény, tankönyv és kézikönyv is bizonyít. Jelentős átszervezéseket és fejlesztéseket valósított meg, első teendői közé tartozott a korszerű bőrgyógyászati kutatáshoz elengedhetetlen hisztológiai és hisztokémiai laboratórium megszervezése. A Bőrgyógyászati Klinika betegellátó munkáját erősítette azzal, hogy az ágylétszámot a kétszeresére növelte (55-ről 114-re), új gyermek- és venereás osztályt állított fel, valamint nagy hangsúlyt fektetett az égett betegek korszerű kezelésére. Kutatóként elsősorban morfológus volt, ezen túl főként klinikai és experimentális dermatoonkológiával, dermatomikológiával, valamint az akkoriban kötőszöveti betegségeknek nevezett autoimmun kórképekkel foglalkozott. Mint elkötelezett oktató, megszervezte a Magyar Dermatológiai Társulat Tiszántúli Szekcióját (*Sectio Transbiscana*) és a szakorvosok részére havonta tartott betegbemutatókat és szakmai továbbképzéseket. Ezekre meghívta a bőrgyógyászat hazai és külföldi prominens képviselőit is Európából és az USA-ból egyaránt. Számos kiváló tanítványa közül kiemelendő *Simon Miklós*, aki 1965-től professzori és intézetvezetői kinevezést kapott a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájára, melyet 1986-ig vezetett. A Bőrgyógyászati Klinika vezetése mellett számos egyéb kiemelt feladatot látott el az egyetem életében és azon kívül is. 1952–1953-as tanévben a Debreceni Orvostudományi Egyetem dékánja, 1954–1955-ben az egyetem tudományos dékánhelyettese, 1961–1964 között pedig tudományos rektorhelyettese volt. 1974-től, mint professzor emeritus 1980-ig, élete utolsó évéig, tevékenyen, töretlen lelkesedéssel munkálkodott. Emlékét 2011 májusa óta szobor őrzi a Debreceni Egyetem



2. ábra
Professzor Szodoray Lajos
(1904–1980)

szoborparkjában. *Szodoray professzor* munkásságáról egy részletes közleményben számoltunk be a Debreceni Egyetem Gerundium folyóiratában (8) (3. ábra).

1974-ben *Nagy Endre* (4. ábra) professzort nevezték ki tanszékvezető egyetemi tanárrá és a Bőrgyógyászati Klinika igazgatójává, aki egyetemi tanulmányait Debrecenben végezte, 1947-ben szerzett orvosi diplomát. 1947-től a Debreceni Bőrgyógyászati Klinikán dolgozott, először gyakornoki, majd tanársegédi, adjunktusi, 1967-től docensi beosztásban. A 70-es évek második felében az addig működő rendelések mellett autoimmun és allergiás bőrbetegségekkel foglalkozó szakrendelést, orvosi kozmetológiai járóbeteg rendelést hozott létre. 1983-ban korszerű, sebészeti háttérrel, műtői traktussal rendelkező Égés-traumatológiai Osztályt alapított az Egyetem vezetése a régió égett betegeknek ellátására a Bőrgyógyászati Klinikán, melynek szervezésével *Nagy Endre* professzort bízták meg. Az osztály, mely azóta is a Bőrgyógyászati Klinika szerves részeként működik és fejlődik, első vezetője *Tamás András* (1983–1994) adjunktus lett. Később *Juhász István professzor* (1995–2020), jelenleg pedig 2020 májusától *Péter Zoltán* klinikai főorvos a vezetője.

Nagy Endre professzor munkatársai között meg kell említeni feleségét *Vezekényi Klárát*, aki a szövettani laboratóriumot vezette és *Balogh Éva professzor asszonyt*, aki új diagnosztikai eljárásokat vezetett be a gombás



4. ábra
Professzor Nagy Endre
(1923–2014)

szenzibilizáció kutatásában. Ki kell említeni *Horkay Irén professzornő* életpályáját, munkásságát, aki iskolát teremtett a fotodermatológia területén. Évtizedeken át irányította a fotodermatológiai szakrendelést, mely szakrendelés a fotodermatózisban szenvedő betegek gondozását végezte. Új diagnosztikai és terápiás eljárásokat vezetett be. Nevéhez fűződik a 2008-ban megjelent „Klinikai photodermatologia”¹ című tankönyv megírása is. *Horkay professzornő* 1993-ban indította a „Photodermatologia” című graduális alternációt, majd PhD tanfolyamot. 1994-ben megszervezte és azóta is koordinálja a klinikai képzésben a probléma-orientált interdiszciplináris oktatás alternatív kurzust magyar és angol nyelven. Tudományos munkássága a fenti területen szintén kimagasló volt. 1992-től társprofesszor volt, majd 2008-tól jelenleg is emeritus professzorként dolgozik klinikánkon.

Nagy Endre professzor nagy hangsúlyt fektetett a graduális, valamint a posztgraduális oktatásra, célkitűzése volt megismertetni a hallgatókkal, szakorvosjelöltekkel a bőrgyógyászati és venerológiai kórképek diagnosztikáját, modern kezelését, korszerű szemléletét. Kutatómunkája során az autoimmun pathogenezisű bőrbetegségek tanulmányozását tűzte ki célul. 1974 és 1992 között az intézetből 215 közlemény, öt könyvrészlet jelent meg, négy kandidátusi és két MTA doktori disszertáció készült (*Nagy Endre, Horkay Irén*). A korábban megszerzett nemzetközi kapcsolatokat sikerült megtartania, bővítenie. Az évente megrendezett Tiszántúli Szakcsoport üléseken számos neves hazai és külföldi szaktekinély vett részt. Több munkatársa számára biztosított néhány hónapos belföldi és külföldi tanulmányutat, valamint a második szakvizsga megszerzését. 1992-ben nyugdíjba vonult, ezután szaktanácsadóként dolgozott tovább a Bőrgyógyászati Klinikán, 2014-ben 91 éves korában hunyt el (5. ábra) (9).



3. ábra

A DOTE Bőrgyógyászati Klinikájának orvosi kara 1964-ben

¹ Horkay Irén, Klinikai photodermatológia, Medicina Könyvkiadó, Debrecen, 2008.

1992-ben *Hunyadi János* (6. ábra) egyetemi docenst neveztek ki a Debreceni Bőrgyógyászati Klinika élére, aki 1993-ban MTA doktori címet szerzett (1). Tézisének címe: „A keratinociták sejtfelszíni tulajdonságai és a keratinocita tenyésztés gyakorlati alkalmazása”. Ezt követően a Debreceni Egyetemen professzori kinevezést kapott. *Hunyadi János* 1967-ben szerzett általános orvosi diplomát a Szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen. Tanulmányainak befejezését követően a Szegedi Bőrgyógyászati Klinikán dolgozott 1992-ig. A Debreceni Bőrgyógyászati Klinikára történt klinikaigazgatói kinevezését követően dinamikus fejlődésnek indult a klinika. Számos szerkezeti átépítés, felújítás indult el. A 20 ágyas nagykortermek helyén 2–3 ágyas, saját vizesblokkal rendelkező kis kortermek kerültek kialakításra, modern, tágas, jól felszerelt rendelőket hozott létre, valamint a könyvtár új helyre költözött, miközben meg tudta őrizni régi patináját is. Az országban elsőként épült fürdő-fotokemoterápiás kezelő egység, valamint számos új ambulancia is elindult. Vezetése alatt lényegesen javult a klinika műszeres felszereltsége, többek között az Égés-traumatológiai Osztály, a műtő és a szövettani labor gép-műszerfejlesztésére is nagy gondot fordított. Kutatómunkája számos bőrbetegség tanulmányozására terjedt ki (psoriasis, cutan T-sejtes lymphoma, Kaposi sarcoma, gyógyszerérzékenység, ulcus cruris, kozmetológiai kórképek).



6. ábra

Professzor Hunyadi János

Érdeklődése középpontjában a bőr immunrendszerének működése, a hámsejtek immunológiai szerepének vizsgálata, tumorimmunológia (melanoma), a sebgyógyulás mechanizmusa, a sebgyógyulást befolyásoló tényezők, valamint új, őssejt és dendritikus sejt alapú terápiás eljárások klinikai alkalmazásának bevezetése álltak. A tudományos munka terén lényeges előrehaladást jelentett a humán bőr és bőrtumorok in vivo vizsgálatára alkalmas SCID egérmodell létrehozása (*Juhász István* szervezésében). A klinikai laboratóriumban a gyógyszerallergiák diagnosztikájának elősegítésére került bevezetésre a limfoblaszt transzformációs teszt (LTT) (*Szabó Imre* közreműködésével). A korábban alkalmazott szisztémás PUVA kezelés mellett a lokális fotokemoterápia, az úgynevezett fürdő PUVA kezelés került bevezetésre (*Szegedi Andrea* közreműködésével).

Klinikaigazgatói pályafutása alatt a Bőrgyógyászati Klinika szervezésében számos konferencia került megrendezésre, nevéhez fűződik az első Kozmetológia Kongresszus megszervezése, amelyet azóta is a Magyar Dermatológiai Társulat rendez az egyetemi klinikákkal közösen. Tevékeny közreműködése eredményeként a Magyar Dermatológiai Társulatot 2004-ben felvették az UEMS „Bőrgyógyászat és nemibetegségek” szekciójába. 1993-ban irányításával alakult meg a Bőrgyógyászati Klinikán a Szodoray Alapítvány, a bőrgyógyászok posztgraduális képzésének segítésére. *Hunyadi professzor úr* a klinika vezetését 2007-ig végezte, 2013-ban professzor emeritus címet kapott, jelenleg is tevékenyen dolgozik és részt vesz a klinika életében (9) (7. ábra).

2007-ben *Remenyik Éva* (8. ábra) egyetemi docenst neveztek ki a Debreceni Bőrgyógyászati Klinika élére. 1980-ban a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát. Tanulmányai befejeztével a Debreceni Bőrgyógyászati Klinika munkatársa lett (1). 2008-ban védte meg MTA doktori tézisé, melynek címe: „DNS károsodás és mutációk szerepe bőrgyógyászati betegségek patomechanizmusában”, 2009-től az MTA doktora, 2008. szeptember 1-jétől egyetemi tanári kinevezést kapott. *Remenyik Éva professzornő* kutató-



5. ábra

A DOTE Bőrgyógyászati Klinikájának orvosi kara 1984-ben

munkáját nem csupán a genetika területén folytatta, kezdetben az allergológia és immunológia területén végzett kutatásokat, emellett foglalkozott a retinoidok hatásmechanizmusával, a Kaposi szarkóma vírus-etiológiai kérdéseivel, majd bekapcsolódott a fotodermatológiai munkacsoport genetikai és molekuláris biológiai vizsgálataiba. Számos sikeres pályázat vezetője és közreműködője volt és jelenleg is aktívan vesz részt ezekben (OTKA, NKFIH, GINOP, EFOP).

2007-ben, klinikaigazgatói kinevezését követően az egészségügyi reformnak köszönhetően a Bőrgyógyászati Klinikán az aktív ágyak száma 105-ről 69-re csökkent, ugyanakkor az ellátott aktív fekvő esetek száma változatlanul évente 3500–4000 között volt. A kórterem korszerűsítése tovább folytatódott ezekben az években is, számos kórterem saját vizesblokkal ellátottá vált. A 40 ágyas bőrgyógyászati részleg mellett a korábban létrehozott 25 általános és 4 intenzív ágyas Égés-traumatológiai Osztály továbbra is sikeresen működött, az országban egyedülálló jelentős sebészeti beavatkozások lehetőségével, műtői háttérrel. Ezt az osztályt jelentős TIO-pályázati támogatással és az Orvos- és Egészségtudományi Centrum segítségével teljes körűen sikerült felújítani és egy országos centrummá fejleszteni, mely több mint 3 millió lakos égéssérültjeinek ellátásáért felelős jelenleg is. Itt kell kiemelni *Juhász István profesz-*



8. ábra
Professzor Remenyik Éva

szor munkásságát, aki 25 évig az Égés-traumatológiai és Bőrsébzési Osztály vezetőjeként gyakran heroikus küzdelmet folytatott a súlyos égési sérültek műtéti ellátásában. Erőfeszítései révén, a technológiai fejlesztések bevezetésével a betegek túlélési és gyógyulási esélyei javultak. Elsőként került bevezetésre a negatív nyomású sebkezelés, a homokágy használata, bőrhelyettesítő, irhapoló készítmények alkalmazása. Kiemelt szerepet játszott az osztály teljes körű infrastrukturális és műszeres rekonstrukciójának operatív szervezésében 2010-ben a TIO-pályázat során. Kutatómunkája elsősorban a sebgyógyulás és onko-dermatológia területére fókuszált, jelenleg is Klinikánk aktív tagja.

Ezekben az években a *Hunyadi professzor* és *Szege-di Andrea* által korábban indított psoriasis szakrendelés országos centrummá fejlődött és biológiai terápiás centrum minősítést nyert. Ugyancsak országos dermato-onkológiai célzott és biológiai terápiás centrummá vált a kezdetben *Bégány Ágnes tanárnő* által indított, majd *Emri Gabriella tanárnő* által fejlesztett melanoma rendelés. A Klinikán 15 szakambulancia volt elérhető a betegek számára, heti 248 szakorvosi órával, évi járóbeteg forgalom 60–65 ezer főre emelkedett. *Remenyik professzornő* és *Szabó Éva tanárnő* közös erőfeszítéseinek eredményeként jelentősen fejlődött a flebológiai ellátás a klinikán, nyirokmasszázs kezelés lett elérhető a betegek számára. Ugyancsak *Remenyik professzornő* szervezte meg az Orvos- és Egészségtudományi Centrum anyagi támogatásával, hogy a klinikán esztétikai rendelés lett elérhető a betegek számára számos lézerkészülék beszerzése után.

Az oktatásban nagy hangsúlyt fektetett a legkorszerűbb elméleti ismeretek és a gyakorlati tudás átadására mind a graduális, mind a posztgraduális képzés terén. A posztgraduális képzés keretén belül heti referátumok, havi rezidensi konzultáció, valamint a hazai és nemzetközi konferenciákon való aktív szereplés fontos szerepet kapott. Kezdeményezésére indult az azóta is évente megrendezett regionális bőrgyógyászati Kapcsolat Napi rendezvény, melynek célja a régióban dolgozó bőrgyó-



7. ábra
A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikájának orvosi kara
2002-ben

gyászok és a klinika dolgozói közötti szakmai együttműködés fenntartása és a baráti kapcsolatok ápolása. Hasonló céllal a régióban dolgozó allergológusok és klinikai immunológusok számára is ezekben az években indult a Regionális Allergológiai Ülés rendezvény *Szegedi Andrea* szervezésében, melyet szintén minden évben megszervez azóta is a Bőrgyógyászati Klinika. Kiemelt figyelmet fordított az esztétikai posztgraduális képzésre a bőrgyógyászati szakterületen belül. Ehhez kapcsolódóan számos alkalommal vállalta az országos Kosmetológiai Kongresszusok szervezését a klinika munkatársaival, legfőképpen Juhász István professzor és *Szabó Éva tanárnő* segítségével. 2011–2013 között az MDT elnöke volt (9) (9. ábra).

2021. január 1-jétől a Bőrgyógyászati Klinika és Tanszék igazgatói posztját e sorok írója, *Szegedi Andrea* (10. ábra) egyetemi tanár töltötte be. A 2021–2023 közötti rövid két éves időszakra beszámolván egyik meghatározó eseményként a COVID pandémiát kell említenem, melynek során kiemelendő, hogy klinikánk valamennyi munkatársa aktívan vett részt a COVID betegek ellátásában. Az Égés-traumatológiai Osztály az első napoktól primer ellátó helyként fogadta a COVID égett betegeket, a Bőrgyógyászati Osztály és szakrendelők szakdolgozói és orvosai pedig valamennyien vagy COVID bőrgyógyászati osztályokon, vagy intermedier osztályon vagy ol-tóhelyen dolgoztak hosszabb rövidebb ideig (11. ábra).

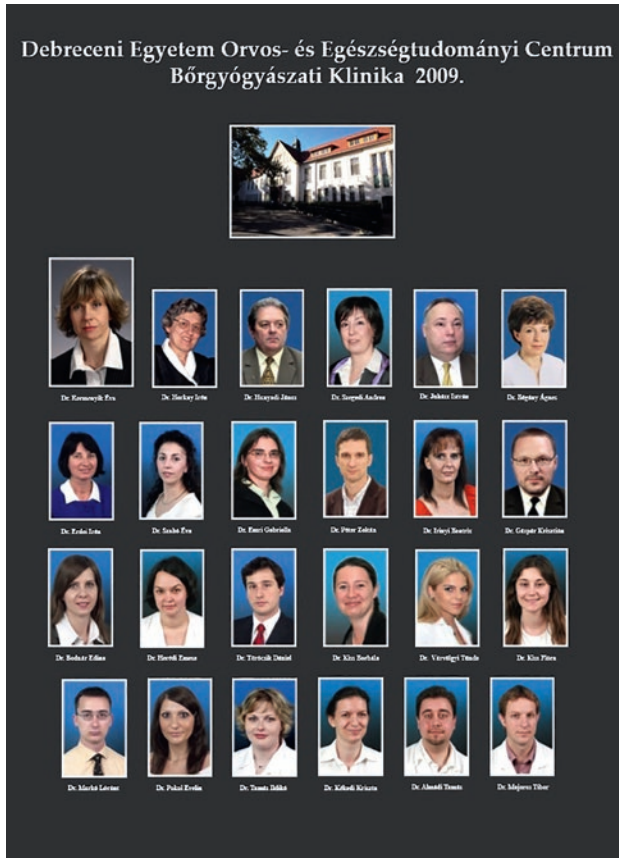


10. ábra

Professzor Szegedi Andrea

A COVID időszak után klinikánkon mindenki nagy örömmel fordult újból a bőrgyógyászati és az égett betegek ellátása felé. Új szakrendelések bevezetése valósult meg (hidradenitis suppurativa, gyermekbőrgyógyászat), valamint megtörtént a Bőr- és Nemibeteg gondozó integrálása. A Bőrgyógyászati Klinika jelenlegi betegellátási szerkezetét a 12. ábra jelzi.

A graduális képzés terén új magyar, majd később angol típusú jegyzet készítését indítottuk el és dékáni tá-



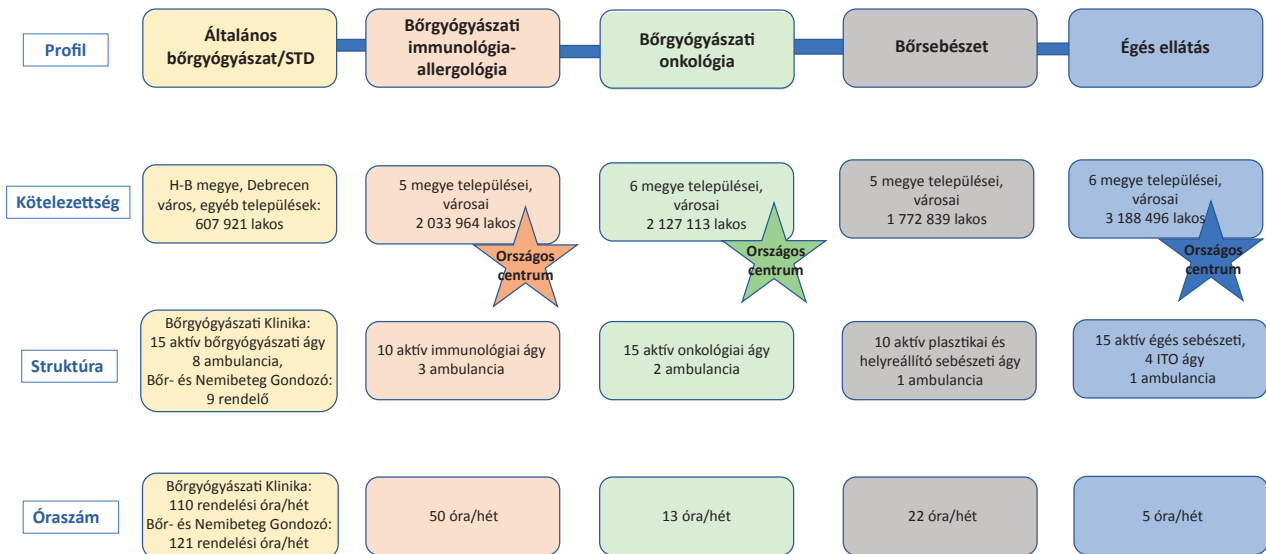
9. ábra

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinika orvosi kara 2009-ben



11. ábra

A DE KK Bőrgyógyászati Klinika orvosai 2023-ban



12. ábra

A Bőrgyógyászati Klinika szerkezete betegellátási feladatok terén 2023-ban

mogatással a tanterem teljes körű felújítása megtörtént. A posztgraduális képzésben részt vettünk az országos új bőrgyógyászati szakképzési rendszer kialakításában és jelenleg ennek bevezetése zajlik. A kutatásban nagy sikerként tudjuk elkönyvelni, hogy az MTA Kiváló Kutatóhely címét megszereztük (13. ábra), az Eötvös Loránd Kutatási Hálózat (ELKH) pedig Allergológiai kutató-

csoportot létesített intézetünkben benyújtott pályázatunk alapján (14. ábra). Jelenleg 4 kutatási területen működik kutatócsoport a klinikán, allergológia-bőr immunológia, onko-fotodermatológia, sebgyógyulás és faggyú immunbiológia területeken. Ez utóbbi csoport vezetője *Törőcsik Dániel* egyetemi docens Bolyai-plakett kitüntetést nyert az elmúlt évben. Klinikánk megbecsültségét jelzi, hogy egyetemi és országos feladatokra is megbízást kaptam, 2017-ben Szak- és továbbképzési dékánhelyettesi kinevezést nyertem, 2018-tól vezetem a Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskolát, valamint 2020-tól az Egészségügyi Szakmai Kollégium Bőr- és nemibetegségek Szakmai Tagozatának elnöki tisztségét látom el. A klinika nemzetközi elismertségét bizonyítja, hogy a bőrgyógyászati szakma két nagy európai szervezetének (European Academy of Dermatology and Venereology, European Society for Dermatological Research) is vezetőségi tagjává választottak és képviselhettem, illetve jelenleg is képviselem Magyarországot.

A Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájának fejlődése jól szemlélteti a bőrgyógyászati szakma rohamos fejlődését is az elmúlt 100 év alatt. A bőrgyógyá-



13. ábra
MTA Kiváló Kutatóhely



14. ábra
ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport

szatban 100 évvel ezelőtt a legnagyobb kihívást a fertőző betegségek kezelése jelentette, majd ezt követően a nem fertőző jellegű gyulladáso és daganatos betegségek megismerése felé terelődött a figyelem. Ennek a megismerési folyamatnak az első lépéseit kezdetben a morfológia módszerei segítették a szövettani technikák alkalmazásával, majd következtek a funkcionális felismerés lépései az immunológia, a biokémia, az élettan és a genetika segítségével. Ezekre épülve új, egyre specifikusabb és hatékonyabb terápiák fejlődtek ki. A szakma fejlődésének fenti lépései a klinika életében is kirajzódnak. A klinika életében a fertőző betegségek leküzdése elsősorban *Neuber, Orsós és Rávnay* professzorok nevéhez kötődtek, a hisztológiai kutatások időszaka *Szodoray Lajos* és *Nagy Endre* professzorok nevével fémjelezhetők. *Hunyadi professzor* úr friss szemléletmódja tükrözte a funkcionális gondolkodás megjelenését a morfológiai szemlélet után. Fontos lett az immunológiai és biokémiai tudás, és a kutatások terén olyan új eredmények születtek, melyek a kimagasló hatékonyságú biológiai terápiák és célzott terápiák fejlesztésének alapjai lettek. *Remenyik professzornő* igazgatása alatt a genetikai fejlődés robbanásszerű dinamikája látszott és az új terápiák a mindennapi betegellátásban elérhetőek lettek, bár csak a betegek szűkebb köre számára. A jelenlegi időszak és a jövő pedig remélhetően arról szól, és fog szólni, hogy ezek a kezelések már nemcsak centrumhoz kötöttek, hanem egyre nagyobb számban és egyre több bőrgyógyász által alkalmazva elérhetőek lesznek minden beteg részére. Büszkeséggel és örömmel

tölt el, hogy ennek a fejlődésnek és a fenti eseményeknek kezdetben részese, jelenleg irányítója és talán alakítója is lehetek.

IRODALOM

1. *Szegedi Andrea*: 100 éves a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikája, Gerundium (2023), (kiadás alatt)
2. *Mudrák József*: Neuber Ede bőrgyógyász professzor, a Debreceni m. kir. Tisza István Tudományegyetem 1931/32. évi Rector Magnificusa, Gerundium (2017) 3/2, 23–33.
3. *Kenyeres Ágnes*: Magyar Életrajzi Lexikon 1000–1990, Akadémiai Kiadó, Budapest, (1967)
4. *Mudrák József*: Bátyja árnyékában? – Orsós János Imre (1989–1960) kinevezése a Debreceni Bőrgyógyászati Tanszék élére 1940-ben, Orvosi Hetilap (2013) 42, 1684–1685.
5. *Bot György*: A Debreceni Orvostudományi Egyetem története és professzorainak életrajza 1918–1988, Debrecen, (1990) 267.
6. *Keresztessy Tünde, Remenyik Éva*: A dermatológiai moulage története, Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 87. évf. 2. 43–47.
7. *Simon Miklós*: Dr. Szodoray Lajos (1904–1980). A debreceni orvosképzés nagy alakjai 15. füzet, Debreceni Orvostudományi Egyetem (1998) 5–67.
8. *Szegedi Andrea*: Szodoray Lajos bőrgyógyász professzor, a Debreceni Orvostudományi Egyetem dékánja 1952–1953, Gerundium (2023) 14 (1–2), 3–22. Digitális változat: <https://doi.org/10.29116/gerundium/2023/1-2/2>
9. *Oláh Éva*: 100 éves a Debreceni Egyetem – Az Általános Orvostudományi Kar története, Debrecen (2012) 108–113.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.05.

Allergén specifikus immunterápia alkalmazásának lehetősége atópiás dermatitisben

Possibility of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis

SOLTÉSZ LILLA DR.^{1,2}, JENEI-KLUCH LENKE DR.^{1,3}, SAWHNEY IRINA DR.^{1,2}

SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2,4}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2,4}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely¹, Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola², Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék³, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport⁴, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus, heterogén klinikai tünetekkel megjelenő, hátterében komplex patomechanizmust mutató, gyulladós bőrbetegség. Élethosszig tartó kezelést igényel, melyben egyre bővülő terápiás lehetőségek nyújthatnak segítséget. Az allergén specifikus immunterápia (AIT) jól meghatározott allergológiai kórképekben oki terápiaként alkalmazható kezelés. Jelen közlemény célja az AIT bemutatása, és az AD-ben való alkalmazás lehetőségének áttekintése.

Kulcsszavak:

**allergén specifikus immunterápia –
atópiás dermatitis – deszenzitizáció –
EuroGuiDerm – oki terápia**

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin disease with heterogeneous clinical manifestations and complex pathomechanism. The disease requires lifelong management BY expanding range of therapeutic options. Allergen-specific immunotherapy (AIT) can be used as a disease-modifying treatment in well-defined allergic disorders. The aim of this article is to introduce AIT to readers and to review its potential application in AD.

Key words:

**allergen specific immunotherapy –
atopic dermatitis – desensitisation –
disease-modifying therapy – EuroGuiderm**

Rövidítések:

AD – atópiás dermatitis
AIT – allergén specifikus immunterápia
APT – atopy patch teszt
CD – differenciációs cluster
CTLA – citotoxikus T-lymphocya antigén
PD – programozott sejthalál fehérje
DC – dendritikus sejt
FLG – filaggrin
HDM – háziporatká
Ig – immunglobulin
IL – interleukin
SCIT – subcután immunterápia
SLIT – sublingvális immunterápia
SPT – prick teszt
TCS – helyi kortikoszteroid
TCI – helyi kalcineurin inhibitor
TEWL -transzpidermális vízvesztés
Th – T helper
Treg – regulatórikus T-sejtek
UV – ultraibolya

Az atópiás dermatitis (AD) igen gyakori, gyulladós, nem fertőző bőrbetegség, melyet intenzív viszketés, száraz bőr és visszatérő gyulladós plakkok megjelenése jellemz, de a klinikai fenotípus kortól, súlyosságtól és etnikumtól függően változhat. Terápiájában a permeabilitási barriert helyreállító kezelések mellett gyulladáscsökkentőket alkalmazhatunk, utóbbiakat a kiterjedéstől függően lokális, vagy szisztémás kezelés formájában. A kórképben gyakori társbetegségek lehetnek az ételallergia, az allergiás asztma és az allergiás rhinoconjunctivitis, melyek közös jellemzője a környezeti allergénekre adott immunglobulin E (IgE) típusú hiperszenzitivitási reakció. Utóbbi betegségek egyes formáiban oki terápiaként alkalmazható az allergén specifikus immunterápia (AIT), bár ezen terápiás modalitásnak az AD nem képezi közvetlen indikációját. Jelen rövid tanulmány az AD kialakulásának hátterében a gyulladós folyamatok megváltoztatására ható AIT alkalmazásának lehetőségét tekinti át.

AD pathomechanizmusa

Multifaktoriális eredetű kórkép, melyben genetikai és környezeti faktorok által befolyásolt bőrbarrier károsodások és immunológiai tényezők változásai játszák a fő szerepet. Az epidermis egyik kulcsfontosságú struktúrfehérjeje a filaggrin (FLG), melynek génjében bekövetkező mutáció(k) (ezek az AD betegek akár felében is előfordulhatnak) az egyik legerősebb prediszponáló tényező (1). A tünetek kialakulásának kezdeti lépése a bőr fizikokémiai barrierjének sérülése, mely egy preklinikai, tünetmentes fázis után az innate immunrendszer aktivációjához vezet, amit rapidan követ az adaptív immunrendszer válaszáának felerősödése. A T helper 2 (Th2) sejtek fokozott megjelenését a környezeti allergénekkal szembeni IgE szenzitizáció kíséri, majd az adaptív immunitás további elemeinek megjelenésével a Th1, Th17 és Th22 sejtek is bekapcsolódnak a gyulladásos folyamatba (2). Ismert klinikai tapasztalat, hogy az AD-ben szenvedő betegek bőrtüneteit az irritáló anyagok, mikrobák mellett az aeroallergén expozíció (háziporatka, állati epithel, pollen) is fokozhatja. Ezen allergének patomechanizmusban betöltött pontos szerepe még feltárára vár, ugyanakkor tudjuk, hogy a pollenek bőrrel való érintkezés vagy belélegzés útján is hozzájárulhatnak a tünetek fellángolásához, míg a háziporatka (HDM) egyes allergénjei enzimatis aktivitással rendelkező vegyületek, melyek a bőr permeabilitási barrierjét is képesek roncsonlani, valamint az innate immunsejteket direkt módon aktiválni (3).

Az AD terápiás lehetőségei

Az AD kezelésének legújabb szakmai irányelveit a 2022-ben megjelent európai guideline (EuroGuiDerm) foglalja össze (4, 5), melynek magyar nyelvű változata módszertani kézikönyv formájában elérhető.

A betegség patomechanizmusából adódóan a kórkép bármely formájában a kezelés alapját az emolliens bázisterápia jelenti, melyet a súlyosság mértékétől függetlenül folyamatosan kell alkalmazni. Emellett a helyi terápiák közé tartoznak a lokális gyulladáscsökkentő externák, a helyi kortikoszteroidok (TCS), a helyi kalcineurin inhibitorok (TCI), valamint egy foszfodiészteráz-4 inhibitor (crisabolol), amely bár már engedélyezett az Európai Unióban jelenleg még nincsen forgalomban hazánkban. A TCS és TCI biztonsággal alkalmazhatók napi rendszerességgel az AD akut fellángolása esetén, valamint proaktív kezelés részeként (heti kétszer használva) csökkentik a relapszus gyakoriságát és javítják a betegség kontrollját.

Az AD közepes és súlyos formáiban fototerápiás lehetőségek közül elsősorban a keskeny hullámsávú UVB és közepes dózisu UVA1 kezelés jöhet szóba, bár ezek jelentősége az újabb terápiás módszerek megjelenésével az elmúlt években háttérbe szorult. A hagyományos szisztémás gyógyszerek közül, a jelenlegi terápiás irányelvek a betegségben törzskönyvezett szisztémás kortikoszteroid és ciklosporin A mellett az off-label alkalmazható methotrexát és az azathioprin alkalmazhatóságát említik (4, 5).

A hagyományos gyógyszerek után ma már AD-ben is egyre több új készítmény (pl. biológiai terápia, és kis molekulák) alkalmazására van lehetőség. Elsőként a dupilumab (IL-4R α elleni antitest) került jóváhagyásra, amely Magyarországon súlyos AD-ben féléves kortól és közepes súlyos formában 12 éves kortól rendelhető a biológiai centrumokban. A tralokinumab (anti-IL-13 kezelés) szintén törzskönyvezett AD indikációjában az Európai Unióban (12 éves kortól, közepes súlyos-súlyos AD-ben), de hazánkban nem elérhető. A kis molekulájú Janus-Kináz inhibitorok közül a nálunk is elérhető baricitinib (felnőtteken) és upadacitinib (12 éves kortól) mellett a már törzskönyvezett, de még nem elérhető abrocitinib (csak felnőtt indikációban) is jó hatékonysággal és biztonságosan alkalmazhatók az AD terápiájában (4, 5).

A közelmúltban zajlott jelentős új lehetőségek megjelenése ellenére a terápiás fegyvertár esetenként továbbra is korlátozott és egyes betegek kezelése még ma is kihívást jelenthet. Ugyanakkor jelenleg is számos készítmény vár befogadásra, illetve tart a klinikai vizsgálatok különböző fázisaiban (6).

Allergén specifikus immunterápia

Az AIT egy deszenzitizációs kezelés, amely a kórkép háttérben álló okot (az allergénnel való találkozáskor kialakuló allergiás immunválaszt) változtatja meg, azaz valódi oki terápiát jelenthet a különböző atópiás kórképekben. A kezelés során a cél a bejutatott allergének lassú növelésével a gyulladásos immunválasz megváltoztatása és az alkalmazott allergénnel szembeni immuntolerancia kialakítása. Az AIT jelenlegi terápiás indikációi az allergiás rhinitis, asthma, méh/darázs méreg allergia, valamint az IgE mediált ételallergia egyes, jól meghatározott állapotai.

Alkalmazható sublingualis, orális és subcután úton valamint már transzdermális, és intralymphaticus formáival is próbálkoznak. Leggyakoribb ezek közül ma még a subcután (SCIT) és sublingualis (SLIT) formái, melyek egyaránt hatékony és biztonságos kezelésnek bizonyultak (4, 5).

Az AIT során egy standard dózisu, tisztított allergénkivonatot használunk. Az allergént emelkedő adagban juttatjuk be a beteg szervezetébe egy fenntartó dózisu eléréséig, majd ezt követően ezen a dózison folytatódik a kezelés. Alkalmazása az indikáció függvényében legalább 3 évig javasolt, de minél tovább tart a kezelés, annál hatékonyabb lehet (2).

Az AIT hatásmechanizmusa összetett, melynek megértését az 1. ábra segíti (7, 8). Eddigi ismereteink alapján gátló hatást fejt ki az immunreakció korai és késői szakaszában egyaránt és befolyásolja mind a humorális, mind a celluláris immunrendszer működését. Már a kezelés kezdetétől fogva csökken a veleszületett immunrendszer sejtjeinek, az eosinophil, a basophil és a hízósejtek aktivitása, valamint a gyulladásos mediátorok termelődése és felszabadulása.

Az allergén specifikus IgE szintje a terápia kezdetén enyhén emelkedhet azonban a hosszú távú kezelés folyamán ezen antitestek szintje döntően fokozatos csökkenést

mutat. Növekedést mutat azonban az allergén specifikus antitestek (elsősorban IgG4) szintje, melyek direkt módon képesek gátolni az immunsejtek IgE mediált aktivációját (9).

Az AIT hatásmechanizmusának meghatározó része a perifériás T-sejt tolerancia indukálása (1. ábra). A regulatórikus T-sejtek (Treg) (CD4+, CD25-, FOXP3+) valamint az általuk termelt citokinek fontos szerepet játszanak az allergénspecifikus immunfolyamatok szabályozásában és a perifériás tolerancia kiváltásában. Ezt bizonyítja az atópiás betegekben gyakran megfigyelhető Treg sejt diszfunkció is. A Treg sejtek IL-10, IL-35, transforming growth factor- β termelése révén többek között gátolják az eosinophilek, basophilek, hízósejtek, a gyulladásos dendritikus sejtek és effektor Th sejtek (Th1, Th2, Th17) érését és aktivitását, elnyomják az allergénspecifikus IgE működését, valamint indukálják az IgG2 és IgG4, IgA és IgD típusú antitestek termelődését. Ma már tudjuk, hogy ezen citokinek termelésében a Treg sejtek mellett regulatórikus B-sejteknek, innate regulatórikus limphoid sejteknek és tolerogén dendritikus sejteknek (DC) is kiemelt szerepe van (7, 9). Továbbá a Treg sejtek és tolerogén DC-k olyan szupresszor molekulákat is expresszálnak, mint a CTLA-4 és a PD-1, amelyek szintén hozzájárulnak az immuntolerancia kiváltásához (7, 8).

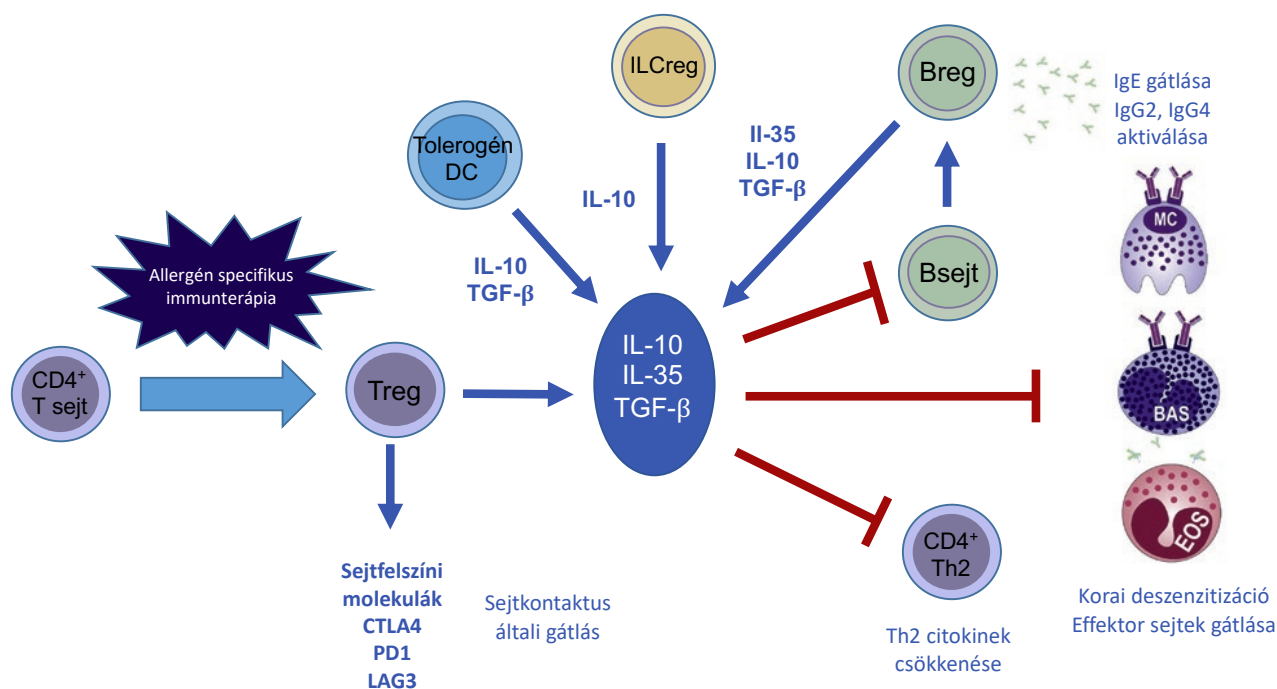
Összességében tehát a megváltozott allergénspecifikus T- és B-sejt válaszok, a csökkent IgE-szint, a megnövekedett IgG2 és IgG4 termelés, valamint a hízósejtek, eosinophilek, basophilek aktiválási küszöbének csökkenése a sikeres AIT fő eredménye.

AIT atópiás dermatitisben

Az allergénnel szembeni tolerancia kialakulása az immunrendszer alapvető sajátossága, elvesztése allergiás megbetegedésekhez vezethet. Az ADs bőrre jellemző Th2/Th22 sejtek által meghatározott immunmillió kedvező környezetet teremt az 1-es típusú allergiás szenzitizáció kialakulásának (10). A különböző aeroallergének (házipor atka, állati epithel, pollen) általi expozíció a szenzitizált atópiás betegek bőrtüneteinek fellángolásához vezethet. A környezeti allergének jelenléte miatt az európai guideline is javasolja a rendszeres, megfelelő időben történő szellőztetés, a különböző beltéri szűrőrendszerek és a rendszeres takarítás alkalmazásának lehetőségeit, mely módszerek számos esetben segíthetnek is az allergén expozíciók csökkentésében, de a tünetek kialakulásában klinikailag is releváns allergének teljes elkerülése nem lehetséges (4, 5).

Felmerült az AIT alkalmazása is AD-ben. Az immunterápia alkalmazása rövidtávon a tünetek javulását hozhatja, hosszabb távon pedig a betegség lefolyásának megváltoztatásával a súlyosabb betegség kialakulását képes megakadályozni. Továbbá preventív hatással rendelkezik egyrészt új allergének okozta szenzitizációk kialakulására nézve, valamint az AD mellett megjelenő új atópiás betegségek (pl. allergiás rhinitis, asthma) megjelenése tekintetében is (11).

A HDM az egyik legjelentősebb, az AD pathogenezisében is szerepet játszó allergén, így az irodalomban a házipor atka immunterápia hatását tanulmányozták leggyakrab-



1. ábra

Az allergén specifikus immunterápia hatására kialakuló tolerancia mechanizmusának sematikus magyarázata (7, 8). (rövidítések: CTLA-4-citotoxikus T-lymphocya antigén-4, DC-dendritikus sejt, ILCreg-innate regulatórikus limphoid sejt, LAG3-Lymphocya aktivációs gén 3, MC-hízósejt, PD-1-programozott sejthalál fehérje 1, IL-interleukin, TGF-B-transforming growth factor beta, Th-T helper, Treg-regulatórikus T-sejtek)

ban. A vizsgálatok többsége a HDM AIT előnyeit mutatta AD-ben, de a tanulmányok heterogén felépítése miatt nehézséget okoz az összehasonlítása és így nem lehet egyértelmű ajánlást megfogalmazni a kezelés mellett (4, 5).

Klinikánk munkacsoportjának 2021-ben megjelent közleményében elsőként vizsgáltuk, hogy az immunterápia hogyan befolyásolja az ADs betegek klinikai tüneteit mellett egyidejűleg a bőr barrierfunkcióját, a szérum immunológiai paramétereit, a bőr immunmillióját valamint az allergiás szenzitizációt (10). Enyhe-középsúlyos HDM monoszennitizált AD-s betegeket vizsgáltunk (n=14), akik egyidejűleg allergiás rhinitisben is szenvedtek. A HDM szenzitizációt atopy patch teszt (APT) és prick teszt (SPT) segítségével igazoltuk. A vizsgálat elején 2 betegcsoportot hoztunk létre, annak fényében, hogy részesültek-e AIT kezelésben, vagy sem (terápiás és kontroll csoport). A 6 hónapos immunterápia során minden beteg helyi emolliens kezelést kapott, továbbá a terápiás csoport tagjai SLIT-ben is részesültek. A terápiát megelőzően elvégzett immunológiai vizsgálatokat és bőrteszteket (APT, SPT) 6 hónap elteltével, a SLIT végén megismételtük, illetve egyes betegek esetén az APT területéről bőrbioptizás mintát vettünk, melynek immunhisztokémiai analízisét is elvégeztük. Eredményeink alapján 6 hónap elteltével az adjuváns AIT-t alkalmazó csoportban a klinikai paraméterek és tünetek szignifikáns javulást mutattak. Továbbá a bőrbarrier funkciójának szignifikáns javulását is tapasztaltuk ebben a csoportban, amit a transepidermális vízvesztés (TEWL- Transepidermal water loss) értékének szignifikáns csökkenése és az AIT utáni APT-ből végzett bőrbioptizás mintákban látott FLG expressziójának szignifikáns növekedése is alátámasztott. Ellentétben az immunterápiában nem részesülő csoporttal, ahol az APT fél év elteltével is pozitív maradt, a másik csoportban az AIT hatására az APT klinikailag negatívvá vált, mely az allergiás szenzitizáció megszűnésére utalhat. Ugyanakkor a szövettani vizsgálat a negatívvá vált APT területéből származó bőrbioptizás anyagok elemzése során kimutatta, hogy az infiltráció nem szanálódott teljesen, hanem a subklinikai gyulladással jellemezhető non-lézionális AD bőrmintákkal mutatott hasonlóságot. Vizsgálatunk során a bőrminták és a szérum IgE szintjében vagy a SPT reaktivitásában nem figyeltünk meg változást és különbséget sem a két terápiás csoport között. Eredményeink bizonyították, hogy az AIT szignifikánsan javította az ADs betegek klinikai tüneteit, mind a szénanátha, mind az AD tekintetében, továbbá igazoltuk, hogy az adjuváns AIT a bőrbarrier funkciójának javulásához és a szenzitizáció jelentős csökkenéséhez vezethet HDM szenzitizált ADs betegekben. Ez alapján elmondható, hogy az AIT sikeres adjuváns kezelés lehet megfelelően kiválasztott ADs betegek számára. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy inkább az APT és kevésbé a SPT alkalmas az AIT hatására megváltozott szenzitizáció követésére (10).

Yepes-Nunez és munkatársai 2022-ben megjelent cikke, ahol 23 randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit tekintették át, azt mutatta, hogy az AIT mérsékelten javította az AD tüneteinek súlyosságát és az életminőségre gyakorolt hatását. Az előnyök hasonlóak voltak a SCIT

és a SLIT esetében, a gyermekek és a felnőttek körében, valamint az AD különböző súlyossági fokainál. Továbbá eredményeik alapján az AIT terhességben is jó hatékonysággal, biztonságosan alkalmazható (3). Egy 2023. januári közlemény egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban értékelte a SCIT terápia hatékonyságát 12 hónap után HDM monoszennitizált felnőtt betegeken. Az AIT csoportban szignifikáns javulást figyeltek meg a klinikai tüneteiben és a betegek életminőségében is úgy, hogy az immunterápia legjobb hatását nemcsak az enyhe-közepesen súlyos AD-ben szenvedő betegeknél, hanem a legtöbb súlyos ADs beteg esetén is leírták (12). A legfrissebb irodalmi adatok szerint az immunterápia dupilumabbal való kombinációja kapcsán írtak le sikeres esettanulmányokat (13).

Mindezen eredmények alapján az EuroGuiDerm legfrissebb irányelve azt javasolja, hogy az AIT alkalmazását egyedileg kell megfontolni AD-ben szenvedő, tüneti terápiára nem teljes mértékben reagáló aeroallergénekre szenzitizált betegeknél „ahol a kiváltó allergénnel szembeni expozíciót követően klinikai exacerbáció lépett fel, vagy a releváns APT pozitív eredményt adott” (4, 5).

Megbeszélés

Az AD komplex hátterének egyre pontosabb megismerésével egyre több terápiás eszköz áll rendelkezésünkre, azonban az összetett patomechanizmus, gyakran többirányú terápiás megközelítést tesz szükségessé. Az AIT gyulladáscsökkentő, immunmoduláló és protolerogén hatásait ismerjük, fő célja az allergén specifikus immuntolerancia elérése. A terápia során az allergén egyre nagyobb dózisban kerül be a szervezetbe, mely rendszeresen és folyamatosan találkozik azzal, és amelynek hatására a Th2 immunválasz Th1 irányba tolódik, csökken a mediátor felszabadulás az eosinophil, basophil és a hízósejtekből valamint fokozódik az allergiás folyamatokat gátló típusú antitestek termelődése. Rövidtávon a tünetek javulhatnak, hosszabb távon pedig a betegség progresszióját is képes megakadályozni. Az AIT AD betegségében való alkalmazásának lehetősége még nem teljesen feltárt, de a szenzitizált betegek adjuváns terápiájaként elősegítheti az allergén expozíciót követően kialakuló exacerbációk megelőzését.

IRODALOM

1. *Hajdu K., Szegedi A.*: Az atópiás dermatitis patomechanizmusa. *BVSZ.* (2017) *93*, 195-201.
2. *Bieber T.*: Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* (2022) *21*, 21-40.
3. *Yepes-Nuñez J.J., MD, Guyatt G.H., Gómez-Escobar L.G.*: Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* (2023) *151*, 147-58.
4. *Wollenberg A., Kinberger M., Arents B. és mtsai.*: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) *36*, 1409-1431.
5. *Wollenberg A., Kinberger M., Arents B. és mtsai.*: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol.* (2022) *36*, 1904-1926.

6. Hajdu K., Szegedi A.: Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei. BVSZ. (2021) 97, 236-243.
7. Álvaroa M., Sanchab J., Larramonac H. és mtsai.: Update on immunological mechanisms. Allergol Immunopathol (2013) 41, 265-272.
8. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Cevhertas L.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. Allergol Int. (2020) 69, 459-560.
9. Satitsuksanoa P., Angelina A., Palomares O. és mtsai.: Mechanisms in AIT: Insights 2021. Allergol Select (2022) 21, 259-266.
10. Hajdu K., Kapitány A., Dajnoki ZS. és mtsai.: Improvement of clinical and immunological parameters after allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venerol. (2021) 35, 1357-1361.
11. Niebuhr M., Kapp A., Werfel T.: Spezifische Immuntherapie (SIT) bei atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie. Hautarzt (2008) 59, 544-550.
12. Bogacz-Piaseczynska A., Bozek A.: The Effectiveness of Allergen Immunotherapy in Adult Patients with Atopic Dermatitis Allergic to House Dust Mites. Medicina (Kaunas) (2022) 21, 59:15.
13. Ding B, Lai Y, Lu Y: Combined application of dupilumab and mite allergen-specific immunotherapy in children with moderate to severe atopic dermatitis. Allergol Immunopathol (Madr). (2023) 51, 184-190.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.05.

Újdonságok a hidradenitis suppurativa betegségben

Update on hidradenitis suppurativa

PALATKA RÉKA DR.^{1,2}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2,3}, JUHÁSZ ISTVÁN DR.¹,
KAPITÁNY ANIKÓ DR.^{1,2,3}, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2,3}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, Debreceni Egyetem, Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai
és Allergológiai Doktori Iskola², ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport³, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) az apokrin mirigyben gazdag bőrrégiókat érintő krónikus, szisztémás, gyulladásos betegség. A kórfolyamat a szőrtüszőben a follicularis epithel hyperplasiájával, az infundibulum oclusiójával kezdődik, majd cystaképződés alakul ki, melyet annak rupturája követ. A gyulladásban a veleszületett- és szerzett immunrendszer elemei is részt vesznek. A kialakult gyulladt, nedvező csomók, tályogok, hegesedés jelentős életminőségromlást jelentenek. Az antibiotikus kezelés mellett középsúlyos-súlyos formában továbbra is az adalimumab az egyedülként törzskönyvezett biológiai terápia. A cikk az elmúlt években a diagnózis felállításában, a súlyosság értékelésében, a betegség pathomechanizmusában és a terápia lehetőségeiben megismert újdonásokat foglalja össze.

Kulcsszavak:

hidradenitis suppurativa – biológiai terápia –
Th17 milió – folliculáris okklúzió

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, systemic, inflammatory disease that affects the apocrine gland-rich areas of the skin. The primary alteration is epithelial hyperplasia and follicular occlusion of the pilosebaceous unit, followed by cyst formation and follicular rupture. Both the innate and adaptive immune response elements participate in inflammation. As a result, painful, inflamed nodes, abscesses, fistulas, and scarring occur which has a detrimental effect on the quality of life. Besides antibiotic treatment, the only approved biological therapy is still adalimumab. This article provides an overview of the recent findings in diagnosis, severity assessment, pathomechanism, and novel treatments of HS.

Key words:

hidradenitis suppurativa –
biological therapy – Th-17 milieu – follicular
occlusion

A hidradenitis suppurativa (HS) egy szisztémás, krónikus gyulladást mutató, az apokrin mirigyben gazdag bőrrégiókra (elsősorban az axilláris, inguinális, genitális és submammáris régiók) lokalizálódó, fájdalmas csomók, tályogok, nedvező sinusjáratok, fistulák, hegesedés megjelenésével járó kórkép (1). Prevalenciája európai és amerikai kohorsz vizsgálatok alapján 0,7-1,2% körüli. A betegség általában fiatalon (20-30 évesen) kezdődik, és a kaukázusi népcsoportban női dominanciát mutat (1, 2).

Klinikai kép, diagnózis, etiológia

A diagnózis felállítása a klinikai kép alapján történik; a magas diagnosztikus szenzitivitású és specificitású módosított Dessau definíció szerint három kritérium egyidejű teljesülése szükséges: 1.) jellegzetes elemi jelenségek, 2.) típusos helyen való, 3.) krónikus (6 hónapon belül két új

vagy rekurrens lézió) fennállása. Ezen túl a pozitív családi anamnézis, más folliculáris okklúzióval járó betegségek (pl. pilonidális cysta) fennállása, súrlódásnak kitett területen (nadrág derekánál, belső combokon) furunculások jelenléte és a gyulladást/primer infekciót magyarázó patogén microbák hiánya (negatív, vagy normál bőrfloorát mutató tenyésztési eredmény) szintén erősíti a diagnózist (1, 2). Mindezek ellenére a diagnózis sokszor késik, a tünetek megjelenésétől számítva átlagosan 7 év telik el annak felállításáig (3).

A betegség megjelenése igen változatos lehet. Egyik megközelítés szerint három klinikai alcsoport azonosítható, az axilláris-mammáris, a folliculáris és a gluteális csoport (2). Egy másik vélemény szerint a vezető elemi jelenségek, azon belül is a tályogképződés hiánya vagy megléte alapján elkülöníthető folliculáris (folliculitis, nyílt és zárt comedók, szoliter nodulusok, keskeny sinusjáratok,

tályogképződés nélkül) és *inflammatorikus* fenotípus (abszcessusok, mélyre terjedő fistulák, hegesedés, folliculitis és comedók nélkül), ahol utóbbi rosszabb prognózisú, súlyosabb lefolyású állapot (4). Széles körben elfogadott, és a mindennapi gyakorlatban alkalmazott, átfogó morfológiai klasszifikáció egyelőre nem született.

Az esetek harmadában a HS családi halmozódást mutathat. A fenotípus kialakulásáért egyértelműen felelős génmódosulást egyelőre nem azonosítottak. Az epidermis és folliculus sejteinek differenciációjában és proliferációjában résztvevő gamma-szekretáz komplexet kódoló génekben kialakuló mutáció szerepet játszik a patogenezisben, ám ez csak az esetek kis százalékában fordul elő (5). A jelenlegi elképzelések szerint a HS kialakulása komplex; a genetikailag predisponált egyéneknél provokáló környezeti faktorok hatására jelenik meg a betegség (6). Ritkán egyéb dermatosisokkal is együtt járhat, például Dowling-Degos betegség, illetve monogenikus autoinflammációs szindrómák (pl. pyogen arthritis, acne, pyoderma gangrenosum, suppuratív hidradenitis: PAPASH) részjelenségeként is leírták (2).

A HS mellett gyakran előfordul számos komorbidi-tás; egyes immun-mediált kórképekkel (pl. rheumatoid arthritis, psoriasis, pyoderma gangrenosum) az átlagpopulációban mérthez képest magasabb a közös előfordulási gyakorisága. Az egyik legerősebb összefüggést a krónikus gyulladással intesztinális kórképekkel (chronic inflammatory intestinal disorders: CIID) mutatja. Ezek főleg a 45-65 év közötti, kaukázusi, normál testsúlyú, dohányzó HS populáció tagjait érintik (7). A perianális és perineális

HS sipolyok jelenléte, gyakori hasi fájdalom, véres széklet a CIID irányú kivizsgálás szükségességét veti fel. Jelen szerzők által végzett pilot vizsgálat eredménye alapján a CIID előfordulása akár 28% is lehet, és főként az enyhén elhízott (de nem obes), súlyos HS tünetekkel jelentkező beteget érinti. A CIID szűrésére alkalmazható egyszerű, non-invazív módszerként szolgálhat a széklet calprotectin teszt elvégzése (8). A HS-ben szenvedő betegek körében a fentiek mellett szignifikánsan magasabb a cardiovascularis rizikótényezők (elhízás, dohányzás, magas triglicerid- és alacsony HDL-szint, cukorbetegség, metabolikus szindróma) előfordulási aránya az átlagpopulációhoz képest, ami a rizikótényezők szűrésének, korai felismerésének, illetve a terápiaválasztás társbetegségekhez illesztésének fontosságát hangsúlyozza. A nem-melanoma bőrdaganatok kialakulásának rizikója is magasabb a HS-s betegek körében. Általános életminőség romlás, szorongás, depresszió, is gyakrabban érintheti ezt a populációt (7).

HS klinikai súlyosságú beosztások

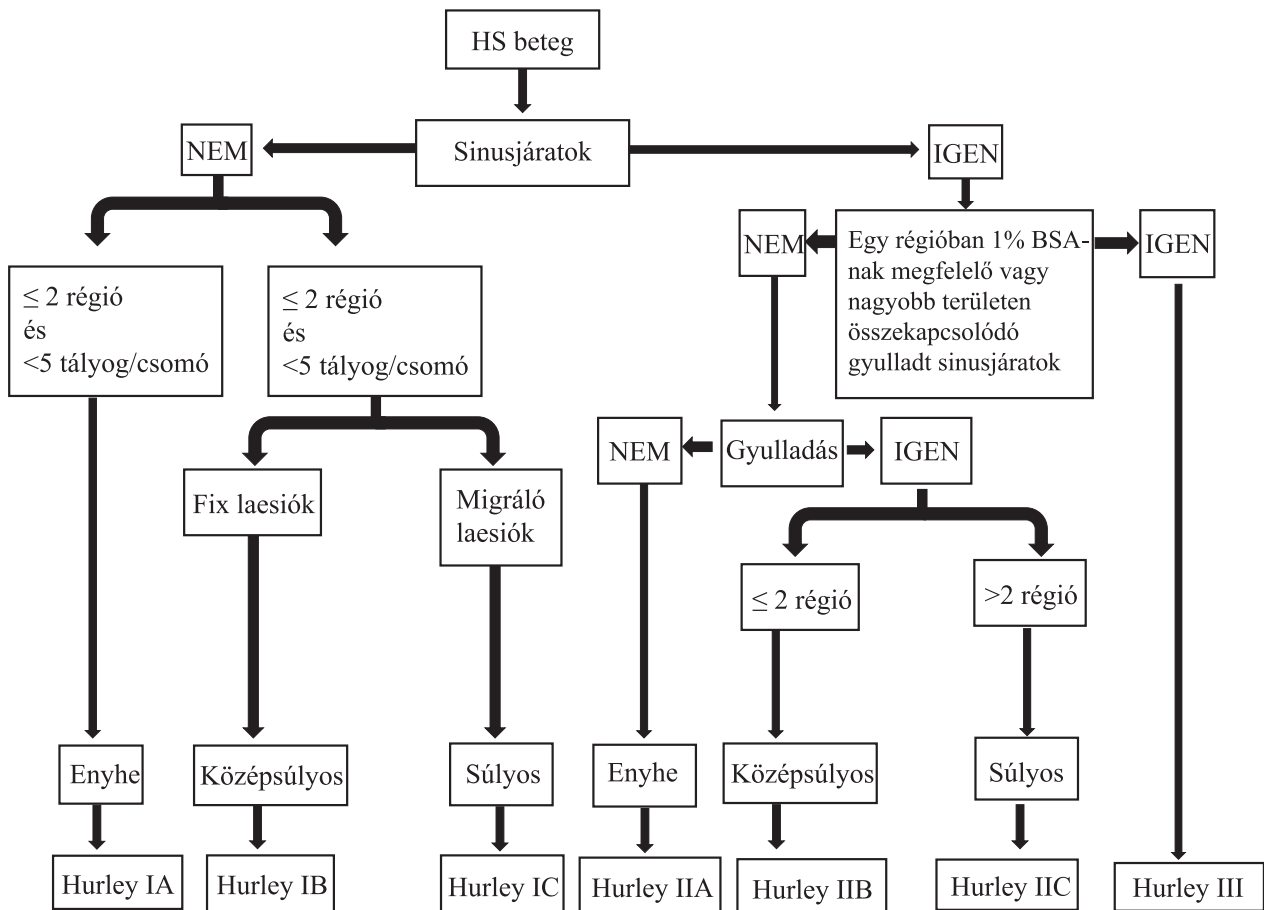
A HS tünetek osztályozására több pontrendszer is alkalmazható. A legkorábbi, statikus, eredetileg a kezelési terv megválasztásában segítő *Hurley* stádium beosztás (1. ábra), a módosított Sartorius Score (mSS), és a HS Physician's Global Assessment a leggyakrabban használtak. 2017-ben egy holland kutatócsoport a gyulladás mértékét és kiterjedését is figyelembe véve alkotta meg a módosított *Hurley* beosztást (2. ábra) (9). Klinikai vizsgálatokban a terápiás válasz követésére a HS Clinical



Hurley I	Nodus, abszcessus (solier vagy multiplex), hegesedés, sipolyképződés nélkül
Hurley II	Rekurrens, különálló abszcessusok, sipolyok, hegesedés
Hurley III	Diffúz, egybeolvadó tályogok, többszörösen kapcsolódó szinuszjáratok, áthidaló hegek (mozgáskorlátozottság, ízületi kontraktúra)

1. ábra

Klinikai stádiumok, *Hurley* szerinti súlyossági beosztás (1)



2. ábra
Módosított Hurley stádium beosztás (9)

Response (HiSCR) módszert is gyakran alkalmazzák. Az újabb, dinamikusabb International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) a gyulladás mértékéről is információt ad (3. ábra) (10). A holisztikus megközelítés részeként a betegek által kitöltött önbevallásos skálák, mint a Dermatology Life Quality Index (DLQI) és annak módosított változata (DLQI-R), valamint a Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQOL) kérdőívek is egyre gyakrabban használatosak (11, 12).

Pathomechanizmus

A HS pontos pathomechanizmusa egyelőre nem ismert. Feltételezhető, hogy a korai léziók környezeti tényezők hatására (pl. dohányzás, obesitas és hormonális változások), genetikai predispozíció háttérében jönnek létre (5). A jelenlegi elképzelés szerint a folliculus összejt kompartmentumában bekövetkező intrinsic dysregulatio eredményeként infundibuláris epithel hyperplasia indul el, ami follicularis oclusióhoz, keratin- és baktériumfragmentumok felhalmozódásához, a folliculus kitágulásához, és cysta képződéshez vezet (4. ábra). Ehhez a keratinocyták fokozott immunaktivitásának következményeként szubklinikai mértékű gyulladás is társul kevert mononukleáris infiltrátum formájában. Későbbiekben az infiltrátum

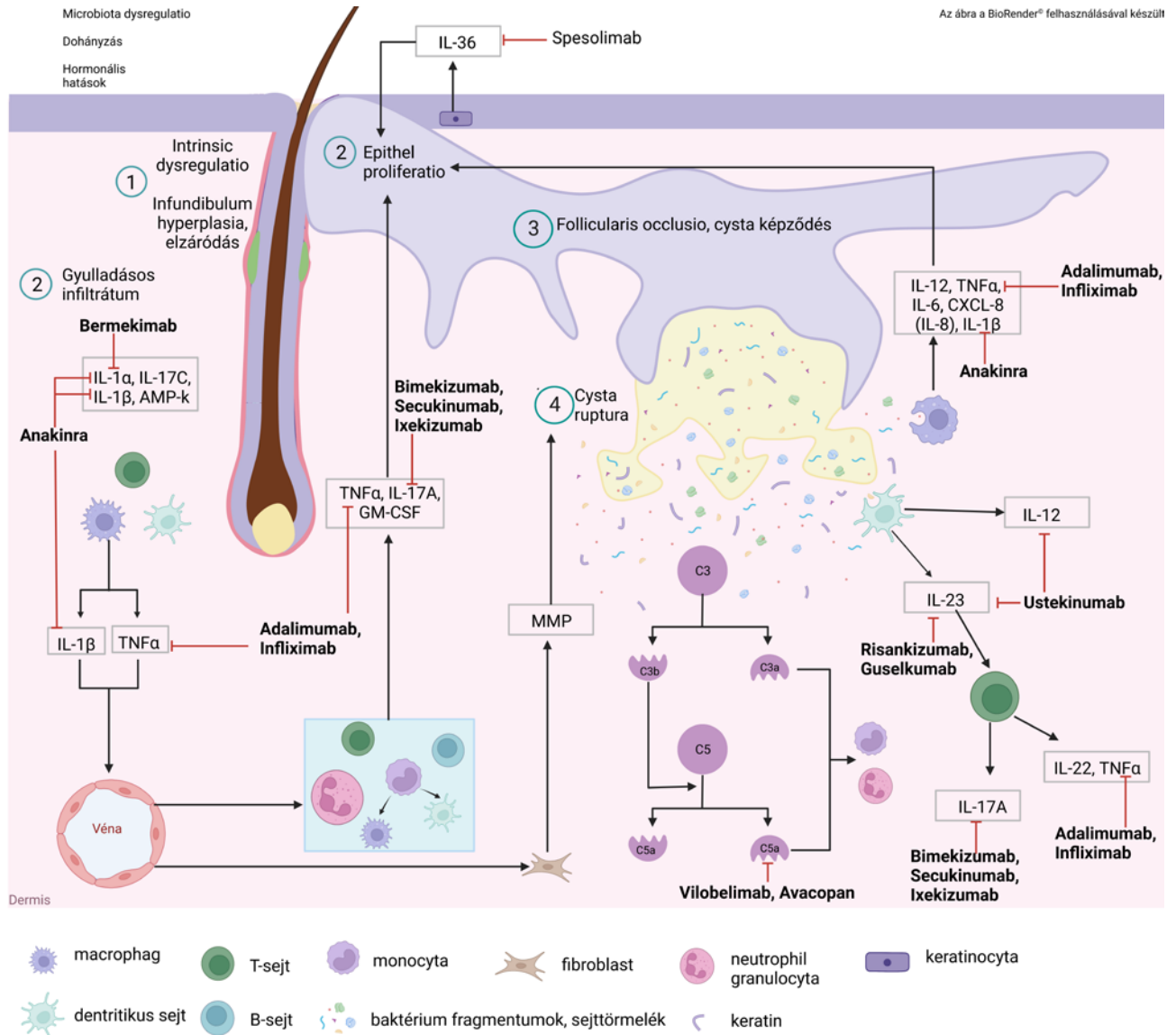
IHS4 pontok=

nodulusok száma	x	1 +
abscessusok száma	x	2 +
váladékozó járatok száma (fistula/sinus)	x	4

Enyhe HS:	≤ 3 pont
Középsúlyos HS:	4-10 pont
Súlyos HS:	≥ 11 pont

3. ábra

International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) alkalmazása a HS súlyosságának meghatározásában (10)



IL: interleukin, AMP: anti-microbiális peptid, TNFα: tumor necrosis factor alfa, GM-CSF: granulocytá-macrophag kolónia-stimuláló faktor, C3: complement component 3, C3b és C3a: complement component 3 fragmentumok, C5: complement component 5, C5a és C5b: complement component 5 fragmentumok

4. ábra

A HS korai pathomechanizmusának sematikus ábrázolása a lehetséges biológiai terápiás célpontok megjelölésével. (van Straalen és mtsai. alapján módosítva) (12)

proinflammatorikus citokineken [tumor necrosis faktor alfa (TNFα), interleukin (IL)-17A és granulocytá-macrophag kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF)] keresztül a folliculáris epithelen kívül az interfollikuláris epidermisben is hyperplasiát és további immunsejt beáramlást okoz. A proliferáló keratinocyták a környező dermisben lefűződő kacsokat képeznek, így újabb keratin tartalmú sinusjáratok és cysták jönnek létre a kiindulási infundibulumtól egyre távolabb. Ezek a mélyen dermisbe nyúló, biofilmmel bélelt keratinocytá járatok kiváló táptalajt képeznek az anaerob (pl. *Prevotella* és *Actinomyces*) kolonizációhoz (13). A keratinocytáknak a pathomechanizmus korai szakaszában betöltött driver szerepét támasztja alá az a megfigyelés, hogy a keratinocyták nem-léziós HS bőrben is az an-

ti-microbiális peptidek és IL-1β mellett nagy mennyiségű TNFα -t és IL-23-t termelnek, ami hozzájárul az apokrin-mirigyben gazdag bőrrégió egészséges, non-inflammatorikus IL-17 miliójének gyulladásos állapotúvá válásához (4. ábra) (12-15).

Az akut gyulladásos szakaszban a cysták rupturája következtében a magas immunogenitású keratin fragmentumok és baktériumok a dermisbe kerülnek, mely további immunválaszt provokál, a myeloid (neutrophil, macrophag, dendritikus) sejtek beáramlását a T- és B-sejtek aktivációja követi. Ebben a fázisban jellennek meg az akut gyulladásos csomók, amik később tályogokká, váladékozó sipolyokká alakulnak tovább. A macrophagok, miután a rupturált cysta bennékeivel találkoztak, ak-

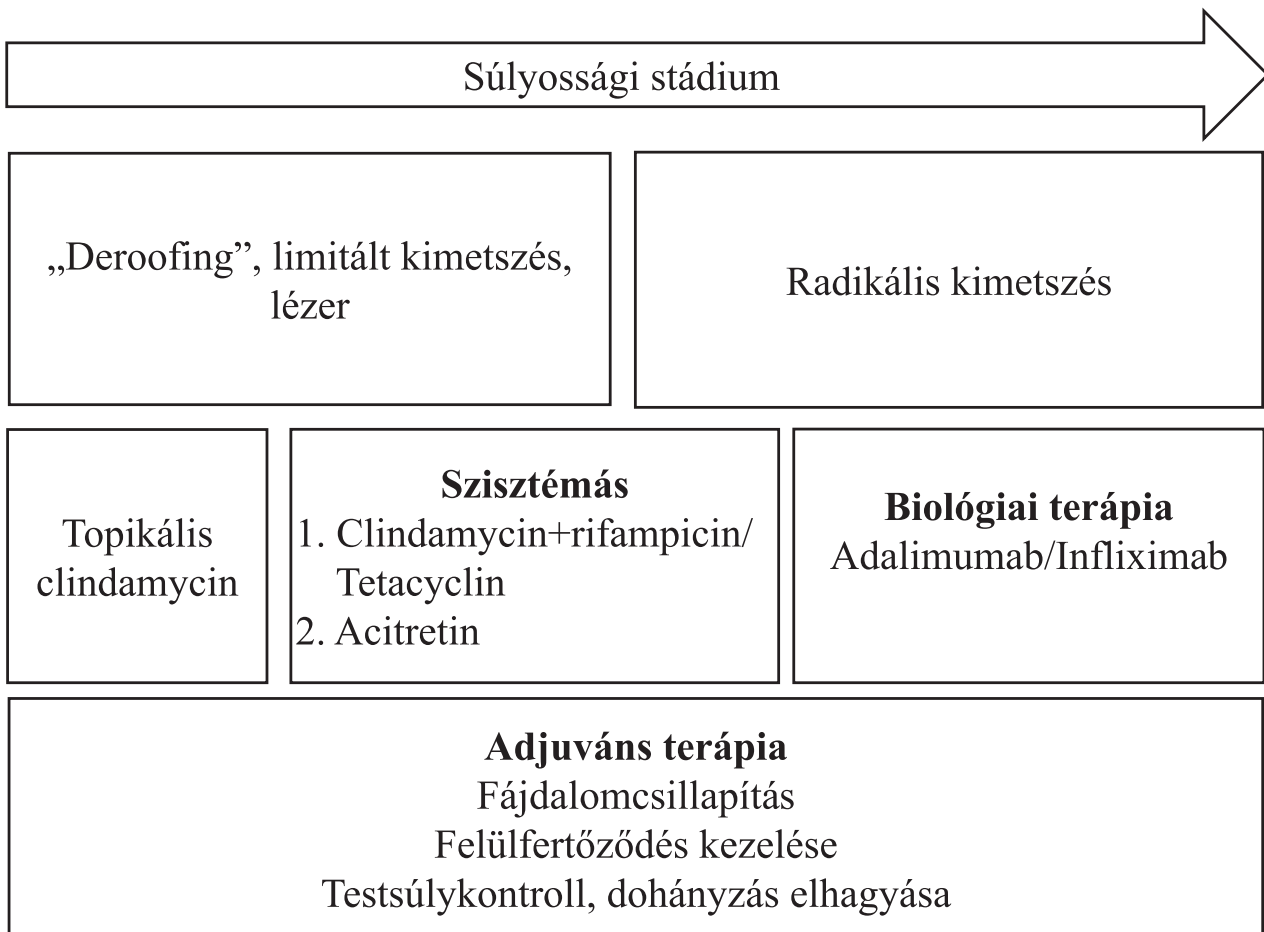
tiválódnak és proinflammatorikus mediátorokat (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8) termelnek, amik további kemokinek expressziójára serkentik a keratinocytákat és fibroblastokat, ezzel neutrophileket, T-sejteket és monocitákat toborozva a dermisbe. A fibroblastok IL-1 hatására még további kemokinek és mátrix-metalloproteinázokat termelnek, amik a cysták, keratinocytá járatok széteséséhez, hám nélküli, vagy minimálisan epithelizált járatok kialakulásához vezet. A beáramló monocyták macrophagokká és dentriktikus sejtekké differenciálódnak, amik IL-2 és IL-23 termelésén keresztül Th1 és Th17 sejtek proliferációját serkenti. Utóbbiak IL-17A-t, IL-22-t és TNF α -t termelnek, felerősítve a gyulladást. A lokális komplementaktiváció bakteriális opsonizációt, phagocytosist és neutrophil infiltrációt indít a komplement rendszer elemein (C3a és C5a) keresztül. A neutrophil beáramlást tovább fokozzák a keratinocyták (lipocalin 2, IL-8, IL-36), a neutrophilek (lipocalin 2), a fibroblastok (granulocytá kolónia-stimuláló faktor: G-CSF) és a macrophagok (leukotrien B4) által termelt kemoattraktánsok (4. ábra) (13).

Egyetlen cysta rupturája és az ezzel járó gyulladás általában kb. egy hétig zajlik. Az akut, gyulladt, nedvező léziók szanálódása a gyulladástos infiltrátum kitisztulásá-

tól és az azt követő helyreállító mechanizmusoktól függ. Utóbbiak segítenek a cysták/járatok lumene és a dermis közötti epithel barrierjének visszaállításában. A nagyméretű cysták, sinusjáratok ismétlődő rupturája (és csak részleges gyógyulása) krónikus gyulladás kialakulásához vezet. A környező dermisben további szerkezeti eltérések, pl. az aktivált fibrocyták hatására fibrosis jön létre, ami akár lymphoedema kialakulásához is vezethet. A dermisben krónikusan jelen lévő szövettörmelék, cystafal-maradványok, keratinocytá fragmentumok hozzájárulnak az újabb járatok kialakulásához, a betegség progressziójához (13).

Terápiás lehetőségek

A terápia megválasztása a betegség súlyosságától függ. Jelenleg a helyi és szisztémás gyógyszeres kezelések, valamint a sebészi megoldások tárházából választhatunk, amit fontos kiegészíteni életmódbeli változtatásokkal (pl. dohányzás elhagyása, obesitas esetén testsúlycsökkentés) és adekvát fájdalomcsillapítással is. Az alábbiakban a jelenleg is érvényben lévő, 2015-ben megjelent *Hidradenitis Suppurativa* S1 európai irányelv ajánlása szerinti terápiás lehetőségeket foglaljuk össze (5. ábra) (16).



5. ábra

Hidradenitis suppurativa kezelési lehetőségei súlyossági stádium szerint. (16)

Helyi kezelés

A helyi kezelés a korai, akut gyulladásos szakaszban, a HS enyhe formáiban, az egyedülálló léziók kezelésében használatos. A cél egyrészt a bakteriális kolonizáció féken tartása antiszeptikumokkal (chlorhexidin, benzoil-peroxid, cink-pirition), vagy antibiotikumokkal (1%-os clindamycin krém), másrészt a folliculáris eltömődés lassítása keratolyticumokkal (15%-os resorcinol). Intralaesionális corticosteroid, valamint triamcinolon-acetonid (5-10 mg/ml-es hígításon) is alkalmazható akut, soliter fellángolások enyhítésére, amennyiben bakteriális felülfertőzés kizárható (16, 17).

Szisztémás terápia

A szisztémásan alkalmazott antibiotikumok jelentik továbbra is a kiterjedt, középsúlyos-súlyos HS kezelésének alapját. Az európai S1 guideline javaslata szerint első vonalban orális tetracyclin (4 hónapig napi 2x500mg), vagy clindamycin (2x300mg) és rifampicin (1x600mg) kombinációja 12 hétig javasolt (16). Más terápiás javaslatok szerint doxycyclin is (napi 2x 50-100 mg), hosszan adva megpróbálható (18). Egyéb lehetőségként dapson, vagy hármas kombinációban metronidazol, moxifloxacin és rifampicin is alkalmazható. Ezen gyógyszerek és kombinációk a gyulladáscsökkentő (nem antimikrobiális) hatásukkal javíthatják a klinikai képet. Alternatívaként, illetve kiegészítésként cink supplementatio, antiandrogének és acitretin (0,3-0,8 mg/tskg/nap) alkalmazása is szóba jöhet. Szisztémás corticosteroid (0,5-0,7 mg/tskg prednizolon ekvivalens) terápia csak akut fellángolások kezelésére vagy áthidaló terápiaként, rövid távon javasolt (16, 17).

A TNF α -gátló adalimumab 2015-ös törzskönyveztése komoly áttörést jelentett a HS terápiás lehetőségeit illetően. Alkalmazása középsúlyos-súlyos HS-ben indikált, már 12 éves kortól adható. A kezdeti indukció után (160 mg 0. napon, 80 mg 14. napon) hosszú távon heti 40 mg-os fenntartó dózisban alkalmazzuk, szubkután injekció formájában. A kezelés indításának feltételei az akut infekció kizárása, negatív quantiferon teszt és negatív vírusszeroológia (humán immundeficiencia-vírus, hepatitis), fertilis korú nők esetében fogamzásgátló ajánlása és terhesség kizárása. Abszolút kontraindikációt jelent a súlyos szívelégtelenség, tuberculosis/egyéb súlyos, krónikus fertőzés, terhesség és szoptatás, relatív kontraindikáció a súlyos májelégtelenség, demyelinisatióval járó, lymphoproliferatív és egyéb malignus megbetegedések (kivételesen basalis carcinomák), illetve élő, attenuált vakcina felvétele. Az adalimumab alkalmazásával elért klinikai válasz (tályogok és gyulladásos csomók számának $\geq 50\%$ -os csökkenése, újabb váladékozó fistulák megjelenése nélkül) multicentrikus, fázis III vizsgálatok alapján 41-58% körüli (16, 19). Egy nagy elemszámú, retrospektív, multicentrikus kohorsz vizsgálatban egyértelmű összefüggést találtak a „terápiás késés” és a „terápiás válasz elmaradása” közt; minél előrehaladottabb, súlyosabb állapotban indult az immunmoduláns terápia, annál kisebb volt az esély a tartós klinikai javu-

lás elérésre. Ezt a megfigyelést támasztja alá az a hipotézis, miszerint van egy optimális időablak („window of opportunity”) a betegség kezdetén, amikor a korai laesiók (gyulladásos csomók, tályogok) még visszafordíthatók, és amikor a biológiai terápia akár első vonalbeli alkalmazásával a jelentősen magasabb klinikai hatékonyságot is el lehet érni (20).

A 2018-as HS ALLIANCE ajánlása alapján adalimumab hatástalanság/hatásvesztés esetén másodvonalon a szintén TNF α -gátló infliximab, harmadvonalon pedig az IL-1 receptor antagonistá anakinra alkalmazható, egyedi méltányossági engedély alapján, off-label indikáció szerint (21).

Sebészi kezelés

Krónikus, szisztémás terápiára nem reagáló laesiók esetén sebészi megoldás válhat szükségessé. Az érintett testtájtól és a tünetek kiterjedésétől, súlyosságától függően számos különböző operatív módszer választható. Hurley I-II stádiumban a soliter laesiók eltávolíthatók curettage-zsal, elektrocoagulatóiával, vagy helyi kimetszéssel. Az ún. „deroofting” adott lokalizációban ismétlődően kiújuló, nedvező sinusjartok kezelésére kifejlesztett, alacsony invazivitású beavatkozás, mely takarékos az egészséges szövetek vonatkozásában és akár ambulánsan vagy egy napos sebészet keretében elvégezhető, alacsony eszköz-igényű technika. Helyi érzéstelenítésben egy tompa végű szondával követve a sinusjartot, az a bőrfelszín síkjából elemelhető, így a falai a szonda mentén elektrokoagulációval eltávolíthatóvá válnak. Az így keletkezett sebfelszín a járat bennéke és falmaradványok curettage-zsal történő eltávolítása után nyitva kezelve, másodlagosan gyógyul (16, 17). Ennek az eljárásnak az alternatívája lehet a járatokba fecskendezett folyékony nitrogénnel történő roncsolás, a cryoinsufflatio (22).

Súlyos, nagy kiterjedésű laesiók (Hurley II-III stádium) esetén radikális kimetszés, a teljes érintett terület, vagy akár az egész, apokrin-mirigyben gazdag (szőrtüszők által kijelölt) bőrrégió 1-2 cm-es ép széllal történő eltávolítása alkalmazandó. A defektus ritkán akár elsődlegesen is zárható varratokkal, vagy többnyire félvastag bőr grafftal fedhető, amelyet egy ülésben vagy 10-14 nap késleltetéssel alkalmazunk (az eljárás kiegészíthető negatív-nyomással alkalmazunk (az eljárás kiegészíthető negatív-nyomással terápiával is). A környezet bőréhez leginkább hasonlító textúrát lebenyes bőrpótlással érhetjük el; a lokális bőrlebenyek, vagy bőr-izom lebenyek számos változata használatos erre a célra. A technika egyszerűsége miatt sokan választják a másodlagos sebgyógyulást, amely a felsorolt rekonstrukciós technikáknál lassabb gyógyulást biztosít ugyan, azonban a felmérések szerint a végeredmény sem a funkcionalitást, sem az esztétikumot illetően nem alacsonyabb rendű, és az általa nyert életminőség is kiváló (23).

Az érintett területek radikális kimetszése eredményesebbnek bizonyul a limitált kimetszésnél; a laesiók kiújulásának esélye ezzel a módszerrel csökkenthető a leghatékonyabban. A sebzés módjának kiválasztása első sorban az anatómiai adottságoktól és a laesió méretétől függ, a re-

cidívák szempontjából nem találtak különbséget az egyes módszerek között (16).

A szövetszpóroló eljárások és radikális kimetszés előnyeit ötvöző szén-dioxid (CO₂) lézerrel is végezhető excízió, marsupializáció és vaporizáció Hurley II-III stádiumban. A CO₂ lézer hatékonysága vetekszik a hagyományos kimetszésével, a vérvesztés és komplikációk előfordulása pedig minimális. A pilosebaceus egység a betegség korai pathomechanizmusában betöltött szerepe miatt felvetődik mind az eredetileg szőrtelenítésre kifejlesztett Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) lézer, mind a villanófényes szőrtelenítés (Intense pulsed light) terápiás alkalmazásának lehetősége is. Ezzel kapcsolatban egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, ugyanakkor a lézerek alkalmazása a fotodinamikus terápiával (PDT) együtt ígéretes kiegészítői lehetnek a HS kezelésének (16, 17).

Jövőbeli terápiás lehetőségek, biológiai terápia/céltolt molekulák

A biológiai terápiás és immunmoduláns szerek alkalmazásának bevezetését a hatékonyságukat és biztonságukat bizonyító randomizált kontrollált vizsgálatok (randomised controlled trial: RTC) előzik meg. A HS-ben végzett vizsgálatok eredményeit árnyalhatja, hogy az RTC-k beválasztási kritériumai közt általában szerepel a hegesedő léziók jelenléte, így az enyhe (Hurley I) lefolyású, és még visszafordítható állapotban lévő betegek nem kerülnek bevonásra, a kizárási kritériumok pedig gyakran a biológiai terápiát legjobban igénylő, súlyos (Hurley III) lefolyású HS-ben szenvedőket zárják ki. (24)

A jelenleg rendelkezésre álló fázis III vizsgálatok eredményei alapján a legígéretesebb kezeléseknél az IL-17-ellenes *bimekizumab*, *ixekizumab* és *secukinumab*, valamint az IL-1 α ellenes *bermekimab* mutakozhatnak. Emellett az IL-36-gátló *spesolimab*, IL-12/23 ellenes *ustekinumab* és IL-23-gátló *risankizumab* és *guselkumab* hatékonyságát vizsgáló fázis II-es vizsgálatok is zajlanak jelenleg (4. ábra) (24).

A további céltolt terápia fókuszában a C5a complement-gátlás (*vilobelimab* [IFX-1], *avacopan*), a Janus Kináz (JAK) inhibitorok, CXCR1 és CXCR2 receptor blokkolók, és a rekombináns anti-G-CSF receptor mAb (NCT03 972280) gátlók állnak. Potenciális támadáspontot jelentenek a B- és plasmasejtek a brutone tirozin kináz (BTK) vagy a lép tirozin-kináz (SYK) gátlásán keresztül. Ezen kívül vizsgálják az anti-CD40 antitest, a leukotrien A4 hidrolase inhibitor és az IL-1 receptor asszociált-kináz-4-degradáló ellenes antitest hatását is. Ezekben közös, hogy célpontjuk specifikus útvonal gátlása a már meglévő aktív gyulladásban, és nem a korai események folyamatait célozzák (13, 24, 25).

Összefoglalás

A HS első sorban az apokrin-mirigyben gazdag bőrégiót érintő krónikus, szisztémás, gyulladásos betegség, kialakulásában számos környezeti és genetikai faktor sze-

repet játszik. Az életminőséget rontó, társas kapcsolatokra és munkavégzésre gyakorolt negatív hatása miatt a betegségteher jelentős, a magas hatásfokú és tartós terápia megtalálása továbbra is a klinikai kutatások fókuszában áll. A pathomechanizmusról egyre több adat áll rendelkezésre; a kórfolyamat kezdetén a folliculáris keratinociták szerepe kiemelt, majd a veleszületett és adaptív immunrendszer sejtjei és citokinjei részvételével komplex gyulladásos válasz jön létre. Számos új támadáspontot célzó terápiás szer van jelenleg is kipróbálás alatt, melyekkel a jövőben személyre szabottan, korai fázisban (fisztulák, hegesedés megjelenése előtt) elindítva ígéretes eredményeket érhetünk el. A multidiszciplináris megközelítés, bőrgyógyász, sebész és belgyógyász együttműködése más immunmediált kórképekhez hasonlóan a HS kezelése esetén is nélkülözhetetlen.

IRODALOM

1. Zouboulis CC, del Marmol V, Mrowietz U és mtsai.: Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *J Dermatol* (2015) 231, 184-190.
2. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV és mtsai.: Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2021) 35, 50-61.
3. Saunte DM, Boer J, Stratigos A és mtsai.: Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* (2021) 173, 1546-1549.
4. Martorell A.: Defining Hidradenitis Suppurativa Phenotypes Based on the Elementary Lesion Pattern: Results of a Prospective Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34, 1309-1318.
5. Gáspár K, Remenyik É, Szegedi A: A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája. *BVSZ* (2016) 92, 215-219.
6. Scala E: Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells* (2021) 10, 2094.
7. Tzellos, T, Zouboulis CC.: Review of Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa: Implications for Daily Clinical Practice. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2020) 10, 63-71.
8. Palatka R, Janka EA, Soltész L és mtsai.: Chronic inflammatory intestinal disorders in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol* (2023) doi: 10.1159/000530434. Epub ahead of print.
9. Horváth B, Janse I, Blok J és mtsai.: Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol* (2017) 97, 412-413.
10. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A és mtsai.: Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* (2017) 177, 1401-1409.
11. Rencz F, Gergely LH, Wikonkál N és mtsai.: Dermatology Life Quality Index (DLQI) score bands are applicable to DLQI-Relevant (DLQI-R) scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34, e484-e486.
12. van Straalen KR, Ingram JR, Augustin M és mtsai.: New treatments and new assessment instruments for Hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* (2022) 31 Suppl 1, 33-39.
13. van Straalen KR, Prens EP, Gudjonsson JE és mtsai.: Insights into hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol* (2022) 149, 1150-61.
14. Jenei A, Dajnoki Zs, Medgyesi B és mtsai.: Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* (2019) 139, 964-968.

15. *Dajnoki Zs, Somogyi O, Medgyesi B és mtsai.*: Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2022) *36*, 462-471
16. *Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L és mtsai.*: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) *29*, 619-44.
17. *Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W.*: Hidradenitis suppurativa: a review of current treatment options. *Int J Dermatol* (2022) *61*, 1152-1164.
18. *Saunte DML, Jemec GBE.*: Hidradenitis Suppurativa. *Advances in diagnosis and treatment. J Am Med Assoc* (2017) *318*, 2019-32.
19. *Kimball AB, Okun MM, Williams DA és mtsai.*: Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* (2016) *375*, 422-34.
20. *Marzano AV, Genovese G, Casazza G és mtsai.*: Evidence for a “window of opportunity” in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicenter cohort study. *Br J Dermatol* (2021) *184*, 133-140.
21. *Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization—systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) *33*, 19–31.
22. *Pagliariello C, Fabrizi G, di Nuzzo S.*: Cryoinsufflation for hidradenitis suppurativa: technical refinement to prevent complications. *Dermatol Surg* (2016) *42*, 130-132.
23. *Dick J, Kröhl V, Enk A és mtsai.*: Improvement in Quality of Life and Pain in Patients With Hidradenitis Suppurativa After Wide Local Excision: A Prospective Study. *Dermatol Surg* (2021) *47*, 1556-1561.
24. *Čagalj MA, Marinović B, Mokos ZB.*: New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci* (2022) *23*, 3753.
25. *Zouboulis CC, Frew JW, Giamarellos-Bourboulis EJ és mtsai.*: Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. *Exp Dermatol* (2021) *30*, 8-17.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.07.

Fényvédelem a photodermatosisek kezelésében

Sun protection in the treatment of photodermatoses

CSEHELY CSILLA DR.¹, GELLÉN EMESE DR.¹, SAWHNEY IRINA DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A fényérzékeny bőrbetegségeket összefoglaló néven photodermatosiseknek nevezzük. A fényérzékenység vagy normál fényre adott fokozott és/vagy szokatlan reakció, vagy a szokásostól alacsonyabb dózisú/összetételű fényre adott klinikai tünetekben megnyilvánuló bőrreakció. Genetikai és környezeti tényezőknek különböző mértékben szerepük van a kialakulásukban. Metabolikus, immunológiai vagy ismeretlen (idiopathiás) mechanizmusok útján fejlődhetnek ki a tünetek. A kiváltó fény kerülése, a fényvédelem sok esetben alapvető fontosságú a bőrtünetek megelőzésében és a photodermatosisek kezelésében. A betegek életminőségét azonban nemcsak a tünetek, hanem maga a fényvédelem mindennapi alkalmazása is jelentősen negatívan befolyásolja. A közleményben a szerzők rávilágítanak arra, hogy a különböző photodermatosisek esetén a patomechanizmusuktól függően különböző speciális fényvédelemre van szükség, nem elegendők az átlag populációban alkalmazott módszerek. Betegség (akcióspektrum)-specifikus, hatékony és minél egyszerűbben alkalmazható fényvédelmi módszerek alkalmazása kívánatos.

Kulcsszavak:

**photodermatosis – fényvédelem
– akcióspektrum – idiopathiás
photodermatosisek – phototoxikus és
photoallergiás reakció – porphyria –
genophotodermatosisek – photoaggravált
kórképek**

SUMMARY

Light-sensitive skin diseases are known as photodermatoses. Photosensitivity is either an increased and/or unusual reaction to normal light, or an unusual skin reaction –as clinical symptoms-. to lower dose or different composition of light. Genetic and environmental factors have different characteristic roles in their development. Symptoms may develop through metabolic, immunological, or unknown (idiopathic) mechanisms. In many cases, the avoidance of the triggering light and sun protection are of important in the prevention of skin symptoms and in the treatment of photodermatoses. However, the patients' quality of life is negatively affected not only by the symptoms, but also by the daily application of sun protection itself. In this article, the authors highlight that in different photodermatoses, depending on their pathomechanism, different special photoprotection is necessary, and the methods used in the average population are not sufficient. Therefore, the use of disease (action spectrum) – specific, effective, and as simple as possible photoprotection methods is desirable.

Key words:

**photodermatoses – sun protection
– action-spectrum – idiopathic
photodermatoses – phototoxic and
photoallergic reaction – porphyria –
genophotodermatoses – photo-aggravated
dermatoses**

Rövidítések jegyzéke:

AK:	aktinikus keratosis
CAD:	krónikus aktinikus dermatitis
CLE:	cután lupus erythematosus
COX-2:	ciklooxigenáz-2
CPD:	cyclobután pyrimidin dimerek
cSCC:	cután spinocellularis carcinoma
CTLC:	Cután T sejt lymphoma
EMA:	European Medicines Agency
EPP:	Erythropoetikus protoporphyria
EULAR/ACR:	European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology
HEV:	high energy visible/magas energiájú látható fény
HHC:	herideter hemochromatosis
ICAM-1:	intracelluláris adhéziós molekula-1
IVIG:	intravénás immunglobulin
LE:	Lupus erythematosus
LED:	light emitted dioda/ fényt kibocsátó dióda
MED:	minimális erythema dózis
MPD:	minimális phototoxikus dózis
PCT:	porphyria cutanea tarda
PDT:	photodinamiás terápia
PIH:	postinflammatorikus hiperpigmentáció
PLE:	polymorf fényexanthéma
PUVA:	psoralen+ UVA
ROS:	reaktív oxigén gyökök
SCLE:	szubakut cután lupus erythematosus
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SPF:	sun protection factor
NB:	narrow band
nm:	nanométer
NMSC:	nem melamóma bőrdaganat
µm:	mikrométer
UPF:	ultraviola protection factor
UVR:	ultraibolya sugárzás
UVA-PF:	UV-A protection factor
XLP:	X-hez kötött protoporphyria
XP:	Xeroderma pigmentosum
5-FU:	5-fluorouracil
8-oxoG:	8-oxo-7,8-dihydroguanine

A napfény jelentős biológiai hatással rendelkezik a human bőrön. Akutan napégés, pigmentáció, immunszuppresszió, fényérzékeny reakciók, neuroendokrin (pl. D vitamin, melanin szintézis), terápiás hatás várható. Krónikusan daganatképződés, a bőr öregedése (photoaging), immunológiai hatások alakulhatnak ki (1). A fényérzékeny bőrbetegségeket összefoglaló néven photodermatosisoknak nevezük. A fényérzékenység vagy normál fényre adott fokozott és/vagy szokatlan reakció, vagy a szokásostól alacsonyabb dózisu/összetételű fényre adott klinikai tünetekben megnyilvánuló bőrtünet. Genetikai és környezeti tényezőknek különböző mértékben szerepük van a kialakulásukban. A patomechanizmusuk alapja a bőrben lévő bizonyos molekulák fény-abszorpciós képessége, mely molekuláris változása sejt és szövetszintű biológiai reakciókat indít el (2).

A napfény biológiai hatása

Az elektromágneses spektrumon belül a napsugárzás magába foglalja az ultraibolya (UV) sugarakat (180-400 nm), a látható fényt (400-700 nm) és az infravörös A fényt

(700 nm-3 µm). Az UV sugarak kb. 10 %-a, míg a látható fény kb. 50%-a hatol át az ozon rétegen. A Föld felszínét elérő UV sugarak kb. 5%-a UVB (280-320 nm) és kb. 95%-a UVA (320-400 nm). Az UVC (200-280 nm) sugarakat az ozon réteg teljesen kiszűri (2).

Csak az elnyelt fény eredményez biológiai hatást. Az abszorpció hullámhossz függő. Különböző hullámhosszú fényt különböző molekulák eltérően abszorbeálnak, ezeket kromofóroknak nevezzük, melyek így meghatározzák a biológiai választ (4). A hullámhossz a behatolás mélységét is meghatározza. A bőrben lipidek, fehérjék, egyéb kis molekulák (pl. porfirin, gyógyszerek) a legjelentősebb kromofórok. A bőrt elérő fény biológiailag legaktívabb tartománya a rövidebb hullámhosszú és nagyobb energia tartamú UV fény. A DNS károsító hatás jelentős mind akut, mind krónikus hatások szempontjából. A végkéjfejlődő biológiai hatás a károsodások eliminálásának, a javító mechanizmusoknak is függvénye. Az UVB sugarak rövidebb hullámhosszúkból adódóan nagyrészt elnyelődnek az epidermisben. Hosszabb hullámhossza miatt az UVA egészen a dermisig hatol a bőrben. Az UVA reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) felszabadítása révén indirekt módon károsítja a DNS-t. Pyrimidin dimerek, 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) alakulnak ki egyes és/vagy kettős szálú DNS lánc törések mellett. Továbbá a membrán lipidek és fehérjék is oxidatív károsodást szenvednek az UVA sugarak által (5). Fontos kiemelni azt is, hogy az UVA sugarak az ablaküvegen is áthatolnak.

Az UVB direkt módon károsítja a DNS-t, 6-4 photoproduktumok és cyclobután pyrimidin dimerek (CPD) keletkeznek, ezek, ha nem kerülnek kijavításra, akutan a napégés klinikai tüneteit idézik elő (6), illetve krónikus hatásként mutációt eredményezhetnek, melyek jellegzetesek az UV-re ezért UV kézjegy mutációknak nevezzük. A photocarcinogenezisben van kiemelkedő patogenetikai szerepük (7). A krónikus UV expozíció fokozza a bőr öregedését (photoaging) (8), különösen az UVA tartomány, de az utóbbi években egyre több evidencia gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy a látható fény és az infravörös sugárzás (IR) is hozzájárul a photoaginghez (9). Sötétebb bőrtípusokon fokozott pigmentációhoz vezet a látható fény (10). Emellett a mobil telefonok, számítógépek, televízió, LED lámpák és a villanófény látható fényt bocsátanak ki, melyből a magas energiájú (HEV) látható kék fény a biológiailag legaktívabb (11). A negatív hatások mellett az alacsony intenzitású fény biostimuláló hatásairól is egyre több objektív adattal rendelkezünk (12). Az 1. táblázat szemlélteti a napfény biológiai hatásait (2, 13, 14).

Számos endogén (porfirinek, lipidek, aminosavak, fehérjék, melanin, NAD stb.) vagy akár környezetből bejutott anyagok (pl. gyógyszerek, növényi nedvek, vitamínok, növényi kivonatok) is lehetnek kromofórok, melyek képesek különböző hullámhossz tartományú fényt abszorbeálva biológiai hatást elérni akár direkt toxikus hatás (reaktív gyökökön keresztül), akár indirekt hatás (szignál aktivációk) (15), autophagia befolyásolása (16) és immunaktiváció révén. Ha normál reakciótól eltérő reakciót észlelünk a bőrön, fényérzékenységnek nevezzük. Genetikai,

Tartomány	Hullám-hossz	Penetráció mélysége	Biológiai hatás	
			korai	késői
UVC	100-280 nm a Föld felszínre nem jut le	epidermis felső része	DNS károsodás, erős erythemogén	mutagén, daganat (experimentális)
UVB	280-320 nm	epidermis basalis membránig	DNS károsodás (CPDk) – erythema keltő hatás (napégés), pigmentáció fokozása, D vitamin szintézis	photocarcinogenesis
UVA	320-400 nm	dermis felsőbb része	direkt pigmentáció fokozása, indirekt DNS károsodás	photoaging, photocarcinogenesis
Látható fény	400-750 nm	dermis	hiprepigmentáció (Fitzpatrick III.–VI.)	photoaging
Infravörös fény	750-2500 nm	subcutis	melegítés	photoaging

1. táblázat

Napsugárzás biológiai hatásai (2, 13, 14)

környezeti, metabolikus, immunológiai vagy idiopathiás mechanizmusok útján fejlődhetnek ki a photodermatosisek (2). A 2. táblázat mutatja a photodermatosisek körébe tartozó betegségek felosztását (13, 17).

A photodermatosisek kiváltásában a legnagyobb szerepe az UVA sugaraknak van (18), azonban kisebb mértékben az UVB és a látható fény is szerepet játszhat egyes betegségekben.

Fő csoportok	Kórképek
IDIOPATHIÁS	Polymorph fény exanthema Dermatitis vernalis aurium Hydroa vacciniforme Solaris urticaria Aktinikus prurigo Krónikus aktinikus dermatitis Aktinikus folliculitis
PORPHYRIÁK	Porphyria cutanea tarda Erythropoeticus protoporphyria X-hez kötött protoporphyria Hepatoerythropoeticus porphyria Porphyria variegata Congenitális erythropoeticus protoporphyria
GENOPHOTODERMATOSISOK	Xeroderma pigmentosum Cockayne szindróma Trichothiodystrophia Bloom szindróma Rothmund-Thomson szindróma
EXOGEN VAGY GYÓGYSZER/KÉMIAI ANYAG ÁLTAL INDUKÁLT PHOTOTOXIKUS VAGY PHOTOALLERGIÁS REAKCIÓK	Gyógyszer indukálta photoszenzitivitás Photokontakt dermatitis Pseudoporphyria
PHOTOEXACERBÁLT KÓRKÉPEK	Szisztémás lupus erythematosus Cutan lupus erythematosus Dermatomyositis Melasma Sjögren szindróma Darier betegség Rosacea

2. táblázat

Photodermatosisek csoportosítása (13, 17)

Miután patogenetikai szerepe van a fénynek, a bőrtünetek megelőzésében a kezelésben is fontos a károsodást előidéző fényexpozíció elkerülése (19).

Fényvédelem eszközei

A fényvédelem alapvető elemei a direkt napfény expozíció kerülése 10 és 16 óra között, az árnyékban tartózkodás, napszemüveg használata, megfelelő ruházat viselése (kalap, hosszú ujjú felső és nadrág), a szolárium kerülése és fényvédő krémek alkalmazása (2).

A fényvédők fő összetevői két csoportba sorolhatóak:

1. Fizikai (anorganikus) filterek:

cink-oxid, titánium-dioxid, vasoxid

2. Kémiai (organikus) filterek:

cinoxate, dioxybenzone, ensulizole, homosalate, meradimate, octinoxat, octisalate, octocrylene, padimate O, sulisobenzene, oxybenzone, avobenzene, ecamsule, aminobenzoésav, trolamine

A fizikai filterek hatásának alapja, hogy abszorpció mellett, a felszínről visszaverik, szétszórják a fényt (20). Fotostabilak, nem allergizálnak, ezért gyerekeknek is ajánlott az alkalmazásuk. Az UVA és az UVB sugarak mellett a látható fény ellen is nyújtanak védelmet, ami döntően a szemcsék méretétől függ (a jobb kozmetikai elfogadhatóság miatt mikronizált formák kevésbé alkalmasak a látható fény elleni védelemre). A formuláció és más anyagok (vas oxid) bevezetésével próbálja az ipar ezt menedzselni (21). A mikronizáció miatt a felszívódó képességet intenzíven tanulmányozzák (22, 23).

A kémiai filterek hatásának alapja, hogy az UV sugarakat elnyelik és hőenergiává alakítják át, vagy konformációs molekuláris változáson mennek keresztül vagy magasabb hullámhosszú sugarakat bocsátanak ki. Photoallergének lehetnek, mint pl. az octocrylen, a bőrbe penetrálhatnak és reaktív oxigén szabadgyökök felszabadulását eredményezhetik. A kémiai filterek egy része csak az UVA, másik részük az UVB és harmadik részük az UVA és UVB sugarakkal szemben is védenek, így többnyire kombinációban használják (24).

Kezdetben a fényvédő lokális készítmények fő célja a napégés megakadályozása volt, amiért az UVB tartomány felel. Az UVB védelem erősségét a sun protection faktor (SPF) fejezi ki. Nyilvánvalóvá vált, hogy az UVA védelem is fontos mind a photoaging, de főleg a photodermatosisek vonatkozásában. Az UVA protection faktor (UVA-PF) az esetlegesen UVA által okozott minimális erythema és a tartós pigmentáció értékelésére szolgál. Az Európai Bizottság ajánlása alapján az UVA elleni védelem az SPF legalább 1/3-a kell legyen. Széles spektrumúnak pedig akkor nevezhető egy fényvédő, ha a kritikus hullámhossz, amely ellen védelmet nyújt, legalább 370 nm (25).

Az UV és a látható fény elleni védelem fokozható színezett fényvédők alkalmazásával, melyek vas oxidot vagy pigmentált titánium-dioxidot tartalmaznak. Antioxidánsok mint pl. C-vitamin, E-vitamin, polifenolok hozzáadásával

a ROS felszabadulása csökkenthető és a ROS mediálta DNS károsodás is gátolható, valamint a photoaging ellen is védelmet nyújtanak (26). A flavoproteinek csoportjába tartozó fotoliáz az UVB indukálta DNS fotoproduktumokat javítja ki, ezáltal a már meglévő DNS károsodás kijavítása mellett a további DNS károsodástól is véd (27) egyben jó kutatási modell is (28, 29).

Fontos kiemelni, hogy a lokális készítmények a bevizsgált fényvédelmet csak akkor biztosítják, ha megfelelő vastagságban (praktikusan 1 teáskanálnyi krém az arcfületre) és megfelelő gyakorisággal (általában 3 óránként ismételt) alkalmazzák (30). A mindennapi életben ezek a feltételek ritkán teljesülnek.

A lokális készítmények mellett igény van a szisztémásan alkalmazható fényvédelmet nyújtó hatóanyagokra, melyek fejlesztése utóbbi időben egyre inkább teret nyert. Ilyen forgalomban lévő leggyakrabban alkalmazott hatóanyag többek között a Polypodium leucotomos, a nicotinamid és az afamelanotid. Ezenkívül növényi kivonatok, fűszerek, tea, a napi diéta alkotórészei is befolyásolhatják a bőr napfényre adott válaszát (31).

A Polypodium leucotomos a trópusi páfrány kivonata. A szuperoxid anion, lipid peroxidáz, hydroxyl gyökök neutralizálása mellett csökkenti a COX-2 expressziót, p53 génmutációt, CPD-k, sunburn sejtek és gyulladásos infiltrátum mértékét. Növeli a minimális erythema (MED) és a minimális phototoxikus dózist (MPD), ezáltal a polymorf fényexanthema (PFE) és egyéb photodermatosisek prevenciójára is alkalmazható (32).

A nicotinamid a B3 vitamin (niacin) aktív formája. A DNS repairt fokozza, ezáltal az aktinikus keratosisek és non-melanoma bőrdaganatok prevenciójában szerepet játszhat (33).

Az afamelanotid α -melanocita stimuláló hormon analog. Stimulálja az eumelanin termelést az epidermisben UV indukálta sejt-károsodás nélkül. Erythroetikus protoporphyria (EPP) és X-hez kötött protoporphyria (XLP) betegek esetén fotoprotektív hatású. Az EMA 2014-ben hagyta jóvá, ebben az indikációban, implantátum formájában felnőttek számára.

2022. decemberben a jóváhagyást 12-éves kortól kiterjesztették. Emellett klinikai vizsgálati anyagok bizonyítják, hogy szerepe lehet a polymorf fényexanthema és a solaris urticaria prevenciójában is (34).

A betegségekre specifikus fényvédelmi ajánlásokat a 3. táblázat szemlélteti (35).

Photodermatosisek

Idiopathiás photodermatosisek

Polymorf fényexanthema

A leggyakoribb immunmediált idiopathiás photodermatosisek, melyet 50%-ban UVA, 25%-ban UVA és UVB sugarak, ritkán a látható fény indukálnak, és többnyire élet-hosszig tartó fényérzékenységgel jár (36). Napfényexpozíciót követően órák, vagy akár napok múlva alakulnak ki

Kórkép	Akciós spektrum	Ideális fényvédő
Melasma, PIH	rövid hullámhosszú látható fény, UVA, UVB	Széles spektrumú fényvédő (SPF 50+, UVA, UVB) látható fény blokkolóval (vas oxid)
Porphyria	látható fény	
CAD	UVB, UVA, látható fény	
Solaris urticaria	rövid hullámhosszú látható fény, UVA, UVB	egyéni spektrumnak megfelelő
PLE	UVA, UVB	Széles spektrumú fényvédő (SPF 50+, UVA, UVB) Adekvát UVA elleni védelemmel bíró fényvédő (bekarikázott UVA jel), antioxidánsok, esetenként látható fény blokkolóval (vas oxiddal)
Aktinikus prurigo		mint PLE
Gyógyszer okozta fényérzékenység		SPF 50+, UVA, + antioxidánsok
Lupus erythematosus		SPF 50+, UVA, + antioxidánsok
Fotoaggravált kórképek (Acne, AD)		SPF 50+, UVA, + antioxidánsok
Genodermatosisok, XP		SPF 50+, UVA, + repair enzimek
NMSC, Melanoma malignum prevenció		SPF 50+, UVA magas rizikó esetén: + repair enzim

3. táblázat

Betegség specifikus fényvédelmi ajánlások (35)

PIH: postinflammatorikus hiperpigmentáció, CAD: krónikus aktinikus dermatitis, PLE: polymorf fényexanthea, AD: atópiás dermatitis, XP: xeroderma pigmentosum, NMSC: nem melanoma bőrdaganat

viszkető bőrtünetek macula, papula, vesicula (egy betegen jellemzően azonos formában). Rendszerint a tavaszi/nyári első napsugarak váltják ki. A betegek maguktól is kerülik a fényt. Az akut tünetek ekkor egy-két hét alatt elmúlnak, a napfénynek kitett bőrfelületeken ismételtelen megjelennek. Jellemző, hogy a tünetek intenzitása a betegek többségében spontán is a nyár folyamán gyengülnek. Megelőzésében a fizikai filtereket is tartalmazó, UVA sugarak ellen is védelmet nyújtó, széles spektrumú, antioxidáns hatású ferulinsavat (37), ecotint (38), DNS repair enzimeket tartalmazó fényvédők hatásosabbak, mint a konvencionális készítmények (39). Alacsony suberythemás dóziszú nb-UVB, vagy PUVA fototerápiával hardening jelenség (hámhyperplasia, pigmentáció, immunosuppresszió), fotokondicionálás érhető el, mely a tünetek kialakulásának prevenciójában játszik szerepet. A fotokondicionálás megkezdése tavasz előtt szükséges hetente 2-3 alkalommal, 4-6 héten át (2).

A *Polypodium leucotomos* a korábban leírt hatása révén alkalmas a PFE prevenciójára (40). Vizsgálták a béta karotin, licopin, nicotinamid, D-vitamin szerepét is a PFE tünetek megelőzését illetően, azonban ellentmondásosak az adatok és nincs elegendő evidencia a hatékonyságukra vonatkozóan (41). Ezeken felül pedig az afamelanotiddal van fázis III. vizsgálat folyamatban (34).

Kezelését tekintve lokális, súlyosabb esetben szisztémás kortikosteroidok adása javasolt. 1,25 dihidroxid- D-vitamin (calcipotriol) krém csökkentheti a bőrtüneteket. Hydro-

xychloroquin is javasolható. Rezisztens esetekben cyclosporin, azathioprin alkalmazásával érhető el javulás (2).

Hydroa vacciniforme

Nagyon ritka, már gyermekkorban jelentkező, fényérzékenységgel járó kórkép, melyet a napfénynek kitett bőrterületeken fájdalmas/viszkető hólyagok megjelenése jellemez, melyek varioliform hegek hátrahagyásával gyógyulnak. Eredetileg jóindulatú betegséggént írták le a nyugati országokban a szisztémás tünetek hiánya és a betegség serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban bekövetkező spontán visszafejlődése miatt. UVA (42) és UVB (43) provokáló szerepére is vannak adatok. A latin-amerikai és ázsiai gyermekeknél azonban igazolódott EBV infekció a háttérben és leírták egy súlyosabb formáját, a hydroa vacciniforme-szerű EBV+ T sejt lymphoproliferatív betegséget. Ekkor a fényérzékenység mellett szisztémás tünetek és a szűnyogcsípésre kialakuló nagy allergiás reakció is jellemző tünet.

Ritkán valódi lymphomát diagnosztizálnak a háttérben (44). Kialakulásukban a genetikai fogékonyság és az EBV infekció tehető felelőssé (45).

Dermatitis vernalis aurium (Juvenile spring eruption)

Fiatal fiúk fülkagylóján koratavasszal jelentkező vesiculákat legtöbbször a PFE variánsának tartják (46).

Solaris urticaria

Ritka photodermatosis, melyet 5-10 perces napfény-expozíciót követően megjelenő urticák jellemeznek. A pathomechanizmus pontosan nem tisztázott (47). A tüneteket kiváltó akciós spektrum széles, UVA, UVB és a látható fény is indukálhatja (48). Széles spektrumú fényvédő mellett színezett fényvédő is javasolható a látható fény elleni védelem miatt, továbbá szisztémás fényvédelemként *Polypodium leukotomos* (32). Kezelésére az antihisztaminok, kortikosteroidok, fotodeszenzitizáció általában nem elegendő. Omalizumab IgE ellenes monoklonális antitest azonban hatékonynak bizonyult. Emellett refrakter esetekben IVIG (2,5 g/ttskg 2-5 napig) és cyclosporin A (4,5 mg/kg/nap) hatékony alkalmazásáról számoltak be. A plazmaferézissel kapcsolatban megoszlanak a vélemények. PUVA kezeléssel kombinálva eredményes lehet, azonban egyes vizsgálatokban tartós hatását nem sikerült alátámasztani. Phototerápiával (UV-A, UV-B, PUVA) hardening érhető el, de ez általában önmagában nem elegendő (49). Afamelanotiddal phasis II. vizsgálatok vannak folyamatban (34). Ezeken felül szisztémás szteroidok, leukotrién receptor gátló, antimaláriás szerek, prostaglandin inhibitorok, orális beta-carotin alkalmazá-

sával voltak próbálkozások, csekély eredménnyel. *Solaris urticaria* menedzselésében kombinált terápiára kell törekedni (49, 50).

Krónikus aktinikus dermatitis (CAD)

Multifaktoriális kórkép, késleltetett celluláris UV-A hyperszenzitivitás, gyógyszerek, kontakt, irritatív faktorok, exogén fotoallergének okozta ekzema. Középkorú férfiakban gyakoribb. CD8+ citotoxikus T sejtekből álló infiltráció alakul ki a dermisben, míg a differenciál diagnózisban leginkább nehézséget okozó CTLC-ben vagy Sezaryban CD4+ T sejt infiltrátum dominál. Photopatch teszt pozitív. Gyakrabban az UV-B a kiváltó spektrum. Fényvédelem mellett a kiváltó gyógyszerek, fotoallergének kerülése, nb-UVB pofilaktikus fototerápia, topikális kortikosteroid vagy kalcineurin inhibitor alkalmazható (51). Szisztémásan prednisonon, azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexát, hydroxycloquin, thalidomide, cyclosporin, makrofág aktiváló faktor (52) jön szóba. Dupilumab alternatív vagy adjuváns kezelésnek választható (53). JAK inhibitorok közül esetbeszámolókból JAK1/JAK3 gátló tofacitinibbel vannak jó tapasztalatok (54). Így nemcsak atópiás dermatitisben,



1. a, b, c, d ábra

a) Phototoxikus reakció; b) Erythroetikus protoporphyria;
c) Porphyria cutanea tarda; d) Szubakut cutan lupus erythematosus

psoriasisban, alopecia areatában de újabban már refrakter CAD kezelésére is alkalmazható. Apremilast orális PDE-4 gátló csökkenti a gyulladáshoz vezető citokineket (TNF- α , interferon- γ , IL-2, IL-6, IL-12), fokozza az IL-10 szintjét. CAD-ban 6 hétig alkalmazva szignifikáns javulást lehetett elérni, a bőrtünetek csökkentek, mellékhatások nem alakultak ki (55).

Exogén vagy gyógyszer/kémiai anyag által indukált phototoxikus vagy photoallergiás reakciók

Gyógyszer indukálta photoszenzitivitás

Az UV sugarak és a gyógyszer interakciója által létrejövő, gyakori cután reakciók. Photoszenzitív gyógyszerek által okozott nemkívánatos események 8%-ban fordulnak elő (56). A tünetek a napfénynek kitett bőrterületeken jelentkeznek (57). A gyógyszer vagy metabolitja jelen van a bőrben, melyek képesek látható fény vagy az UV sugárzás abszorpciójára. Az esetek 83,6%-ában az UVA, 14,5%-ban UVA és UVB, míg 1,8%-ban az UVA sugarak és a látható fény játszik szerepet a kialakulásukban. A napfényen kívül mesterséges UV-fényforrások, mint az orvosi fényterápiás lámpák, szoláriumok, LED-ek, UV-lézerek, és egyéb az iparban használt lámpák is indukálhatják. (57). Phototoxikus gyakoribb reakciót általában UVA, míg a ritka photoallergiás reakciót szélesebb spektrum provokálja. Szisztémás és lokálisan alkalmazott gyógyszer is állhat a háttérben. A phototoxikus reakció során direkt sejt károsodás jön létre, mely dóziszfüggő. A napfény hatását követően 30 perccel-24 órával jelenik meg a fényexponált felületen általában túlzott napégés, fájdalmas erythema, oedema, hólyagképződés formájában nyilvánul meg, mely

pigmentációval gyógyul (1. a ábra). Azonban photoonycholysis, pseudoporphyria, eruptív teleangiectasia, pellagra-szerű tünetek és hyperpigmentáció képében is jelentkezhet. A photoallergiás reakció immunmediált folyamat, háttérben IV. típusú hyperszenzitivitási reakció áll, mely nem dóziszfüggő és intenzitása az idővel növekvő. A napfénynek kitett bőrterületeken néhány nap múlva ekzema-szerű, vagy lichenoid vagy erythema multififorme vagy subacut/krónikus lupus erythematosusra jellegzetes bőrtünetek jelennek meg, később a tünetek szóródnak (58, 59). Az anamnézis és fizikális vizsgálat, valamint kórszövet-tani és klinikai tesztek (phototesztet és a photopatch tesztel) lehet differenciálni a phototoxicitás és a photoallergia között. Ez általában a klinikai gyakorlatban nem egyszerű, azonban nincs is hatással a kezelésre. A 4. táblázat ábrázolja a phototoxikus és photoallergiás reakciók jellemzőit (13, 57).

Számos photoszenzitív gyógyszer szerepel a szakirodalomban, amelyek közül kiemelendő az amidaron, a klórpromazin, a doxyciklin, a hidroklorotiazid, a nalidixsav, a naproxen, a piroxikám, a tetracyclin, a tioridazin, a vemurafenib és a vorikonazol.

A leggyakoribb fényérzékenységet okozó gyógyszereket az 5. táblázat tartalmazza (13, 60).

A kezelés alappillére a megelőzés, beleértve a betegek tájékoztatását a fokozott fényérzékenységre való hajlamról, valamint a megfelelő napvédő intézkedések alkalmazása.

A fényérzékenységi reakció fellépése után szükség lehet a kiváltó gyógyszer abbahagyására és szisztémás kortikosteroiddal való kezelés. Bizonyos gyógyszerek esetében hosszú távú megfigyelés indokolt, mivel nagyobb a melanoma vagy cSCC kialakulásának kockázata (61, 62, 63, 64, 65).

	Phototoxikus reakció	Photoallergiás reakció
Incidencia	gyakori	ritka
Patomechanizmus	citotoxikus reakció	késői hyperszenzitivitási reakció
Spektrum	UVA	széles
UV dózis	magas	alacsony
Kezdet	perceken belül	> 24 óra
Klinikum, lokalizáció	változatos, diffúz erythema az exponált felületen	ekzema szerű tünetek, szóródnak
Szubjektív panasz	égető érzés	viszketés
Szövettan	sejtnekrózis, dermalis lymphocytás infiltráció	epidermalis spongiosis, vesicula, epidermalis lymphocytá exocytosis, perivascularis gyulladáshoz infiltrátum
Pigmentációs eltérés	gyakori	ritka
Photopatch teszt	korai irritatív reakció, decrescendo	késői allergiás reakció, crescendo

4. táblázat

Phototoxikus és photoallergiás reakció összehasonlítása (13, 57)

	Fotoszenzitizáló gyógyszerek
Antibiotikumok	doxycyclin, tetracyclin, ciprofloxacín, levofloxacín, ofloxacín, trimetropin
Antifungális szerek	griseofulvin, vorikonazol, terbinafin
Antimaláriás szerek	kinin, qloroquin, hidroxyqloroquin
Antihisztaminok	cetirizin, difenhidramin, loratadin, prometazin, ciproheptadin
Antiarrithmiás szerek	amiodaron, kinidin
Calcium csatorna blokkolók	diltiazem, nifedipin
Béta blokkolók	bisoprolol, metoprolol, atenolol
Koleszterinszint csökkentők	szimvasztatin, atorvastatin, lovasztatin, pravasztatin, fenofibrát
Daganatellenes szerek	5-FU, vinblasztin, dacarbazin, vemurafenib
Diuretikumok	tiazidok, hidroklorotiazid, klórtalidon, klorotiazid, furosemid
Nem szteroid gyulladáscsökkentők	ibuprofén, naproxen, celecoxib, piroxicam, ketoprofén,
Orális fogamzásgátlók, ösztrogének	estrogen+progesteron
Fenotiazinok	klórpíramin, prometazin, flufenazin
Triciklikus antidepresszánsok	imipramin
Psoralenek	8-metoxi-psoralen
Retinoidok	acitretin, isotretionin
Szulfonamidok	acetazolamid, szulfaszalazin, szulfamethizol, szulfazidin, szulfamethoxazol
Szulfanilureák	glipizid
Immunszuppresszív szerek	ciklosporin, azathioprin, tacrolimus, szteroid

5. táblázat

Photoszenzitizáló gyógyszerek (13, 60)

Porphyria

Olyan anyagcserebetegség, amelynek hátterében a hem bioszintézisében részt vevő enzimek veleszületett vagy szerzett defektusa áll. Cután és neurovisceralis, vagy kombinált porphyriákat különböztetünk meg. A cután porphyriák közé tartozik a porphyria cutanea tarda (PCT) és az erythrotoetikus protoporphyria (EPP). A PCT a leggyakoribb porphyria, hátterében az uroporphyrinogén – dekarboxiláz III. enzim defektusa áll. Sporadikus és familiáris esetek fordulnak elő. A hajlamosító tényezők közé tartozik az alkohol, ösztrogén, HIV, hepatitisz fertőzés és a dohányzás. A tünetek a kézháton, kézujjakon, arcon, fénynek kitett területeken jelennek meg vesiculák, majd erosiók, hypo/hyperpigmentáció, miliumok, hegek formájában (*I. b. ábra*). A bőr fragilitása fokozott. Szekunder fertőzés gyakori. Szérum transzamináz szint emelkedett lehet. Hepatitis esetén májcirrhosis előfordulhat. A diagnosztikát tekintve vírusserológia (HBV, HCV) javasolt a plazma és vizelet összporfirin szint, szérum vas-és ferritin szint meghatározás mellett, melyek szintje emelkedett. Szűrő teszt a bíborvörös fluoreszkáló vizelet Wood-fényben. HHC génmutációk irányába szűrésre gondolni kell. Prevenziót tekintve a fentebb említett provokáló faktorok elhagyása,

vasbevitel korlátozása szükséges a fényvédelem mellett. Az akcióspektrum 400-410 nm, így UV-A és látható fény elleni védelem is szükséges. Ezért titán-dioxidot, cink-oxidot, vas-oxidot tartalmazó fényvédők használata javasolt védő ruházat alkalmazása mellett. A kezelésben, ha hepatitisz igazolódott annak kezelése fontos. A porfirin szint vérlebocsátással (eleinte hetente 300-450 ml, majd ritkítva) ferritinszint és anaemia monitorozása mellett végezhető. A bőrtünetek gyorsabban javulnak, a porfirinszintek normalizálódásához akár 12 hónap is szükséges. Hydroxychloroquin gátolja a porfirinek szekrécióját, alacsony dózisban (heti 2x 100 mg) 6-9 hónapig alkalmazható, ha nem áll fenn HFE mutáció, vagy ferritin szint normál tartományban van. Rendszeres szemészeti vizsgálat, májenzimkontroll javasolt mellette. Deferoxamin (kelátképző) is javasolható azon betegeknek, akiknél a fentebb említettek ellenjavalltak. Hatékonysága elmarad a phlebotomiához és a hydroxychloroquinhoz képest (*13, 66, 67*).

Erythrotoeticus protoporphyria (EPP)

A ferrokelatáz enzim veleszületett autoszomalis recesszív defektusa okozza protoporfirin IX felszabadulását eredményezi. A betegek az UVA és a látható fényre is ér-

zékenyek. Kora gyermekkortól a fény a bőrön fájdalmat esetleg csalánkiütést, ödémát ritkán vesiculákat, az orron narancshéjra emlékeztető tünetet okoz (1. c ábra). A plazma, széklet és vvt porfirin emelkedett. A betegek 5%-ban cholestasis miatt akut májelégtelenség alakulhat ki (68, 69). Nincs hatékony módszer a protoporfirinszint csökkentésére EPP-ben. A látható fényre való érzékenység egészségügyi problémát is jelenthet, mivel műtét közben a műtő lámpának a fénye ödémát okozhat a műtét régiójában. Laparoscopia esetén is okozhat problémát a laparoscóp fénye. A kezelés fő célja a tünetek megelőzése. Az EPP-ben alkalmazható fényvédelem jól példázza a nehézségeket és a fényvédelem terén elért eredményeket. A betegek már kora gyermekkorban megtanulnak alkalmazkodni a fényérzékenységhez mind a ruházattal mind a mindennapi életvitellel. Életminőségüket rontja a folytonos fény kerülése, fényszűrők alkalmazása otthonukban. Hajlamosak D-vitamin-hiányra és csonttritkulásra, ami miatt ezek pótlása is szükséges (70). Az átlag populáció által használt fényvédő krémek a látható fény ellen nem védenek. Újabbban a színezett vas oxidot tartalmazó készítményekről bizonyították a látható tartományban is fényvédő aktivitásukat. Némi fényvédelmet nyújtanak (2-3MED) a stratum corneumot megfestő dihidroxi aceton tartalmú barnító krémek. A PFE-ben bevezetett fotokondicionálás (hardening) óvatos nbUVB szintén eredményezhet némi fényvédő hatást. Szisztémásan alkalmazható béta karotin 60-180 mg/nap dózisban korábban elterjedt terápia volt, de randomizált vizsgálat nem igazolta kedvező hatását. Ezen kívül a béta karotin nagyobb dózisa sárga bőrpigmentációt okoz, valamint a tüdőrák kockázatát növeli. Az utóbbi időben a szisztémás fényvédelmet nyújtó Polypodium leukotomos kivonat protektív hatását igazolták PCT-ben és EPP-ben is. Az egyetlen EPP-ben engedélyezett gyógyszer az afamelanotid a bőrsejtekben a melanocortin 1 receptorhoz kötődve az eumelanin szintézist segíti elő, így a bőr fokozottabban pigmentálttá válik (71)(72) továbbá antioxidáns hatása is van (71). Mellékhatásként leggyakrabban hányinger, fejfájás jelentkezik (72). A betegek napfényvel szembeni toleranciáját növeli és csökkenti a tünetek intenzitását, ezáltal jelentősen javítja a betegek életminőségét, de nem nyújt oki kezelést (73).

Pseudoporphyria

Fény exponált területeken hólyagok, PCT-nek megfelelő tünetek jelentkeznek. A vizelet porfirin és autoantitest negativitása esetén kell gondolni pseudoporphyriára. Leggyakrabban krónikus vesebetegéknél, dializáltakon fordul elő (74). Komplex széles spektrumú fényvédelem szükséges.

Genophotodermatosisek

A genom instabilitásával jellemezhető ritka betegségek, a xeroderma pigmentosum, Cockayne-szindróma, Trichohiodystrophia, Bloom szindróma, Rothmund-Thomson szindróma tartoznak ebbe a csoportba (69).

Xeroderma pigmentosum

Leginkább ismert genophotodermatosisek amely AR öröklődik. A DNS hibajavítás nem megfelelő a nukleotid exciziós repair (NER) enzimrendszer valamelyik fehérjéjének veleszületett defektusa miatt. Korai bőr- és belszervi tumorok, korai öregedés, pigmentációs rendellenességek, xerotikus bőr (innen az elnevezés) teleangiectasia ún. poikiloderma fordul elő. Szemészeti, neurológiai szövődeményekkel, korai letalitással járó kórkép (69). A legtöbb esetben a bőrtumorok kialakulása 10.000 x fokozottabb. Az edukáció és a fényvédelem esszenciális, valamint komplett menedzselés szükséges (75). Folyamatos fényvédő, védő ruházat, UV szűrős szemüveg alkalmazása mellett körültekintést igényelnek a beltéri UV-t kibocsátó fluoreszkáló fényforrások, illetve ablakokon átjutó fény, melyektől megfelelő távolságot kell tartani. Lokális fényvédelemre repair enzimek (fotoliáz, T4 endonuclease) alkalmazásával vannak irodalmi adatok (75). Az életmód mellett per os szisztémás kezelések is szóba jönnek: nikotinamid, afamelanotide-dal II. fázisú vizsgálatok folynak (33), P. leukotomos csökkentette az erythema intenzitását (76). D vitamin szupplementáció elengedhetetlen a bőrtumorok bőrgyógyászati, sebészeti, onkológiai menedzselése mellett (77). A pembrolizumab (78), különböző field kezelésekről (PDT, 5-FU, imiquimode) (79), per os acitretin/isotretionin (80) vannak pozitív preventív irodalmi adatok. Fontos a genetikai tanácsadás, a perinatalis diagnosztika. Oki kezelést a génterápia jelentene, melyre in vitro adatok vannak (81). A génexpresszió módosítására is vannak in vitro próbálkozások pl. aminoglikozid antibiotikum korai terminációs codon mutáció esetén elősegítheti a teljes hosszúságú fehérje átírását (82).

Photoexacerbált vagy photoaggravált kórképek

Lupus erythematosus (CLE)

A lupus erythematosus krónikus, gyulladásszerű, autoimmun kórkép, mely esetén a fény provokáló hatása a betegség tüneteire mind szisztémás, mind cután formában jól ismert. A bőrtünetek a klinikai kép, hisztopathológiai jellemzők és szerológiai eltérések alapján három fő csoportba sorolható: akut (ACLE), szubakut (SCLE), és krónikus cután lupus erythematosus (CLE) (1. d ábra). Kiemelendő, hogy a legújabb EULAR/ACR diagnosztikai kritérium rendszerben a fényérzékenység, mint diagnosztikai kritérium nem szerepel, de a terápiás guideline-ok a fényvédelem szükségességét első helyen említik (83-86).

Az UV fény 70-100%-ban indukál bőrtüneteket SCLE-ben, 64%-ban DLE-ben. Rendellenes UV-reakció 40-90%-ban jelentkezik LE betegekénél (87). Számos adat bizonyítja az UV-fény patogén szerepét LE-ben, nemcsak a bőrtünetek tekintetében, hanem az UV súlyosbíthatja a szisztémás tüneteket SLE-ben (88). UVR fokozza a lymphocyták toborzást és az antitest dependens cellularis citotoxicitást. Az UV a DNS károsodáshoz, apoptosishoz, autoantigén sejt felszínre kerüléséhez járul hozzá. Emel-

lett a ROS mitokondrium károsodást és apoptosist indukál. Az UVB a citokin/kemokin felszabadulásért, adhéziós molekula expressziójáért (IL-1, TNF-alfa, ICAM-1, HLA-DR expresszió) lymphocita toborzásért felelős (89-92). A phototesztek (MED, MPD) a CLE-s egyének 50%-ában mutatnak fényérzékenységet. A legtöbb betegen UVB, UVA vagy mindkettő kiválthatja a tüneteket. Ez az aktuálisan tünetmentes, de a korábban tünetes területeken végzett nagy felületet magában foglaló (2-3x 3-4 cm) provokációs próbával is bizonyítható. Fontos megjegyezni, hogy a leolvasási idő 7-30 napot vesz igénybe (93). A hosszú látencia idő miatt a betegek egy része nem ismeri fel a fény provokáló szerepét. Az ACLE, a SCLE és a lupus erythematosus tumidus a legfényérzékenyebb LE csoportok 169 LE-beteg adatai alapján (94). Számos tanulmány kimutatta, hogy a széles spektrumú fényvédők megelőző hatásúak. A fényvédők a kezelési algoritmus részét képezik (5), emellett fontos a fotoszenzitív gyógyszerek elhagyása, a fizikai védelem, a fény kerülése, széles karimájú kalap viselése, UVA blokkoló fólia alkalmazása autóban. Személyes tapasztalataink és tanulmányaink alapján a CLE szenvedő betegek fényvédő használata hiányos. CLE-s férfiak, sötét bőrű betegek és 31-50 éves betegek a legkevésbé valószínű, hogy fényvédelmet alkalmaznak (95). A betegek társasági életét nemcsak fényérzékenységük, hanem napvédelmi szokásaik is jelentősen befolyásolják (96). Fényvédők használata mellett bőrtünetek súlyossága csökken (97).

Dermatomyositis

Mind a lupus erythematosust, mind a dermatomyositist provokáló fény hatásspektruma az UVB és UVA tartományba esik. A betegek 50%-ban jelentkezik photoszenzitivitás (98), valamint a Mi-2 antitestek is felelősek a fotoszenzitivitásért (99, 100). UVB/UVA fényvédő rendszeres használata ajánlott, SPF50+ nem szükséges télen, magasabb szélességi fokban-természetes hardening -photoadaptáció jelenség miatt (25, 101, 102).

Melasma

Az utóbbi években fordult a figyelem a látható fény pigmentációt fokozó hatására. Különösen sötétebb bőrtípusú egyénekben a látható fénynek van a legnagyobb szerepe a nem kívánatos pigmentfoltok, melasmák kialakulásában (10). Személyre szabott fényvédelem elengedhetetlen a terápiás sikerhez (103). Hátterében genetika és hormonális tényezők (ösztrogén, progeszteron, postmenopausalis hormon pótlás) gyógyszerek (orális anticoncipiens), napfény szerepe merül fel. Kezelése kihívást jelent a nem megfelelő terápiás válasz, gyakori relapsusok miatt.

Fizikai fényvédelem, széles spektrumú-UVA, UVB, HEV elleni védelem, színezett ill. vas oxidot tartalmazó fényvédő használata egész évben javasolt. Camouflage kozmetikai álcázásra használható. Emellett depigmentáló externák, peelingek, IPL, lézeres kezelések kombinációja segíthet a tünetek mérséklésében. Súlyos terápia rezisztens

estben tranexámsav per os javasolható a fényvédelem mellett (104). Elsővonalbeli topikális terápia a 4% hidrokinon naponta egy-két alkalommal alkalmazva, mely maximum 6 hónapig javasolt. Alternatív szerek a kojasav, azelainsav, niacinamid. Közepesen súlyos/súlyos melasmában hidrokinon/tretionin/fluorocinolon hármass kombináció használható esténként egy alkalommal, 2-4 hónapon át.

Másodvonalbeli terápiaként felület peeling (glikolsav, TCA, alfa-hidroxysav, Jessner oldat, szalicilsav) 2-4 hetente, összesen 6 alkalommal alkalmazható a topikális kezelések mellett. Harmadvonalban lézer/ IPL jön szóba (105, 101).

Egyéb ritkább fotoaggravált betegségek (Sjögren szindróma, Darier betegség, rosacea, pemphigus) estén is fontos felismerni a fény provokáló szerepét és fényvédelmet alkalmazni. Ez különösen nehéz azokban az esetekben, ahol általában fototerápia kedvező hatása a tünetek menedzselésében például: atopiás dermatitis, seborrhoeás dermatitis, psoriasis, lichen planus (aktinicus), erythema multiforme, mycosis fungoides.

Összefoglalás

Fokozódó bizonyítékok mutatják, hogy photodermatosisokban nem elegendő csak a bőr fototípusnak megfelelő fényvédelem, hiszen a különböző patológiás bőrfolyamatokat különböző hullámhosszúságú fény provokálja. Így a provokáló hullámhossz ismeretében egyénre szabott fényvédelem szükséges, ami a viselkedés, öltözködési szokások mellett a lokális hatékony fényvédő szereken kívül magában foglalja egyre inkább a szisztémás fényvédelmi lehetőségeket. A D-vitamin pótlásra különös figyelmet kell fordítani a szigorú fényvédelmet igénylők esetén, itt a szupplementációt nyáron is szükséges alkalmazni, bár az általános (rendszerint nem kielégítő mennyiségű és gyakoriságú) fényvédő-használat az átlag populációban nem akadályozza meg a bőr saját D-vitamin szintézisét.

IRODALOM

1. Merin K.A., Shaji M., Kameswaran R.: A Review on Sun Exposure and Skin Diseases. *Indian J Dermatol.* (2022) 67 (5), 625.
2. Horkay I.: Klinikai photodermatologia.: Medicina Könyvkiadó, Budapest; (2008).
3. Elmets C.A. Overview of cutaneous photosensitivity: Photobiology, patient evaluation, and photoprotection 2022 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cutaneous-photosensitivity-photobiology-patient-evaluation-and-photoprotection?search=Overview%20of%20cutaneous%20photosensitivity:%20Photobiology,%20patient%20evaluation,%20and%20photoprotection.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
4. de Assis L.V.M., Tonolli P.N., Moraes M.N., és mtsai.: How does the skin sense sun light? An integrative view of light sensing molecules. (2021) 47, 47.
5. Kuhn A., Gensch K., Haust M., és mtsai.: Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 64 (1), 37-48.
6. Brash D.E., Wionkal N.M., Remenyik E., és mtsai.: The DNA damage signal for Mdm2 regulation, Trp53 induction, and

- sunburn cell formation in vivo originates from actively transcribed genes. *J Invest Dermatol.* (2001) *117* (5), 1234–40.
7. *Brash D.E., Rudolph J.A., Simon J.A., és mtsai.*: A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1991) *88* (22), 10124–8.
 8. *Paragh L., Csehely C., Varga R., és mtsai.*: A bőr öregedése Borgyogy Venerol Sz. (2020) *96* (3), 115–26.
 9. *Tanveer M.A., Rashid H., Tasduq S.A.*: Molecular basis of skin photoaging and therapeutic interventions by plant-derived natural product ingredients: A comprehensive review. *Heliyon.* (2023) *9* (3), e13580.
 10. *Ezekwe N., Maghfour J., Kohli I.*: Visible Light and the Skin. *Photochem Photobiol.* (2022) *98* (6), 1264–9.
 11. *Ceresnie M.S., Patel J., Lim H.W., és mtsai.*: The cutaneous effects of blue light from electronic devices: a systematic review with health hazard identification. *Photochem Photobiol Sci.* (2023) *22* (2), 457–64.
 12. *Barolet A.C., Villarreal A.M., Jfri A., és mtsai.*: Low-Intensity Visible and Near-Infrared Light-Induced Cell Signaling Pathways in the Skin: A Comprehensive Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* (2023) *41* (4), 147–66.
 13. *Kárpáti Sarolta G.R., Remenyik Éva és mtsai.*: Bőrgyógyászat és Venerológia. Budapest: Medicina Kiadó (2019).
 14. *Solano F.*: Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules* (Basel, Switzerland). (2020) *25*, (7).
 15. *Asare O., Ayala Y., Hafeez B.B., és mtsai.*: Ultraviolet Radiation Exposure and its Impacts on Cutaneous Phosphorylation Signaling in Carcinogenesis: Focusing on Protein Tyrosine Phosphatases(dagger). *Photochem Photobiol.* (2023) *99* (2), 344–55.
 16. *Ma J., Teng Y., Huang Y., és mtsai.*: Autophagy plays an essential role in ultraviolet radiation-driven skin photoaging. *Front Pharmacol.* (2022) *13*, 864331.
 17. *Oakley A.M., Badri T., Harris B.W.*: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. (2022).
 18. *Welti M., Ramelyte E., Dummer R., és mtsai.*: Evaluation of the minimal erythema dose for UVB and UVA in context of skin phototype and nature of photodermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2020) *36* (3), 200–7.
 19. *Medeiros V.L., Lim H.W.*: Sunscreens in the management of photodermatoses. *Skin Therapy Lett.* (2010) *15* (6), 1–3.
 20. *Kiss B., Bai P., Bíró T.*: Fizikai fényvédők biológiai hatásainak áttekintése Borgyogy Venerol Sz. (2014) *90* (3), 94–9.
 21. *Bissonnette R.*: Update on sunscreens. *Skin Therapy Lett.* (2008) *13* (6), 5–7.
 22. *Surber C., Plautz J., Osterwalder U.*: [Nano is big! Facts and myths about nanoparticulate UV filters]. *Hautarzt.* (2022) *73* (4), 266–74.
 23. *Kiss B., Biro T., Czifra G., és mtsai.*: Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Exp Dermatol.* (2008) *17* (8), 659–67.
 24. *Addor F.A.S., Barcaui C.B., Gomes E.E., és mtsai.*: Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. *An Bras Dermatol.* (2022) *97* (2), 204–22.
 25. *Strowd L.C., Jorizzo J.L.*: Review of dermatomyositis: establishing the diagnosis and treatment algorithm. *J Dermatolog Treat.* (2013) *24* (6), 418–21.
 26. *Ng S.Y., Eh Suk V.R., Gew L.T.*: Plant polyphenols as green sunscreen ingredients: A systematic review. *J Cosmet Dermatol.* (2022) *21* (11), 5409–44.
 27. *Anbualakan K., Tajul Urus N.Q., Makpol S., és mtsai.*: A Scoping Review on the Effects of Carotenoids and Flavonoids on Skin Damage Due to Ultraviolet Radiation. *Nutrients.* (2022) *15* (1), 92.
 28. *Boros G., Miko E., Muramatsu H., és mtsai.*: Identification of Cyclobutane Pyrimidine Dimer-Responsive Genes Using UVB-Irradiated Human Keratinocytes Transfected with In Vitro-Synthesized Photolyase mRNA. *PLoS One.* (2015) *10* (6), e0131141.
 29. *Boros G., Mikó E., Horkay I., és mtsai.*: Az mRNS-alapú gén-terápia dermatológiai alkalmazásának lehetőségei: fényvédelem újragondolva. *Borgyogy Venerol Sz.* (2013) *89* (5), 119–22.
 30. *Henderson S.I., King K.L., Karipidis K.K., és mtsai.*: Effectiveness, compliance and application of sunscreen for solar ultraviolet radiation protection in Australia. *Public Health Res Pract.* (2022) *32* (1) 3212205.
 31. *Marcilio Candido T., Bueno Ariede M., Vieira Lima F., és mtsai.*: Dietary Supplements and the Skin: Focus on Photoprotection and Antioxidant Activity-A Review. *Nutrients.* (2022) *14* (6).
 32. *Segars K., McCarver V., Miller R.A.*: Dermatologic Applications of Polypodium leucotomos: A Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2021) *14* (2), 50–60.
 33. *Mainville L., Smilga A.S., Fortin P.R.*: Effect of Nicotinamide in Skin Cancer and Actinic Keratoses Chemoprophylaxis, and Adverse Effects Related to Nicotinamide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg.* (2022) *26* (3), 297–308.
 34. *Wu J., Cotliar R.*: Afamelanotide: An Orphan Drug with Potential for Broad Dermatologic Applications. *J Drugs Dermatol.* (2021) *20* (3), 290–4.
 35. *McDonald K.A., Lytvyn Y., Mufti A., és mtsai.*: Review on photoprotection: a clinician's guide to the ingredients, characteristics, adverse effects, and disease-specific benefits of chemical and physical sunscreen compounds. *Archives of dermatological research.* (2023) *315* (4), 735–49.
 36. *Kadurina M., Kazandjieva J., Bocheva G.*: Immunopathogenesis and management of polymorphic light eruption. *Dermatol Ther.* (2021) *34* (6), e15167.
 37. *Peres D.D., Sarruf F.D., de Oliveira C.A., és mtsai.*: Ferulic acid photoprotective properties in association with UV filters: multi-functional sunscreen with improved SPF and UVA-PF. *J Photochem Photobiol B.* (2018) *185*, 46–9.
 38. *Duteil L., Queille-Roussel C., Aladren S., és mtsai.*: Prevention of Polymorphic Light Eruption Afforded by a Very High Broad-Spectrum Protection Sunscreen Containing Ectoin. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2022) *12* (7), 1603–13.
 39. *Hofer A., Legat F.J., Gruber-Wackernagel A., és mtsai.*: Topical liposomal DNA-repair enzymes in polymorphic light eruption. *Photochem Photobiol Sci.* (2011) *10* (7), 1118–28.
 40. *Tanew A., Radakovic S., Gonzalez S., és mtsai.*: Oral administration of a hydrophilic extract of Polypodium leucotomos for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol.* (2012) *66* (1), 58–62.
 41. *Marini A., Jaenicke T., Grether-Beck S., és mtsai.*: Prevention of polymorphic light eruption by oral administration of a nutritional supplement containing lycopene, beta-carotene, and Lactobacillus johnsonii: results from a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2014) *30* (4), 189–94.
 42. *Gupta G., Man I., Kemmett D.*: Hydroa vacciniforme: A clinical and follow-up study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* (2000) *42*, 208–13.
 43. *Bickers D.R., Demar L.K., DeLeo V., és mtsai.*: Hydroa vacciniforme. *Arch Dermatol.* (1978) *114* (8), 1193–6.
 44. *Chen C.C., Chang K.C., Medeiros L.J., és mtsai.*: Hydroa Vacciniforme and Hydroa Vacciniforme-Like Lymphoproliferative Disorder: A Spectrum of Disease Phenotypes Associated with Ultraviolet Irradiation and Chronic Epstein-Barr Virus Infection. *Int J Mol Sci.* (2020) *21*, (23).
 45. *Miyake T., Yamamoto T., Hirai Y., és mtsai.*: Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *Br J Dermatol.* (2015) *172* (1), 56–63.
 46. *Oakley A.M., Ramsey M.L.*: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. (2023).
 47. *McSweeney S.M., Sarkany R., Fasshi H., és mtsai.*: Pathogenesis of solar urticaria: Classic perspectives and emerging concepts. *Exp Dermatol.* (2022) *31* (4), 586–93.

48. Haylett A.K., Koumaki D., Rhodes L.E.: Solar urticaria in 145 patients: Assessment of action spectra and impact on quality of life in adults and children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2018) 34 (4), 262-8.
49. Gaebelein-Wissing N., Ellenbogen E., Lehmann P.: Solar urticaria: Clinic, diagnostic, course and therapy management in 27 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2020) 18 (11), 1261-8.
50. Harris B.W., Crane J.S., Schlessinger J.: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. (2023).
51. Tan K.W., Haylett A.K., Ling T.C., és mtsai.: Comparison of Demographic and Photobiological Features of Chronic Actinic Dermatitis in Patients With Lighter vs Darker Skin Types. *JAMA Dermatol.* (2017) 153 (5), 427-35.
52. Paek S.Y., Lim H.W.: Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Clin.* (2014) 32 (3), 355-61, viii-ix.
53. Patel N., Konda S., Lim H.W.: Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2020) 36 (5), 398-400.
54. Vesely M.D., Imaeda S., King B.A.: Tofacitinib citrate for the treatment of refractory, severe chronic actinic dermatitis. *JAAD Case Rep.* (2017) 3 (1), 4-6.
55. Kaushik A., Narang T., Handa S.: Successful use of apremilast as a steroid-sparing agent in chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther.* (2020) 33 (6), e13809.
56. Selvaag E.: Clinical drug photosensitivity. A retrospective analysis of reports to the Norwegian Adverse Drug Reactions Committee from the years 1970-1994. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (1997) 13 (1-2), 21-3.
57. Mang R., Stege H., Krutmann J.: Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions. *Contact dermatitis.* (2011).
58. Di Bartolomeo L., Irrera N., Campo G.M., és mtsai.: Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and Photoallergy and Pathogenetic Mechanisms. *Front Allergy.* (2022) 3, 876695.
59. Willis I., Kligman A.M.: The mechanism of photoallergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol.* (1968) 51 (5), 378-84.
60. Blakely K.M., Drucker A.M., Rosen C.F.: Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug safety.* (2019) 42 (7), 827-47.
61. Addo H.A., Ferguson J., Frain-Bell W.: Thiazide-induced photosensitivity: a study of 33 subjects. *Br J Dermatol.* (1987) 116 (6), 749-60.
62. Jensen A.O., Thomsen H.F., Engebjerg M.C., és mtsai.: Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* (2008) 99 (9), 1522-8.
63. Kolaitis N.A., Duffy E., Zhang A., és mtsai.: Voriconazole increases the risk for cutaneous squamous cell carcinoma after lung transplantation. *Transpl Int.* (2017) 30 (1), 41-8.
64. Lacouture ME D.M., Hauschild A. és mtsai.: Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist.* (2013) 18(3), 314–22.
65. Miller D.D., Cowen E.W., Nguyen J.C., és mtsai.: Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol.* (2010) 146 (3), 300-4.
66. Bhatt. A.S.H.: Statpearls. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing LLC (2023).
67. Ashwani K Singal E.A. Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis 2023 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/porphyria-cutanea-tarda-and-hepatoerythropoietic-porphyrria-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Porphyria%20cutanea%20tarda%20and%20hepatoerythropoietic%20porphyria:%20Pathogenesis,%20clinical%20manifestations,%20and%20diagnosis.&source=search_result&selectedTitle=1~57&usage_type=default&display_rank=1].
68. Casanova-González M.J., Trapero-Marugán M., Jones E.A., és mtsai.: Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World journal of gastroenterology.* (2010) 16 (36), 4526-31.
69. Scheili A., Tósaki Á., Horkay I., és mtsai.: Fényérzékenységgel járó genodermatózisosok, porphyriák. *Borgyogy Venerol Sz.* (2022) 98 (4), 198-210.
70. Ahmed JN M.S.: Statpearls. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing LLC.; (2022).
71. Heymann W.: For patients with erythropoietic protoporphyria, the tide has come in. *Dermatology World Insights and Inquiries.* (2021) (3(19)).
72. Langendonk J.G., Balwani M., Anderson K.E., és mtsai.: Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *N Engl J Med.* (2015) 373 (1), 48-59.
73. Heerfordt I.M., Lerche C.M., Philipsen P.A., és mtsai.: Experimental and approved treatments for skin photosensitivity in individuals with erythropoietic protoporphyria or X-linked protoporphyria: A systematic review. *Biomed Pharmacother.* (2023) 158, 114132.
74. Gil-Lianes J., Luque-Luna M., Morgado-Carrasco D., és mtsai.: Pseudoporphyria-a diagnostic challenge: A case series and a proposed diagnostic algorithm. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2022) 38 (6), 604-7.
75. Hossain M., Hasan A., Shawan M., és mtsai.: Current Therapeutic Strategies of Xeroderma Pigmentosum. *Indian J Dermatol.* (2021) 66 (6), 660-7.
76. Kohli I., Shafi R., Isedeh P., és mtsai.: The impact of oral Poly-podium leucotomos extract on ultraviolet B response: A human clinical study. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 77 (1), 33-41 e1.
77. Piccione M., Belloni Fortina A., Ferri G., és mtsai.: Xeroderma Pigmentosum: General Aspects and Management. *J Pers Med.* (2021) 11, 1146
78. Scheer V., Schmalz O., Lehmann P., és mtsai.: Three-year disease-free remission in a xeroderma pigmentosum patient after adjuvant anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* (2022) 173, 207-9.
79. Kim J., Savory S.A., Demehri S., és mtsai.: Prevention of Skin Cancers With Topical Calcipotriol and Fluorouracil in Patients With Xeroderma Pigmentosum. *JAMA Dermatol.* (2023) 159 (2), 226-7.
80. Bettoli V., Zauli S., Virgili A.: Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatolog Treat.* (2013) 24 (3), 235-7.
81. Warrick E., Garcia M., Chagnoleau C., és mtsai.: Preclinical corrective gene transfer in xeroderma pigmentosum human skin stem cells. *Mol Ther.* (2012) 20 (4), 798-807.
82. Kuschal C., Khan S.G., Enk B., és mtsai.: Readthrough of stop codons by use of aminoglycosides in cells from xeroderma pigmentosum group C patients. *Exp Dermatol.* (2015) 24 (4), 296-7.
83. Kuhn A., Aberer E., Bata-Csorgo Z., és mtsai.: S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31 (3), 389-404.
84. Lu Q., Long H., Chow S., és mtsai.: Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* (2021) 123, 102707.
85. Worm M., Zidane M., Eisert L., és mtsai.: S2k guideline: Diagnosis and management of cutaneous lupus erythematosus – Part 2: Therapy, risk factors and other special topics. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2021) 19 (9), 1371-95.
86. Pindado-Ortega C., Alegre-Sanchez A., Perez-Garcia B., és mtsai.: Reply to: S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33 (2), e70-e1.
87. Sanders C.J., Van Weelden H., Kazzaz G.A., és mtsai.: Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol.* (2003) 149 (1), 131-7.
88. Skopelja-Gardner S., Tai J., Sun X., és mtsai.: Acute skin exposure to ultraviolet light triggers neutrophil-mediated kidney inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2021) 118, 3.

89. Kim A., Chong B.F.: Photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2013) 29 (1), 4-11.
90. Sim J.H., Ambler W.G., Sollohub I.F., és mtsai.: Immune Cell-Stromal Circuitry in Lupus Photosensitivity. *J Immunol.* (2021) 206 (2), 302-9.
91. Corbin D., Christian L., Rapp C.M., és mtsai.: New concepts on abnormal UV reactions in systemic lupus erythematosus and a screening tool for assessment of photosensitivity. *Skin Res Technol.* (2023) 29 (3), e13247.
92. Estadt S.N., Maz M.P., Musai J., és mtsai.: Mechanisms of Photosensitivity in Autoimmunity. *J Invest Dermatol.* (2022) 142 (3 Pt B), 849-56.
93. Kuhn A., Ruland V., Bonsmann G.: Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* (2010) 19, 1036-46.
94. Foering K., Goreshi R., Klein R., és mtsai.: Prevalence of self-report photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66 (2), 220-8.
95. Yang S.Y., Bernstein I., Lin D.Q., és mtsai.: Photoprotective habits of patients with cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68 (6), 944-51.
96. McGarry B., O’Kane D., McCourt C., és mtsai.: ‘More extraordinary than mundane ... ‘ A phenomenological analysis of the experiences of individuals living with CLE and their taking care in the sun. *Lupus.* (2020) 29 (13), 1773-80.
97. Stege H., Budde M.A., Grether-Beck S., és mtsai.: Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2000) 16 (6), 256-9.
98. Dourmishev L., Meffert H., Piazena H.: Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2004) 20 (5), 230-4.
99. Shah M., Mamyrova G., Targoff I.N., és mtsai.: The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore).* (2013) 92 (1), 25-41.
100. Ogawa-Momohara M., Kinoshita F., Muro Y., és mtsai.: Autoantibody profiles in patients’ sera associated with distribution patterns of dermatomyositis skin symptoms. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84 (6), 1720-2.
101. Passeron T., Lim H.W., Goh C.L., és mtsai.: Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35 (7), 1460-9.
102. Love L.A., Weinberg C.R., McConnaughey D.R., és mtsai.: Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* (2009) 60 (8), 2499-504.
103. Morgado-Carrasco D., Piquero-Casals J., Granger C., és mtsai.: Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2022) 38 (6), 515-21.
104. Konisky H., Balazic E., Jaller J.A., és mtsai.: Tranexamic acid in melasma: A focused review on drug administration routes. *J Cosmet Dermatol.* (2023) 22 (4), 1197-206.
105. Pearl E Grimes M.V.D.C.: Melasma management 2023 Available from: https://www.uptodate.com/contents/melasma-management?search=melasma%20management&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.07.

A korszerű sebkezelés lehetőségei

Modern wound management

EIBEN PÉTER DR.¹, ARI PATRÍCIAR DR.¹, ERDEI IRÉN DR.²,
PÉTER ZOLTÁN DR.¹, SZABÓ ÉVA DR.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, Debreceni Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék², Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A sebgyógyulás összetett biokémiai folyamatok összehangolt működése során valósul meg, melyben számos sejt-típusnak szerepe van. A normál sebgyógyulás 5-14 nap alatt lezajlik. Ha a folyamat zavart szenved, elhúzódó sebgyógyulás alakul ki, melynek hátterében számos ok állhat. A kezelés előtt fontos a korrekt diagnózis, ennek megfelelően kell a komplex ellátást végezni, mely legtöbbször megfelelő szisztémás és lokális terápia együttes alkalmazását jelenti. A lokális kezelésre számos mód lehetséges, melyet a seb állapotának megfelelően kell megválasztani. A közlemény összefoglalja az alkalmazható kezelési lehetőségeket a sebgyógyulás különböző stádiumainak megfelelően.

Kulcsszavak:

**sebgyógyulás stádiumai – sebkezelés –
TIME irányelvek – modern sebfedők –
negatívnyomás terápia – fertőzött sebek**

SUMMARY

Wound healing is a complex biochemical process involving many cell types. Normal wound healing takes 5–14 days. If the process is disturbed, prolonged wound healing occurs for a number of reasons. Correct diagnosis is important before treatment and complex treatment should be carried out accordingly, which in most cases involves a combination of appropriate systemic and topical therapy. There are different methods of topical treatment, which should be chosen according to the characteristics of the wound. This article summarises the treatment options available in the different stages of wound healing.

Key words:

**stages of wound healing, wound management
– TIME guidelines – modern wound
dressings – negative pressure wound therapy
– infected wounds**

A populáció jelentős része szenved valamilyen típusú sebgyógyulási rendelleneségtől. Fejlett európai országokban a felnőtt populációban 1% környékére tehető a krónikus sebbel rendelkező betegek száma és egyre növekvő tendenciát észlelnek a kutatók (1). Az Amerikai Egyesült Államokban a 65 év feletti populáció 3%-a rendelkezik valamilyen krónikus nyílt sebbel és a kutatások itt is romló tendenciát prognosztizálnak (2). Leggyakoribb krónikus sebek az ulcus cruris venosum, az artériás lábszárfekély vagy a diabeteses lábön kialakuló seb, melyek népbetegségeknek tekinthetők és gyógyításuk továbbra is sok esetben kihívás az orvosok számára. A sebkezelés költségei a legtöbb országban az egészségügy költségvetésének igen jelentős hányadát teszi ki. Az Egyesült Királyságban évente körülbelül 400-600 millió fontot emészt fel az egészségügy számára a krónikus vénás elégtelenség talaján kialakuló

fekélyes betegségek kezelése (2). A krónikus sebek globális kezelési költsége 2026-ra elérheti a 4.8 milliárd dollárt, mely adat 2019-től számítva 6.4 % növekedési rátát jelentene világszinten (2). A jövőben várhatóan ezer emberre vetítve több mint 10 fog valamilyen krónikus sebben szenvedni. A sebek előfordulásának gyakoriságát tovább súlyosbítja az idősödő népesség és más krónikus betegségek is, mint például az elhízás, cukorbetegség, krónikus vesebetegség (3). Seb keletkezik amennyiben a bőr, a nyálkahártya vagy kötőszövet folytonossága megszakad. A testi sérülés a legtöbb esetben együtt jár a bőr sérülésével. Míg a műtéti vagy a baleseti sebek általában jó gyógyhajlammal mutatnak, addig az egyéb ok következtében kialakuló bőr és akár mélyebb szöveteket is érintő szövethiány gyakran hosszas kezelésre gyógyul, illetve sokszor krónikus seb keletkezik.

A sebgyógyulás stádiumai

A sebgyógyulás egy komplex, több szakaszú folyamat, melynek során regenerálódnak a bőr és a mélyebb szövetek. Akut sebről beszélünk amennyiben a teljes gyógyulási folyamat 6 héten belül végbemegy, és ez idő alatt a seb visszanyeri a sérülés előtti funkcionális és anatómiai egységét. A leggyakoribb akut bőrhiányok a műtéti sebek, a mechanikai és termikus sebek, sérülések. Ez a komplex gyógyulási folyamat szövettanilag jól meghatározott lépésekből tevődik össze, de a különböző szakaszokban zajló pontos pathomechanizmusok, és a sejtfolyamatokat szabályozó biokémiai és molekuláris lépések még nem minden részletben tisztáztak. Ezek a folyamatok határozzák meg a fiziológiás és az elhúzódó gyógyulást is.

A gyógyulás szöveti szinten négy, viszonylag jól elkülöníthető szakaszra bontható, azonban a szakaszok között a határ nem éles, átfedés is van. Ez a négy fázis a hemosztázis, gyulladás, a granuláció és proliferáció, és az utolsó fázis az epitelizációs, reparáció (4). A normál sebgyógyulás néhány naptól legfeljebb néhány hétig tart. Krónikus sebről akkor beszélünk, ha a gyógyulás lezárása nem következik be még 6 hét után sem. Az első szakasz a hemosztázis, ami 1-2 órán át tart. Itt koaguláció, valamint vazokonstriktio történik, a trombociták aktivációja és aggregációja révén az aktív vérzés csökken. A véralmezők az aktiváció során amorf alakot vesznek fel, így alkalmasabbak lesznek az alvadásra, valamint az általuk termelt citokinek révén elősegítik a fibrin képződést. Az endothel sejtek, trombociták aktiválódása során termelt citokinek, növekedési faktorok (pl. TGF alfa, béta) segítik a sebgyógyulás további lépéseit. A második szakasz a gyulladás, mely normális sebgyógyulás esetén 1-6 napig tart. Ekkor különböző immunsejtek hatolnak be a sebbe. Először a neutrofil granulociták érkeznek a helyszínre. Ezeket követve aktiválódnak a limfociták és monociták. Az endothel sejtek aktiválódása révén vazodilatáció alakul ki. A sejtekből citokinek (pl. IL-6, IL1beta, IFN, TNFalfa), proteolitikus enzimek, növekedési faktorok (pl. TGF beta), reaktív oxigén és nitrogén származékok szabadulnak fel. Ezen sejtek és az általuk termelt bioaktív molekulák segítik a szövettörmelékek és baktériumok eltávolítását. A harmadik fázis a granuláció és proliferáció szakasza. Ez a fázis kb. 4 naptól 3 hétig tarthat. A keratinociták migrációja révén beindul a reepitelizáció. Csökken az immunsejtek, citokinek mennyisége. A dermist a granulációs szövet helyettesíti, ami fibroblastokból, endothel sejtekből, és gyulladásos sejtekből tevődik össze. A fibroblastok myofibroblastokká alakulnak, melyeknek fontos szerepe van a seb összehúzásában és a kötőszövet, valamint az extracelluláris mátrix termelésében is. Ebben a szakaszban fokozódik az angiogenesis, ami elősegíti a regeneráló szövetek fokozott oxigénigényét, továbbá beindul a lymphangiogenesis is. Az utolsó szakasz az epitelizációs, reparációs fázis, ami fiziológiás gyógyulás esetén kb. 7 naptól 6 hétig tart. Az epidermális barrier helyreáll, a seb a keratinociták migrációja, proliferációja és differenciálódása során hámosodik. A sejtek apoptózi-

son mennek keresztül a granulációs szövetben. Átalakul az extracelluláris mátrix. A III. típusú kollagént felváltja az I. típusú, ami növeli a szaktószilárdtságot. A komplex folyamat végén kialakul a végleges heg (4).

Krónikus sebek

A seb gyógyulási folyamata zavart szenvedhet, így a gyógyulás elhúzódik. Amennyiben a teljes sebgyógyulási folyamat nem zárul le 6 héten belül, krónikus sebgyógyulásról beszélünk. Ilyenkor jellemző a gyulladással járó szakasz megnyúlása. Az ezt követő granulációs, proliferációs szakasz perzisztáló, az epitelizációs, reparációs fázis pedig elhúzódó, részleges vagy nem következik be. A sebgyógyulást számos tényező befolyásolja, így a szervezet általános állapota, életkor, életmód pl. dohányzás, rendszeres testmozgás hiánya, obesitas, fennálló betegségek. A leggyakoribb szisztémás gyógyulást késleltető tényezők az artériás-, vénás-, nyirokkeringési rendellenesség, diabétesz, immunszupprimált állapot, koagulopátiák. Lokális tényezők közül infekció, gyenge vascularizáció, fokozott valódekozás, nekrotikus szövet, idegen test, ismétlődő trauma.

A sebkezelés fő szempontjai, TIME irányelvek

Alapvető a seb kiváltó okának tisztázása, a pontos diagnózis felállítása. Akut sebek esetében az anamnézis alapján egyértelmű az ok. Az akut sebek ellátásának első lépése a dezinficiálás, traumás eredetnél a seb típusának megfelelő sebellátás, így sebszél felfrissítés, nyitott kezelés vagy sebzárás. Termikus sérülésnél alapvető a károsodás mélységétől függően az elhalt szövetek eltávolítása, debridement, ezt követően konzervatív kezelés, amennyiben a seb mélysége a papilláris dermisnél nem mélyebb. Ha a sérülés a reticularis dermist is érinti, az elhalt szövetek eltávolítása, a seb feltisztítása után félvastagbőr mesh graft autotranszplantáció szükséges. A krónikus sebeknél a sebgyógyulás fázisai nem, vagy tökéletlenül mennek végbe, gyakran a gyulladással járó szakaszban reked meg a folyamat. Ahhoz, hogy optimalizáljuk a sebgyógyulást, a sebet meg kell tisztítani, egy egészséges, fertőzéstől mentes granuláló alapot kell képezni. A konzervatív kezelés során fontos, hogy olyan kötszert válasszunk, mely nedvesen tartja a sebet, de nem okoz macerációt (5). A krónikus sebek kezelését a TIME irányelvek alapján javasolt végezni:

T-TISSUE (szövet): Az elhalt szövet eltávolítása a megfelelő sebgyógyulás érdekében elengedhetetlen. Ennek egyik leggyakrabban alkalmazott módja a debridement, melynek több típusát is elkülöníthetjük. Alkalmazhatunk sebészeti, mechanikus, autolitikus vagy enzimes debridementet (5).

I-INFECTIO (fertőzés): Helyi fertőzés kezelésére lokális antimikrobiális szerek javasoltak. A jódtartalmú készítmények antimikrobiális hatással rendelkeznek, csökkentheti a baktériumok (különösen Pseudomonas) kolonizációját krónikus sebekben. Ismétlődő fertőzések ese-

tén ezüst-impregnált kötszereket, mély fertőzések esetén szisztémás kezelést kell alkalmazni (5).

M-MOISTURE BALANCE (nedves sebkezelés): Olyan kötszert kell választani, mely kellően nedvesen tartja a sebet, de nem okoz macerációt. A megfelelően nedves környezet elősegíti a keratinocyták vándorlását (5).

E-EDGE OF WOUND (sebszél): A reepitelizációhoz jól vascularizált sebágyra, megfelelő oxigén és tápanyag ellátásra van szükség, mely elősegíti a granulációs folyamatokat, hámsejtek migrációját, kollagénszintézist, kapillárisok újdonképződését (5).

A seb feltisztító kezelésének hagyományos módja: debridement, necrectomia

A sebkezelés első lépése az érintett terület dezinficiáló oldattal történő lemosása, ezt követően a sebalap feltisztító kezelését kell elvégezni. Ha a sebet elhalt szövet fedi (*1. a ábra*), akkor necrectomiát kell végezni. Ha a sebet szövettörmelék fedi, annak eltávolítása szükséges, vagyis debridement végzendő. Debridement alatt az elhalt, fertőzött szövetrészek, szövettörmelékek, idegen anyagok eltávolítását értjük. Különös figyelmet kell fordítani a seb és seb-



1. a, b, c, d, e, f ábra

- a) Erysipelas bullosum et haemorrhagicum következtében kialakult necrosis krónikus vénás elégtelenségben szenvedő beteg alsó végtagján; b) Necrectomia utáni állapot, amit további debridement követett; c) A feltisztított sebalapon félvastag bőr mesh graft autotranszplantáció történt; d) A graft kb. 70%-ban megtapadt, a többi terület további konzervatív kezelése folytatódott; e) A granulációs szövetű, közepesen váladékozó sebalap további kezelése alginát sebfedővel, a környező bőr védelme cinkes rázókeverékkel; f) Gyógyult állapot

környezet megfelelő előkészítésére. A debrisz (*1. b ábra*), szövettörmelék teljes feltisztításához alkalmazható hagyományos kenőcs (pl. ezüst-szulfadiazin), de a nedves sebkezelés elve alapján működő sebfedők is. Amennyiben ezen módszerek nem hatásosak, eszközös sebfeltisztító módszereket is választhatunk. Az elhalt szövetek eltávolítása során többféle lehetőség áll a rendelkezésünkre. A megfelelő technika kiválasztása során figyelembe kell venni a seb etiológiáját, jellemzőit: termelődött váladék mennyiségét, bakteriális terheltségét, fertőzött-e vagy sem, milyen a fájdalom mértéke. A debridement különböző technikái közé tartozik az autolitikus, biológiai, enzimátikus és mechanikus debridement. Az elhalt szövetelemek eltávolítása legtöbbször egy éles eszköz, szike, kés vagy Volkmann kanál segítségével történik (sebészi vagy mechanikus debridement). A mechanikus debridement sokkal kíméletesebb módját képezi a debridáló kendő vagy keményebb szivacs használata, mely a lazán tapadó szövettörmelékelt leválasztja, de megkíméli a sarjszövet érbimbóit. A seb ellátáshoz hozzátartozik a seb és környezetének lemosása, az előzetesen használt kötszer- és kenőcsmaradványok eltávolítása. Ezt fiziológiás sóoldattal, bő vízzel, kevés fertőtlenítőszerrel vagy anélkül végezhetjük el. Kollagenázzal, fibrinnel végzett enzimátikus debridement széles körben alkalmazott technika a seb feltisztítása során biztonságosan, kíméletesen és hatékonyan alkalmazhatóak égési sérülések, nyomási és vénás eredetű fekélyek kezelésére. A legtöbb debridáló szer papaint és kollagenázt tartalmaz. Újabb generációjuk hatóanyaga a bromelain, melyet az ananászból vonnak ki és világszerte alkalmazzák az átmeneti mélységű égési sérülések kezelésére. Az autolitikus debridement során egy okkluzív kötszert helyeznek a sebre, mely lehetővé teszi a proteázok felszabadulását, így a nekrotikus szövetek cseppfolyóssá válnak, melyhez a szervezet endogén enzimeit használja fel. Ezt követően a sebet meg kell tisztítani, a nekrotikus törmelékelt el kell távolítani (6, 7, 8).

Modern sebfedők

A nedves sebkezelés elve alapján működő sebfedőket „intelligens” kötszereknek is nevezik, mert a sebfedő alatt egy olyan nedves milió alakul ki, ami optimális a sebgyógyulásban fontos enzimek számára, továbbá a kialakuló savas pH kedvezőtlen a baktérium proliferáció szempontjából, csökkentve a sebfertőzés esélyét. A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet jelentős különbséget tenni a nedves környezetet biztosító sebfedők és a klasszikus sebkezelési eszközök között. A modern sebfedők alkalmazása azonban számos előnnyel bír. A nedves környezet mellett minimális a szövetkárosító hatás, csillapítja a fájdalmat, segíti a váladék eltávolítását, a szövetek regenerációját, a kötőszövet egyszerű és fájdalommentes. Megfelelő kötszerválasztás és szakszerű használat esetén költséghatékony. Széles körben alkalmazzák diabéteszes, nyomási és vénás eredetű fekélyek kezelése során, égési sérüléseknél, radiodermatitisz kezelésére és részvastag bőrtranszplantációkat követően (9), (10). A modern sebfedők hatásuk szerint több csoportba oszthatók. A továbbiakban a kötszercsoportok szerinti ajánlásokat foglaljuk össze.

Kötszercsoport szerinti ajánlások

Az interaktív kötszereknek számos típusát különíthetjük el. Az egyik ilyen nagy jelentőségű csoportot a hidrogélek csoportja képviseli, de kiemelt jelentőségű szerepet töltenek be a hidrokolloidok, a szívó-öblítő hatású hidrokollidok, alginátok, filmkötszerek, impregnált hálók és habszivacsok is a sebkezelés során.

Hidrogél

A hidrogélek háromdimenziós szerkezettel rendelkező, vízben oldhatatlan, de nagy mennyiségű víz megkötésére alkalmas kötszerek. Nem fertőzött, enyhén váladékozó sebekre használhatóak, hidratálni képesek a száraz necrotikus területeket. Nedves kamrát biztosítanak és széles körben alkalmazzák őket nyomási fekélyek, égési sebek feltisztító kezeléséhez. A száraz necrosis rehidrációja révén a hidrogéllal történő előkezelés után az elhalt szövet demarkálódása egyértelmű, a necrectomia könnyebben elvégezhető. Rendszeres, 2-3 napos időközönkénti kötéscserét igényelnek (10, 11).

Hidrokolloid

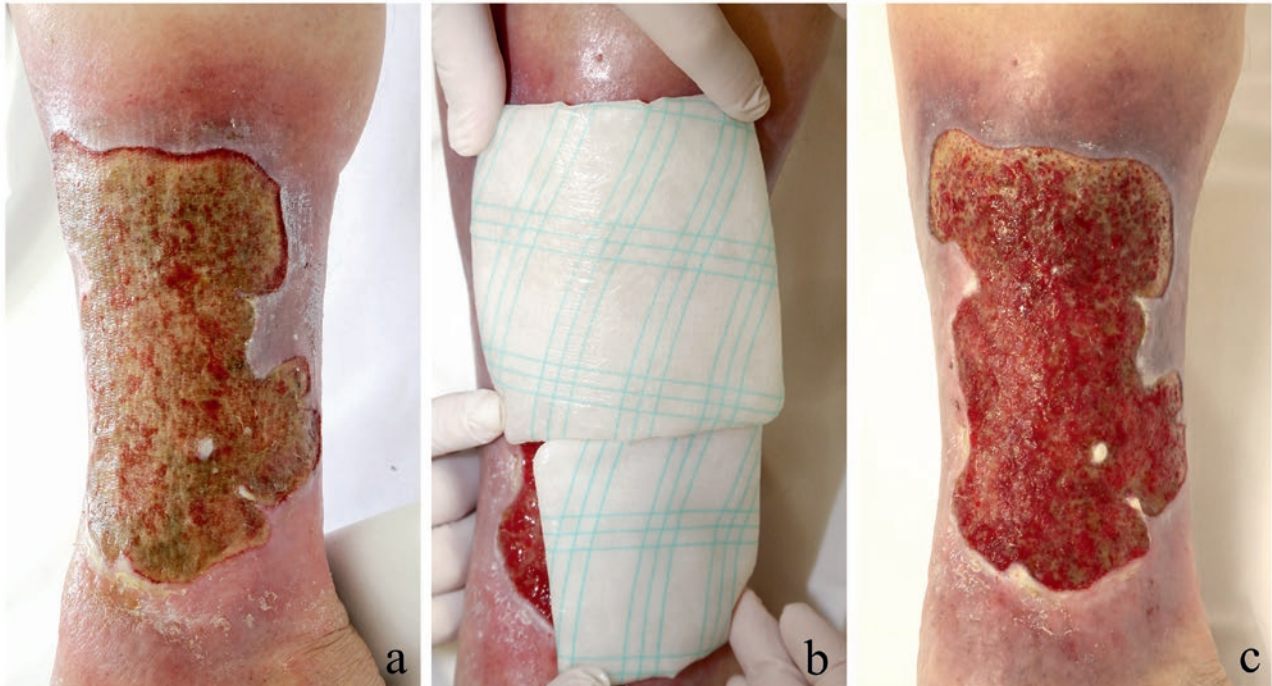
A hidrokolloidok interaktív okkluzív kötszerek két rétegből állnak. A belső réteget hidrofil kolloid részecskék szuszpenziója képezi, a külső rétege poliuretánból épül fel, mely áthatolhatatlan a baktériumok számára. A hidrokolloidok a sebfelülettel érintkezve gélt képeznek. Ez lehetővé teszi a nedves sebkezelést, valamint a váladék-megkötő tulajdonsága révén a granulációs szövet védelmét. Alacsony és közepesen váladékozó sebek kezelésére javasolt használatuk. Jól alkalmazható az átmeneti mélységű égési sebek esetén a vascularizálás fokozására, segítségével a műtét sok esetben elkerülhető (11).

Szívó-öblítő hatású sebfedő

A szívó-öblítő hatású hidrokollid lap nedves kamrát biztosít, nagy mennyiségű váladék megkötésére képes, csökkenti a sok esetben nagy mennyiségben jelen levő matrix-metalloproteázok (MMP) szintjét. A seb exsudációs fázisában javasolt alkalmazása. Felszívja és a tárolja a sebváladékot, megköti a baktériumokat és a nekrotikus szövettörmelékelt, de folyamatosan hidratálja a sebet. Alkalmas a necrosis részleges vagy teljes feloldására, a szövettörmelék, exsudátum tárolására 2-3 napon át (*2. a, b, c ábra*). Kiterjedt, vastag necrosis esetén segíti az elhalt szövet demarkálódását, mely után a necrectomia könnyebben elvégezhető. Alkalmas krónikus sebek teljes feltisztító kezelésére, jól használható vénás-, artériás- és nyomási fekélyek, diabéteszes ulcusok, égési és traumás eredetű sebek kezelésére (12).

Alginát

Az alginát kötszerek barna moszatokból származó rostos-fibrózus termékek, a sebváladékhoz való kötődés után gélt képeznek. Az alginát kötszerek lap formátumban (*1. e,*



2. a, b, c ábra

a) Krónikus vénás betegség (KVE) következtében kialakult debrisel fedett ulcus; b) Szívó-öblítő drain hatású sebfedő, mely a szövettörmelék oldását, abszorbeálását végzi; c) Feltisztult, granulációs szövet-sebalap

f ábra) vagy néhány centiméteres csíkok formájában készülnek, a seb méretétől függően megfelelő méretűre vágathatók. A csík formátum üreges sebek kezelésére alkalmas, pl. diabétesz-lábon levő malum perforans pedis esetén. Nedvesség-, váladékszívó szerepük kiemelkedő, hatékonyan alkalmazhatóak nagy váladékozással járó fertőzött és nem fertőzött sebek kezelésére is. A váladékot abszorbeálva, gél formátummá alakul, mely könnyen, fájdalommentesen eltávolítható. Mivel erős váladékabszorpciós képességgel rendelkeznek, száraz vagy kevésbé váladékozó sebek kezelésére nem javasolt alkalmazásuk. Calcium tartalmuk révén vérzéscsillapító hatásuk is van (10).

Mátrix kötszer

A mátrix kötszerek alapja a kollagén és cellulóz kombinációja, proteáz szint csökkentő szereppel rendelkeznek. A hidro-reszponzív mátrix kötszerek hatásmechanizmusa a hiperhidráció. A mátrixból kiváló folyadék biztosítja a seb gyors és folyamatos öblítését, adszorbens tulajdonsága révén megkötíti a sebből származó váladékot, baktériumokat. A mátrixhoz kötött széles spektrumú antiszeptikum képes elpusztítani a baktériumokat is. A proteolitikus enzimek szintjét optimalizálja, segíti a granulációs folyamatokat (9, 10, 15).

Habkötszer

A habkötszerek szemipermeábilisak, hidrofílek vagy hidrofóbok. Poliuretán vagy szilikon alapúak. Közepesen vagy erősen váladékozó, nem fertőzött sebek kezelésére javasolják (10).

Polimer kötszer

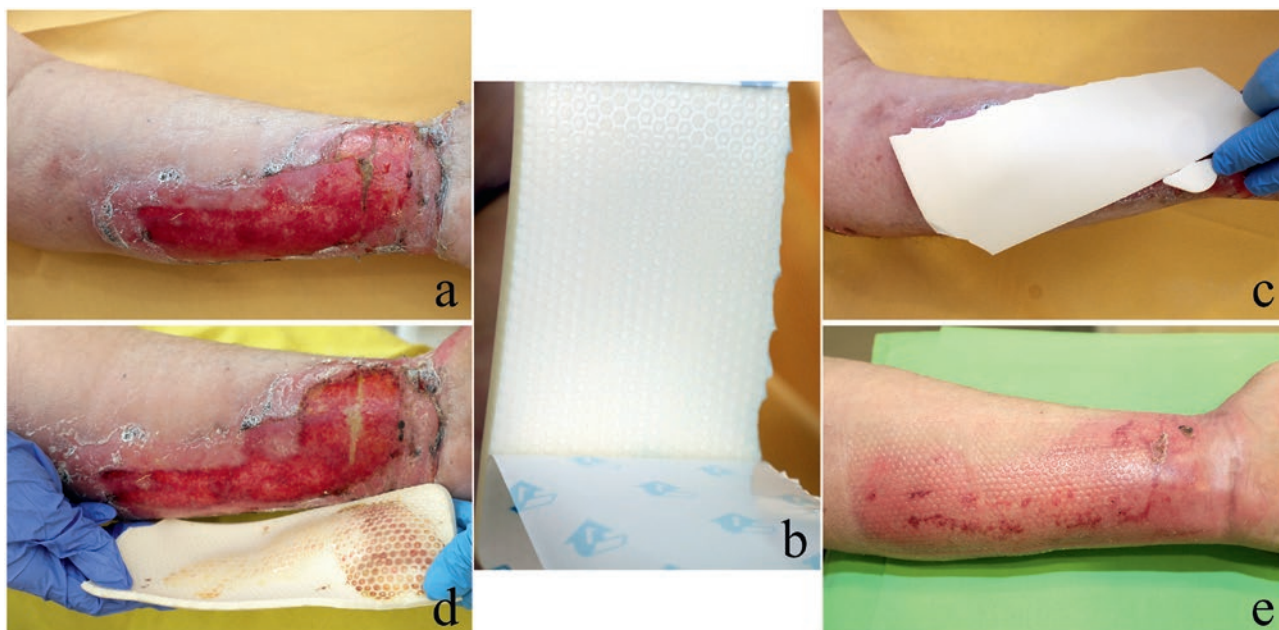
A kötszer seb felőli oldala hidropolimerrel impregnált hidroaktív géllap, ami nem ragad a sebbe. A gél hűsítő, fájdalmat enyhítő hatású, mely felett egy szemipermeábilis hab réteg van, aminek a külső felszíne vízhatlan réteg. Nagyrészt feltisztult, legalább 50%-ban granulált sebfelszín esetén javasolt a teljes epithelizációig (3. a, b, c, d, e ábra). A hidrogélből és habból álló kombinált poliuretán lapok kiváló nedves környezetet biztosítanak a szövettörmelék, sebváladék megfelelő abszorpciójával (10). Jól alkalmazható égési sebek, krónikus vénás elégtelenség következtében kialakult ulcus esetén.

Impregnált lapok

Az impregnált lapok pamut vagy szintetikus szálból szőtt vékony gézlapok, amit vazelinnel itatnak át. Elérhetőek kenőccsel és/vagy antiszeptikus anyaggal (klórhexidin, jód) impregnált hálók formájában, melyek antimikrobiális hatással rendelkeznek. Az impregnált gézlapokat a sebgyógyulás granulációs vagy epithelizációs fázisában javasolt alkalmazni. Előnyük, hogy a sebbe nem tapadnak bele, óvják a szöveteket a kiszáradástól (14).

Filmkötszer

A filmkötszerek poliuretánból készültek, öntapadó anyaggal ellátott, vékony, rugalmas, kötszerek, melyek a gáz- és vízgőz számára permeábilisak, de a folyadék és baktériumok számára nem. A filmkötszereket kevés váladékozó-



3. a, b, c, d, e ábra

- a) II. fokú égés az alkaron; b) Polimer sebfedő, mely hidrogélből és habból álló kombinált poliuretán lap;
 c) Méretre vágott polimer sebfedő alkalmazása 2 naponkénti kötéscserével;
 d) Két nap után eltávolított sebfedő. A kötszer a sebváladékot abszorbeálja, a gélfelület alakja segíti a keratinocita migrációt; e) 4x2 naponkénti kötés után csaknem teljesen hámosodott seb

sal bíró, epitelizálódó és felszínes sebek kezelésére alkalmazhatjuk. Mivel nedvszívó hatásuk csekély, ezért ügyelni kell, hogy túlzott váladékozással járó sebek kezelésére ne alkalmazzuk, mert a fel nem szívott váladék a seb macerációját okozhatja (10, 13). Alkalmazható a frissen epitelizálódott felszín védelmére is a hám teljes megerősödéséig.

A seb feltisztítását, gyógyulását biztosító további lehetőségek

Biosebészet

A biológiai debridement egyfajta biosebészeti sebfeltisztító kezelés. A terápia során orvosi léglárvákat használnak a nedves-nekrotikus sebek kezeléséhez. A *Lucia sericata* lárvái több ponton is gyorsítják a sebgyógyulást, elősegítik a debridement fázist, antimikrobiális hatásúak, fokozzák a növekedési faktorok termelődését. Minimális traumával, hatékonyan távolítják el az élettelen szöveteket, szerepet játszanak a sebből származó kellemetlen szag közömbösítésében is. Komplikációként kisebb vérzésekre lehet számítani. A debridement kétféle mechanizmussal megy végbe a lárvák által. Egyrészt mechanikusan, a szájszervecskéik által megbontják a nekrotikus szövetet, másrészt enzimatikus debridement során proteázok felszabadítása révén cseppfolyósítják a nekrotikus szövetet (16).

Hidrosebészet

Önmagában is sebtisztító hatása van a nagy sebességgel áramló víz sugárnak. Ezt használják ki a hidrosebészet

során is, specifikusan kialakított tisztítófej használatával. Ezen módszerek hatékony eszközei lehetnek a sebek felszínén nem ritkán kialakuló biofilm megbontásában (7).

Energia alapú eszközök

Adjuváns kezelésként alkalmazható elektromágneses-hullám, alacsony intenzitású lézer, melynek mikrocirkulációt, szöveti regenerációt fokozó hatásáról több közlemény számol, különösen diabéteszes sebek kezelésében (17).

Negatívnyomás-terápia

(*Negative pressure wound therapy – NPWT*)

A negatívnyomás-terápia napjainkban egyre szélesebb körben alkalmazott, minimálisan invazív terápiás beavatkozások közé tartozik, mely hatékonyan használható a legtöbb nehezen gyógyuló seb záródásának elősegítésére. Az NPWT-t alkalmazzák nyomási fekélyek, nyitott hasi, mellkasi sebek, traumás sebek, diabéteszes (4. a, b, c ábra) és vénás eredetű ulcusok, mély másod-, és harmadfokú égési sérülések esetén. Kontraindikációt képeznek a kezeletlen fisztulák, osteomyelitises vagy rosszindulatú daganatos sebek. A kezelés alapját a vákuum képezi.

A vákuum hatására biológiai folyamatok indukálódnak a szövetekben, javul a tápanyag diffúziója, aktiválódik az angiogenezis folyamata, pozitív hatást gyakorol a mikrocirkulációra a kiserek dekompressziója révén. Ha jobb a szövet vérellátása, javul a sebgyógyulás is. A vákuum segíti a sebszélek összehúzóását. Ödémás sebek



4. a, b, c ábra

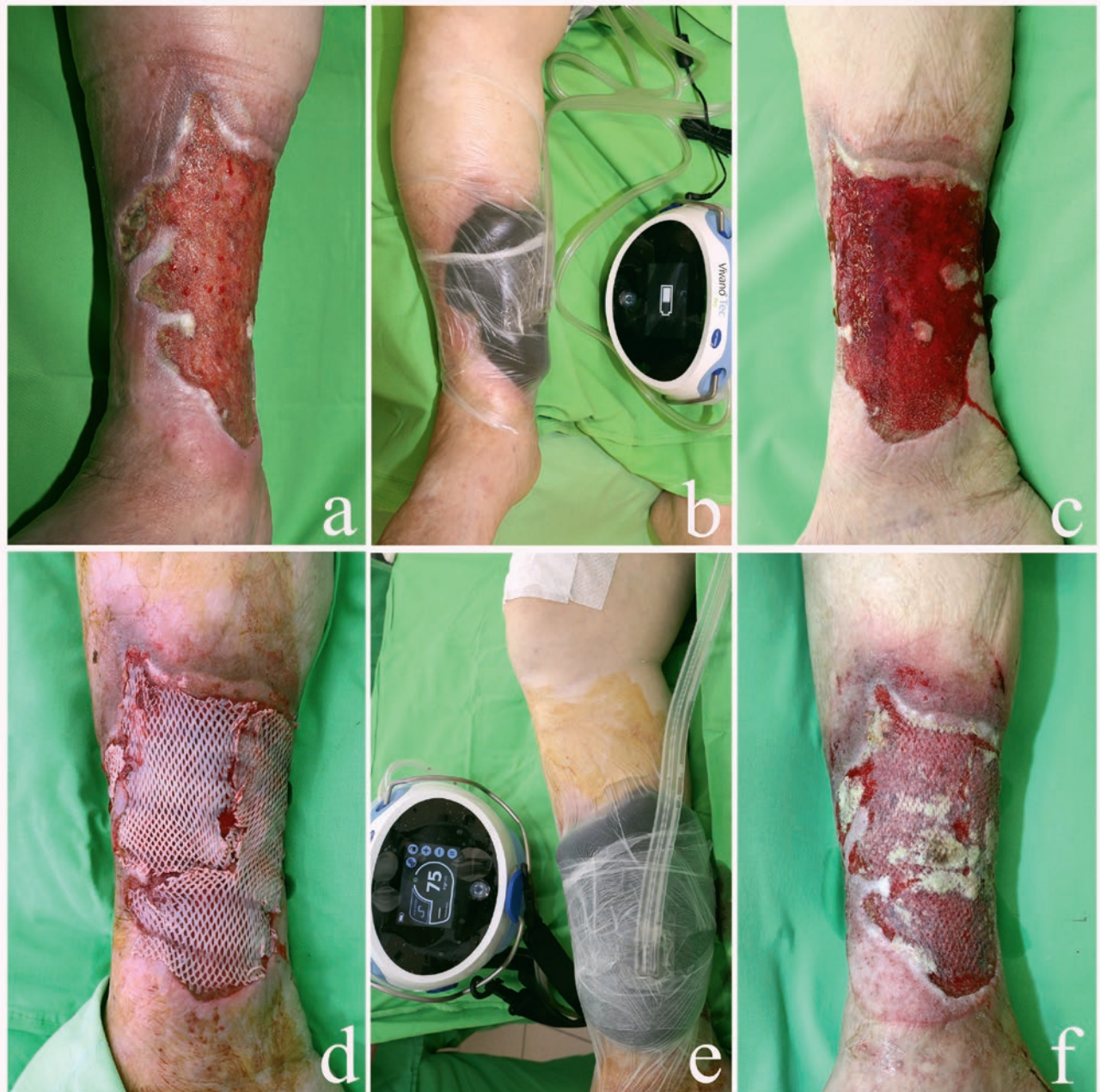
a) Diabétesz-lábon kialakult malum perforans pedis; b) A talpi seb kezelése negatívnyomás terápiával (NPWT); c) 3x3 napig történő kezelés után a sebalap telődött, átmérője is csökkent

(pl. vénás ulcusok) esetében nagy mennyiségű folyadék eltávolítására képesek. Vénás ulcusok kezelése során az NPWT elsősorban szövettörmelék elvezetésében segítség, de képes a granulációs folyamatok fokozására is, amennyiben a seb mély. Újabban elérhetőek az ezüst tartalmú szivacsok, ezek segítségével egy baktériummal telt seb feltisztításának hatékonysága fokozható, hiszen a baktérium-csíraszám csökken. Az NPWT kezelés alkalmas necrectomia után a seb teljes feltisztítására, egy jól vaszkularizált alapon a bőrtranszplantátum megtapadását segíti (5. a, b, c. ábra). A kezelés bőrtranszplantáció után is alkalmazható a graft teljes beépülését elősegítve (5. d, e, f ábra) kisebb szívó erővel (75-85 Hgmm). A sebek feltisztítása érdekében alkalmazott NPWT kezelést folyamatos módban javasolt végezni, mínusz 100-150 Hgmm közötti szívóerő alkalmazásával. Ez teszi lehetővé, hogy a termelődött váladék, illetve szövettörmelék elvezetődjen. Sebmérettől, exsudáció mértékétől, a beteg állapotától függően akár nagyobb szívóerő is alkalmazható. A szívóerő beállítása egyénileg történik, törekedni kell, hogy ne okozzon fájdalmat, de biztosítsa a drenáló hatást. A kezelés előtt és alatt is ellenőrizzük a bőr állapotát, a seb környezetét. A seb méreténél nagyobb szivacs a környező bőr macerációját eredményezheti, ha pedig kisebb, nem tudja a teljes sebfelületet feltisztítani. A betegek egy része nehezen tolerálja a gép több napon át történő alkalmazását, de napjainkban az NPWT során alkalmazott készülékek között hordozhatóak is vannak, a kisméretű mobilis eszközökkel javul a beteg compliance. Kötéscserék 2-3 naponta szükségesek (7, 18, 19).

Oxigén és egyéb gázok

A szövetek átépítéséhez elengedhetetlen fontosságú a megfelelő mennyiségű oxigén jelenléte. Hypoxiás kö-

rülmények között a szövetek regenerációja tökéletlen és lassult. A légköri levegő 21%-a oxigén, a nyomása 1 atmoszféra. Hyperbárikus-oxigén terápia (HBO2) során a beteg 100%-os, tiszta oxigént lélegzik be a légkörinél magasabb nyomás mellett (1,4 atmoszféra), így a sebgyógyulás sebessége nő. A kezelés túlnyomásos kamrákban zajlik. A kezelésnek ismert olyan formája is, amikor csak a kezelendő végtag körül van hiperbárikus környezet, kisebb inkubátor méretű készülék segítségével. Használata elsősorban artériás, vénás eredetű sebek, diabétesz-lábon kialakult sebek esetén javasolt. Napjainkban Magyarországon is elérhető a sertés eredetű tisztított oxigenizált hemoglobin spray, mely sajátos módját képezik az oxigén kezelési területre történő juttatásának. A natív hemoglobin segíti az oxigén direkt diffúzióját, ezáltal egy hatékonyabb penetráció érhető el, mintha az oxigén gélből vagy kötszerekből szabadulna fel (7), (20). Az oxigén mellett számos egyéb gáz jótékony hatása is ismeretes a sebgyógyulási folyamatokban. A szén-dioxidot alkalmazhatjuk transzkután, gáz formában, felszívódást elősegítő hidrogének alkalmazásával vagy anélkül (CO2 száraz fürdő). A módszer elősegíti diabéteszes betegek mikrocirkulációjának fokozását, csökkenti az oxigenizált hemoglobint és növeli a deoxigenizált hemoglobin koncentrációját. Nemcsak diabéteszes lábfekélyek, de nyomási fekélyek és vénás elégtelenség talaján kialakult ulcus kezelésében is alkalmazott terápiás módszer (21). A kén-dioxid gázok rendkívül alacsony molekulatömegük révén képesek szabadon átdiffundálni a biológiai membránokon, így antibakteriális hatást fejtenek ki a baktériumsejtekre illetve biofilmekre, ennek köszönhetően pozitívan képesek befolyásolni a sebgyógyulás mechanizmusát. A szulfitek széles körben történő alkalmazása tartósítószerként az élelmiszeriparban is jelzi, hogy képesek elpusztítani a mikrobákat (22).



5. a, b, c, d, e, f ábra

a) KVE talján kialakult ulcus; b) NPWT alkalmazása; c) 2x3 napos NPWT kezelés után egyenletes, jól vaszkularizált sebalap; d) A feltisztított sebalapon félvastag bőr mesh graft autotranszplantáció történt; e) Bőrtranszplantáció után az exsudátum drenálásra, graft megtapadás elősegítésére NPWT 3 napig; f) A kb. 80%-ban megtapadt, vaszkularizáló graft

Trombocita dús plazma (Platelet rich plazma: PRP)

A trombocita dús plazma egy autológ plazmakészítmény, melynek trombocita koncentrációja magasabb, mint a normál vér trombocita-koncentrációja. A PRP-t klasszikusan autológ, antikoagulált teljes vér centrifugálásával állítják elő, ezáltal a vérkomponensek elszeparálhatóak egymástól. A komponenseket 3 részre választják szét: felső-plazmaréteg, középső-leukocitaréteg, alsó- vörösvérsejt réteg. A vérlemezkék a plazmarétegben koncentrálnak (23). A PRP terápia a regeneratív gyógyászatban vált nép-

szerűvé. A sebgyógyulási folyamatokat növekedési faktorok és különböző citokinek modulálják, melyek közül sokat a PRP vérkomponensei bocsátanak ki. A PRP készítményeket általában a beadás előtt aktiválják, így a célszövetekben magas koncentrációban tudnak a növekedési faktorok felszabadulni (23). Alkalmazásának kontraindikációját bizonyos gyógyszerekkel való interakciók képezik. A PRP kezelés nem alkalmazható olyan személyeknél, akik trombocita-gátló kezelésben részesülnek, ez ugyanis gátolhatja a vérlemezkék degranulációját és növekedési faktorok, biológiailag aktív molekulák felszabadulását, jelentősen

csökkentve a gyógyító hatást. A hiperglikémia csökkentésére szolgáló Pioglitazon gyógyszerrel is kimutatták, hogy gátolja a vérlemezkék tromboxán kibocsátását, mely a vérlemezkék aggregációjában játszik szerepet (23).

Orvosi méz

A gyógyszerrezisztens baktériumok jelenléte nagy mértékben nehezíti a sebek hatékony kezelését, megzavarhatják a normál sebgyógyulási mechanizmust. Ennek okán több kutatócsoport alternatív természetes vegyületek hatását kezdte el vizsgálni sebgyógyulásban. Ezen vegyületek közé tartozik a méz. A méz jótékony tulajdonságai, többek között a sebkezelésben, régóta ismertek. A publikált adatok azt mutatják, hogy a méz a neutrofilek által termelt reaktív oxigéngyökök megkötésén keresztül javítja a sebgyógyulást a krónikus, gyulladásozó fázisban. A méz a méhek által gyűjtött virágok nektárjából készül, főként fruktózból és glükózból áll, de ezek mellett vitaminokat és ásványi anyagokat, szerves savakat és egyéb vegyületeket is tartalmaz. A természetes méz körülbelül 82%-ban vízből, továbbá szénhidrátokból, fehérjékből és fitokemikáliákból, antioxidánsokból és ásványi anyagokból áll. A sokféle hatóanyagot, köztük flavonoidokat, szerves savakat, fenolsavat, vitaminokat és enzimeket tartalmazó méz javíthatja a sebgyógyulást. A mézben található nagy mennyiségű aminosav elősegíti a fibroblasztok lerakódását és a kollagén képződését. Viszkózus tulajdonságának köszönhetően egyfajta védelmi réteget hoz létre a seb felületén, gátolja a baktériumok bejutását, védi a sebet a kiszáradástól. A benne lévő magas cukortartalom révén ozmotikus gradienst hoz létre, így segítve a váladék elvezetését. Emellett a méz alacsony pH-ja fokozza a szövetek oxigénellátását, a szövetkárosodáshoz vezető szabad gyökök eltávolításáért pedig a flavonoidok és az aromás savak felelősek. A méz antibakteriális hatásához hozzájárul a hidrogén peroxid termelés is. A legtöbb irodalmi adat a Manuka mézzel kapcsolatosan olvasható. Hatékonyan alkalmazhatóak égési sérülések következtében kialakult hámréteg károsodásának kezelésére. Gátolja a baktériumok szaporodását, amit számos mikroorganizmus, köztük a *S.aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* és az *E.coli* eseteiben is igazoltak (26, 27, 28).

Fertőzött sebek kezelése

A bőr és nyálkahártya fontos védelmi funkcióval rendelkezik a környezeti kórokozók szemben. Ha bőr vagy nyálkahártya sérülés keletkezik, ez lehetőséget teremt a baktériumok behatolására (jellemzően Gram+ baktériumok lépnek be először), növekedésére, szaporodására, toxinok termelésére, ez pedig akut/krónikus fertőzött sebek kialakulásához vezethet. A krónikus sebek kialakulásának egyik fontos oka a bakteriális fertőzés. Testünk bármely szerve, szövete megfertőződhet baktériumok által, ez pedig akár gyulladásként vagy szepszisként is megnyilvánulhat. Amikor a gyulladás klasszikus klinikai tünetegyüttesét tapasztalhatjuk (tumor, color, dolor, calor), gennyesedés alakul ki, láz, balra tolt vérkép, lymphadenopathia jelentke-

zik, szisztémás antibiotikus kezelés javasolt. Azonban általánosságban elmondható, hogy a különböző antibiotikum-készítmények lokális alkalmazása nem javasolt. In situ nem érik el a baktericid koncentrációt, hozzájárulnak a rezisztens törzsek kialakulásához. Az antibiotikumokat lokálisan alkalmazva nem az inváziót okozó baktériumokra fejtik ki hatásukat, hanem a helyi flórára. Az antibiotikumok helytelen használata gyógyszerrezisztens törzsek kialakulását eredményezi, gyógyszerrezisztenciához vezet, ez pedig nehezíti a fertőzött sebek kezelését. Ezért súlyos helyi gyulladás, nagyfokú kolonizáció esetén érdemes a sebekből leoltást venni, így célzott antibiotikus kezelést indíthatunk, olyan gyógyszert alkalmazva, amellyel szemben az adott törzs érzékeny. De további gondot jelent a bakteriális biofilm-képződés is, mely során a mikroorganizmusok egy felületen összetapadt réteget képeznek, mely nemcsak ellenáll a gazdaszervezet immunválaszával szemben, hanem a szisztémás és a helyi kezelések hatékonyságát is nagymértékben csökkenti. Legfontosabb tehát a megfelelő lokális kezelés. Lokális antiszeptikumként javasolt ezüst, jód, hexaklorofén, hipoklórsvav tartalmú dezinficiens. A biofilm megbontása mechanikai debridement vagy speciális sebfedő pl. szívó-öblítő hatású drain sebfedő alkalmazásával végezhető és bakteriológiai tenyésztés alapján javasolt a szisztémás antibiotikum. Amennyiben a fertőzés klinikai, szisztémás tünetei nem állnak fenn, lokális kezelés javasolt, magába foglalva a rendszeres kötés-cserét, sebtisztítást, termelődött sebváladék eltávolítását, bőséges lemosást (9, 24, 25).

Bőrtranszplantáció

A bőrtranszplantáció egy olyan sebészeti eljárás, mely során a test adott részén hiányzó bőrterületet a test egy másik részéről származó egészséges bőrszövettel fedik le. Ennek leggyakoribb indikációját súlyos égési sérülések, traumák képezik. A bőrátültetés akut és krónikus sebek kezelése során egyaránt alkalmazható kezelési módszer. Krónikus sebek esetén a transzplantáció elsődleges célja a seb zárása, a bőr funkciójának helyreállítása, akut sebek esetén pedig az esztétikai eredmény javítása teljes vastagságú bőrgraftok alkalmazása mellett. Az autológ bőrgraftok 2 típusát különböztetjük meg: teljes vastagságú és részvastagságú. Az osztályozás alapját a graft mélysége határozza meg. A teljes vastagságú graftok epidermiszből és dermiszből állnak, leggyakrabban az arc és a kéz szövetdefektusainak helyreállítására használják. Donorhelyként leggyakrabban a test azon területei szolgálnak, ahol bőrfelület van: kar, comb, supraclaviculáris terület, alsó has, pre- és postauriculáris területek. A részvastagságú graftok epidermiszből és a dermisz felső részét, a papillaris dermiszt tartalmazzák, általában 0,15-0,3 mm vastagságúak (*I. c, d ábra*). Részvastagságú graftok hálósításával a graft méretét többszörösére növelhetjük, ezáltal nagyobb terület lefedésére lesz alkalmas. A hálósítás nemcsak a graft méretének növelése szempontjából előnyös, hanem segíti a termelődött sebváladék elvezetését, és a graft megtapadását. A sebet impregnált lappal, kötszerrel fedik. Kapcsok-

kal, varratokkal történő rögzítést akkor alkalmazandó, ha a transzplantátumot ép bőrrel határolt környezetbe helyezik (pl. égési sebek), a rögzítést a műtét után 5-7 nappal távolítják el. A gyógyulási idő függ a graft méretétől, általában 2 hét (29, 30).

Összefoglalás

Élete során szinte minden embert ér valamilyen sérülés. A normális sebgyógyulás 5-14 nap alatt végbemegy. A bonyolult, számos biokémiai folyamat összehangolt működése sok esetben zavart szenved, és elhúzódó gyógyulás, nem gyógyuló seb alakul ki. A több mint 6 héten át nem gyógyuló, krónikus sebek kezelése sokszor kihívást jelent. A minél hatékonyabb kezelés érdekében alapvető az ulcus okának feltárása, a helyes diagnózis felállítása. A számos kezelési lehetőség közül mindig a seb állapotának leginkább alkalmas módot kell választani. A szisztémás és lokális komplex el-látás vezethet csak sikeres gyógyuláshoz.

IRODALOM

- Heyer K., Herberger K., Protz K. és mtsai.: Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen.* (2016) 24(2), pp. 434–442.
- Sen CK.: Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle).* (2021 May) 10(5), 281–292.
- Ahmad N.: In Vitro and In Vivo Characterization Methods for Evaluation of Modern Wound Dressings. *Pharmaceutics.* (2023) 15(1), 42.
- Przekora A.: A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In Vitro? *Cells.* (2020 Jul 6) 9(7), 1622
- Powers JG., Higham C., Broussard K. és mtsai.: Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol.* (2016) 74(4), pp. 607–625.
- Patry J. and Blanchette V.: Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* (2017) 14(6), pp. 1055–1065.
- Juhász I.: Korszerű eszközök, új terápiás lehetőségek a sebkezelésben, sebkezelési hibák. *Borgyogy Venerol Sz.* (2018) 94(2), pp. 110–114.
- Steed DL.: Debridement. *Am J Surg.* (2004) 187(5, Supplement 1), pp. S71–S74.
- EMMI szakmai irányelv a krónikus vénás betegség ellátásáról (2021). <http://www.angiologia.hu/hirek.aspx?cid=32&nid=107411> (Accessed: 1 March 2023).
- Shi C., Wang C., Liu H. és mtsai.: Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol.* (2020) 8, p. 182.
- Brumberg V., Astrelina T., Malivanova T. és mtsai.: Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. *Biomedicines.* (2021) 9(9), p. 1235
- Hodgson H., Davidson D., Duncan A. és mtsai.: A multicentre, clinical evaluation of a hydro-responsive wound dressing: the Glasgow experience. *J Wound Care.* (2017) 26(11), pp. 642–650.
- Broussard, KC. and Powers, JG.: Wound dressings: selecting the most appropriate type. *Am J Clin Dermatol.* (2013) 14(6), pp. 449–459.
- Gádl, Cs.: Sebészet. 2012. 8th edn. Medicina Könyvkiadó.
- Rédling, M.: Az innovatív kötszerek szerepe a sebágy-előkészítésben. *Gyógyítás.* (2018) pp.17.
- Shi E. and Shofler D.: Maggot debridement therapy: a systematic review. *Br J Community Nurs.* (2014) 19(Sup12), pp. S6–S13.
- Li S., Wang C., Wang B., és mtsai.: Efficacy of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* (2018) 143, pp. 215–224.
- Huang C., Leavitt T., Bayer L. és mtsai.: Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg.* (2014) 51(7), pp. 301–331.
- Szentkereszty Zs., Pellek S., Tóth Cs. Zs.: Negatívnyomás-terápia: elméleti ismeretek gyakorlati alkalmazása. *Biatorbágy: Negatívnyomás-terápiával a Sebgyógyulásért Egyesület.* (2017) pp.165–168.
- Kirby JP., Snyder J., Schuerer Douglas JE. és mtsai.: Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Mo Med.* (2019) 116(3), pp. 176–179.
- Finžgar M., Frangez HB, Cankar K. és mtsai.: Transcutaneous application of the gaseous CO2 for improvement of the microvascular function in patients with diabetic foot ulcers. *Microvasc Res.* (2017) 133, p. 104100.
- Wang T.-Y., Zhu X.-Y. and Wu F.-G.: Antibacterial gas therapy: Strategies, advances, and prospects. *Bioact Mater.* (2023) 23, pp. 129–155
- Wu P.I.-K., Diaz R., Borg-Stein J.: Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* (2016) 27(4), pp. 825–853
- Fayin M., Minjun Z., Xuewei D. és mtsai.: Recent Advances in Nanozymes for Bacteria-Infected Wound Therapy. *Int J Nanomedicine.* (2022) 17.
- Daeschlein, G.: Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *Int Wound J.* (2013) 10(Suppl 1), pp. 9–14.
- Tashkandi, H.: Honey in wound healing: An updated review. *Open Life Sci.* (2021) 16(1), pp. 1091–1100.
- Johnston M., Mc Bride M., Dahiya D. és mtsai.: Antibacterial activity of Manuka honey and its components: An overview. *AIMS Microbiol.* (2018) 4(4), pp. 655–664
- Szabó É.: Orvosi méz alkalmazása posztthrombotikus szindróma talaján kialakult ulcus kezelésében. *Sebkezelés, sebgyógyulás.* 2010/1
- Herskovitz, I., Hughes OB., Macquhae F. és mtsai.: Epidermal skin grafting: Epidermal skin grafting. *Int Wound J.* (2016) 13(S3), pp. 52–56.
- Khan, AZ., Utheim TP, Byholt M. és mtsai.: Skin grafting. *Tidsskr Nor Laegeforen (Preprint).* 2022.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.26.

Negyvenéves a Debreceni Bőrklínikán működő Égési Osztály

Forty years of the burn service at the Department of Dermatology in Debrecen

JUHÁSZ ISTVÁN DR.^{1,2,3}, SZABÓ ÉVA DR.¹, ERDEI IRÉN DR.⁴, JENEI KLUCH LENKE DR.⁴,
KISS HANNA DR.¹, PÉTER ZOLTÁN DR.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely¹ és Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika², Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Fogorvosi és Műtéttani Koordináló Tanszék³, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék⁴, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Az égett betegek gyógyítása sokáig a bőrgyógyászati profi-
lú kórházi osztályokon, illetve bőrklínikákon történt, amit
akkoriban az égett bőr hólyagos bőrbetegségekhez való ha-
sonlósága és a bőrgyógyászatok konzervatív sebkezelésben,
valamint a sérült bőr ápolásában való jártassága indokolt.
Később, ahogy az égések patomechanizmusáról és az égés-
betegség kialakulásáról szerzett ismeretek bővültek, valamint
az égett betegek ellátásában a sebészi megoldások kerültek
előtérbe, egyre inkább az erre szakosodott osztályoké lett a
vezető szerep az égett betegek komplex ellátásában. Előbb a
tengerentúlon, majd Európa és a világ többi részén, így a szo-
cialista blokk országaiban is sorra szerveződtek a specializált
égési osztályok. Ennek köszönhetően az égések ellátását ma
már döntően vagy önálló centrumok, vagy traumatológiához,
sebészethez, gyermeksebészethez, plasztikai sebészethez eset-
leg intenzív terápiás egységhez csatolt részlegek végzik. Deb-
recenben az égésgyógyászat ma már csaknem egyedülálló
módon a bőrgyógyászat intervenció ágával, a bőrsebészettel
szövődött egybe, így az a Bőrklínika szervezeti és működési
egysége keretében üzemel. Az osztály 1983-ban történt me-
galapítása óta fokozatosan az aktív szemléletű égéskezelés ke-
rült előtérbe. Az eltelt negyven évben a klinika élen járt a kor-
szerű terápiás lehetőségek, a fluidizációs terápia, a negatív
nyomású sebkezelés (NPWT), a bőrhiányok biotechnológiai
fedésében, így a tenyésztett keratinocytá szuszpenzió és sheet,
az írha helyettesítő megoldások (Alloderm®, Integra®) alkal-
mazásában. Az égési osztály és a szakma specifikus intenzív
részleg műszerezettségének folyamatos és jelentős mértékű
fejlesztése révén a nagykiterjedésű mély égések és egyéb in-
tenzív ellátást igénylő bőrgyógyászati krízis állapotok ered-
ményes kezelése is lehetségessé vált az osztályon. Az osztály
nemzetközi kapcsolatrendszere és publikációs aktivitása a
magyarországi égésosztályok között élen jár. Az utóbbi évek
kedvezőtlen folyamatai, az orvosi és nővér ellátottságban je-
lentkező nehézségek ellenére az osztály továbbra is töretlenül,
a mai szempontoknak megfelelő magas szakmai színvonalon
igyekszik az égett betegek korszerű ellátását biztosítani.

SUMMARY

For decades the burn patients have been treated at der-
matological institutions worldwide, due to the similarities
of the burns to certain blistering dermatological condi-
tions. Another explanation was the routine of these clinics
in the conservative treatment of wounds and general care
of patients with extensive skin defects. Later on, togeth-
er with more knowledge about the pathomechanism of
burns and as the operative treatment became dominant,
complex burn care was provided by specialized burn de-
partments. Thanks to these developments, most burn care
institutions nowadays are either autonomous centers or
departments closely associated with traumatology, inten-
sive care, surgical, pediatric surgical, or plastic surgery
clinics. In Debrecen, the second profile is dermatologic
surgery, which is now a unique combination, so the burn
service is provided by the Department of Dermatology.
Since its inauguration in 1983, the department intro-
duced an active, operational burns treatment strategy. In
the past forty years it pioneered several ground breaking
therapeutic approaches, such as fluidization therapy, neg-
ative pressure wound therapy (NPWT), biotechnological
wound coverage with keratinocyte suspension and sheets,
dermal substitution with Alloderm®, Integra®, etc. Thanks
to the continuous improvement of the instrumentation of
the burn ward and the specific intensive care unit, it be-
came possible to successfully treat patients with extensive
deep burn wounds as well as dermatological crisis sit-
uations requiring intensive support. The department has
remarkable international connections and scientific pub-
lication activities. Despite unfavorable tendencies of the
most recent years, reducing the work force of both doc-
tors and related professionals, the burn unit in Debrecen
is keen on providing continuous, up to date, high quality
professional service to burn patients of our region.

Kulcsszavak:

**korszerű égés ellátás – égés osztály –
Bőrklinika**

Key words:

**modern burn care – burn service –
Department of Dermatology**

Az égett betegek gyógyítása sokáig a bőrgyógyászati profilú kórházi osztályokon, illetve bőrklinikákon történt. Ezt a megégett bőr hólyagos bőrbetegségekhez való, a hámfosztottságból adódó hasonlósága és a bőrgyógyászatok konzervatív sebkezelésben, valamint a sérült bőr ápolásában való jártassága indokolta akkoriban. Később, ahogy az égések patomechanizmusáról és az égésbetegség kialakulásáról szerzett ismeretek bővültek, valamint az égett betegek ellátásában a sebészi megoldások kerültek előtérbe, egyre inkább az erre szakosodott osztályoké lett a vezető szerep az égett betegek komplex ellátásában. A koreai és vietnámi háború kapcsán keletkezett sérülések nagy száma, a civil lakosság és a katonák égéseinek ellátása következtében az Egyesült Államok katonai kórházaiban a folyadék reszuszitációval és a betegek aktív műtéti ellátásával kapcsolatos tudásanyag jól használható és reprodukálható terápiás protokollok kialakításához vezetett. Ennek következtében előbb a tengerentúlon, majd Európa és a világ többi részén, így a szocialista blokk országában is sorra szerveződtek a specializált égési osztályok. Ennek köszönhetően az égések ellátását ma már döntően vagy önálló centrumok, vagy traumatológiához, sebészethez, gyermeksebészethez, plasztikai sebészethez esetleg intenzív terápiás egységhez csatolt részlegek végzik. Valamennyi égéseket ellátó hely közös vonása, hogy a leterheltség az ilyen sérülések kiszámíthatatlan volta miatt jelentős egyenetlenséget mutat. Emiatt mindenhol az ellátó kapacitás jobb kihasználása érdekében a társított profil igényeinek megfelelő egyéb elektív beavatkozásokat is végeznek. Ez a megoldás a működés finanszírozását teszi tervezhetőbbé. Debrecenben az égésgyógyászat ma már csaknem egyedülálló módon a bőrgyógyászat intervenciós ágával, a bőrsebészettel szövődött egybe, így az a Bőrklinika szervezeti és működési egysége keretében üzemel.

Égésellátás az égésosztály megalakítása előtt

Feljegyzések vannak arról, hogy a II. Világháború alatt az égési sérültek ellátása a bőrklinikán történt és később, a békeidőben is mind az üzemi és mind a háztartási égéseket is a bőrgyógyászaton kezelték. A mindenkorhi szükségletnek megfelelően az égett betegek között kerültek elhelyezésre az akkor általános 24–27 fős „nagy-kórtermekben” és 3–4 ágyas „kiskórtermekben”. *Prof. Dr. Szodoray Lajos*, aki 1949 és 1974 között volt a klinika igazgatója, a bőrgyógyászat számos területén maradandót alkotott. Klinikáján az akkor általánosan elfogadott pörk alatti sebgyógyulással ellentétben a seb nedvesen tartása érdekében klorofilles kötéseket alkalmaztak. Ez a stratégia

később *Winter* úttörő munkássága révén (1) nyert igazolást és mindmáig a korszerű nedves sebkezelés fő alapvetése. Az őt követő klinikaigazgató, *Prof. Dr. Nagy Endre* 1975-től 1992-ig vezette a Bőrklinikát. Az égési sérültek kezelését a klinikán kezdetben külön kórteremben végezték, az égések kezelésével *Dr. Alföldy Gyula* bőrgyógyász szakorvos volt megbízva. Az ápolási feladatokat megkönnyítendő a súlyosabb égett betegek ellátásába a könnyebb égésben szenvedő betegek is besegítettek. Nagy professzor nevéhez fűződik a klinikán az első klinikai „égési team” megszervezése saját sebész szakorvos alkalmazása és további sebészek, valamint saját intenzív- aneszteziológus kiképzése is. Rendszeresen konzultált *Novák János* és *Zoltán János* professzorokkal, akiknek a hozzáértő segítsége és szakmai tanácsai alapján hozzájárult egy dedikált égési osztály megszervezéséhez.

Az égési osztály első ciklusa (1983–1995)

Az épület hátsó részéhez egy emeletes hátsó szárnyat építettek, egyidejűleg a kapcsolódó épületszárny is átépítésre került, ennek a földszintjére bőrgyógyászati rendelők kerültek. Az új szárny földszintjén az orvosi szobák nyertek elhelyezést, az emeleten alakították ki a műtőt egy posztoperatív ébredő szobával és egy háromágyas szubintenzív részleggel. Az újonnan kiépített kötöző és betegfürdető helyiségek, valamint az osztály három- és négyágyas betegszobái megfeleltek az akkori követelményeknek. A nagykortermet is kettéválasztották, de az építészeti adottságok jelentős mértékben behatárolták az átalakításokat. Az osztályvezető *Dr. Tamás András* sebész- bőrgyógyász adjunktus lett, aki Szegedről került Debrecenbe, korábban Németországban a münsteri Hornheide Klinikán is dolgozott, ahol a bőrátültetést és a bőrsebészeti műtétek széles spektrumát sajátította el. Az első égési teamet *Dr. Juhász István*, majd *Dr. Erdei Irén* egészítették ki, akik sebész- bőrgyógyász- klinikai onkológus (J.I.) és aneszteziológus- bőrgyógyász (E.I.) szakképesítést szereztek, és akik máig is a klinikán dolgoznak. Több éven át *Dr. Molnár Csaba* és *Dr. Páldeák László* is erősítette a teamet, de ők később elhagyták a klinikát és azóta sikeres magánorvosként tevékenykednek; előbbi plasztikai sebész, utóbbi praktizáló bőrgyógyász – bőrsebész lett.

Az égési osztály második ciklusa (1995–2010)

A Bőrklinika igazgatója 1991-ben *Prof. Dr. Hunyadi János* lett, aki számos, a klinika működését alapvetően érintő fejlesztés mellett egy keratinocita tenyésztő laboratóriumot is létrehozott, amely a bőrhiányok biotechno-



1. ábra

Az égési osztály a 2000-es években. a) fluidizációs ágy, b) kötöző, c) fürdető helyiség, d) kórterem, e) műtő

lógiai fedésében is szerepet vállalt és a krónikus sebek fedése mellett az autológ keratinocita kultúra – kísérleti jelleggel – az égett betegek ellátásában is hasznosíthatóvá vált. Az égési osztály vezetésével 1995-ben *Juhász dr.* lett megbízva, aki egy év múlva docensi kinevezést is kapott. Ebben a periódusban csatlakozott a klinikához *Dr. Szabó Éva*, aki bőrgyógyász – sebész és *Dr. Péter Zoltán*, aki sebész – plasztikai sebész képesítést szerzett. Az égési osztály műszerezettsége jelentős mértékben gazdagodott, a bőrvételt és hálósítást segítő korszerű kézi műszerek álltak szolgálatba, az osztály felszereltsége nagy teljesítményű autoklávval, betegfürdető kocsival, lélegeztető géppel bővült, a műtő korszerű altatógépet kapott. Beszereztük az első fluidizációs ágyat (1. ábra), a negatív nyomású sebkezelést (NPWT) az országban az elsők között alkalmaztuk krónikus sebeknél (2) és osztályunk a VAC (Vacuum Assisted Closure) terápiát úttörőként alkalmazta az égések kezelésében is (3). A keratinocita (KC) tenyésztés szuszpenziós változatát még azelőtt alkalmaztuk, hogy a Győri Szövetbank révén országosan elérhetővé váltak az autológ tenyésztett hám lapok (KC sheet) (4). Ezt a lehetőséget osztályunk is örömmel fogadta, ma már kizárólag ebben a formában használjuk a KC kultúrákat mind autológ, mind allogén rendszerekben. Roppant sajnálatos magyar sajátosság, hogy a krónikus szakember- és forráshiánnyal küzdő égési szakma fejlesztése, eszközös ellátottságának javítása valamilyen nagy publicitású eseményhez, balesethez köthető. Egy 96%-ban mélyen megégett kisfiú tragikus esetéhez kötődik a klinika Égett Betegekért Alapítványának megalapítása, céges felajánlás révén lett

az első saját tulajdonú fluidizációs ágyunk, és egy budapesti gyógyászati eszközöket importáló cég figyelmessége és segítsége révén jutottunk az első irhapótló eszközhöz, az Alloderm® nevű kadáver irha készítményhez, melyet Magyarországon így elsőként alkalmazhattunk, és amely bőrhelyettesítő ezt követően éveken át az ország valamennyi égési osztálya számára elérhetővé vált. A klinika publikációi között is megjelentek az égett betegek ellátásának tapasztalatairól beszámoló közlemények (5, 6, 7, 8). Nemzetközi lapban jelent meg a csontos alapra történő irhabetültetés lehetőségét leíró közleményünk (9) és az irhahelyettesítés hosszú távú előnyeiről írt tanulmányunk (10). Ezeket követte számos további az égett betegek ellátásában alkalmazott korszerű konzervatív sebkezelési, illetve műtéti eljárást bemutató cikkünk (11, 12, 13, 14). Bekapcsolódtunk a Gentben (Belgium) működő égési centrum által létrehozott égési súlyossági modell továbbfejlesztésébe is (15, 16).

Az égési osztály harmadik ciklusa, a jelenlegi osztály (2010–)

2007-ben a Bőrklínika élére *Prof. Dr. Remenyik Éva* került, akinek a vezetésével az egész klinika egy nagyszabású rekonstrukción esett át, amely elsősorban az égési osztályt érintette, de amelynek eredményeképpen az alagsortól a tetőtérig terjedően új oktatói és rendelő helyiségek, laboratóriumok, orvosi szobák is kialakításra kerültek. Az égett és bőrsébszeti ellátásra szoruló betegeket 2010-től új, jól felszerelt klimatizált műtő, fürdetővel

egybeépített kötöző, izolált intenzív kórtermek, ambuláns rendelő és beavatkozó helyiség fogadja. A fődém megerősítésének köszönhetően már több nagy súlyú fluidizációs ágy is elhelyezhetővé vált és a korábbiakkal ellentétben ezek helyzete már az igényeknek megfelelően változtatható. A TIOP pályázat tette lehetővé a korszerű égés mélység diagnosztikában használatos lézer-doppler elven működő LDI (Laser Doppler Imaging) készülék és a hegek, köztük az égési hegek kezelésére is alkalmas lézerek beszerzését. Az égett betegek korszerű, mai szempontoknak megfelelő magas szakmai színvonalú ellátását jól szolgálták az időközben valóban elodázhatatlanná vált fejlesztések (2. ábra). Eközben az osztály nemzetközi szakmai kapcsolatai is fejlődtek, a rangos szakmai fórumoknak az osztály orvosai visszatérően tevékeny résztvevői lettek. Segítette a nemzetközi kapcsolattartást az osztály vezetőjének az Európai Égési Társaság (EBA) vezetésében játszott szerepe. *Juhász dr.* négy évig a vezetőség tagjaként, majd a lehetséges maximális ideig, további nyolc éven át az EBA főtitkáráként a szakmai kapcsolatait az osztály és a magyar égési szakma javára kamatoztatta. Az osztály magyarországi szakmai súlyát jól jelzi az is, hogy a jelenleg érvényben lévő bőrgyógyászati, traumatológiai és sebészeti egyetemi tankönyveknek számos további fejezete mellett az égésekkel és egyéb termikus sérülésekkel kapcsolatos fejezeteit (17, 18, 19, 20) *Juhász professzor* írta (a sebészeti tankönyv legújabb átdolgozott kiadása a napokban kerül nyomdába). A Bőrclinika a régió bőrgyógyászati osztályainak is magasabb progresszivitási szintű konzultációt biztosít, emiatt gyakorta kell átvennie olyan súlyos

állapotú bőrgyógyászati betegeket, akiknek az állapota intenzív osztályos elhelyezést igényel. Ezáltal az égett betegek ellátása mellett az osztály olyan bőrgyógyászati háttérterületi esetek ellátásában is jártasságot szerzett, mint a toxikus shock szindróma, a fasciitis necrotisans, vagy a toxikus epidermális nekrolízis (TEN) szindróma. Az égésekkel kapcsolatos közlemények (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27) mellett az ilyen betegek ellátásával szerzett tapasztalatainkat is időről időre hazai és külföldi folyóiratokban is közöltük (28, 29, 30, 31).

Az égési osztály történetében újabb jelentős változást jelentett, hogy az osztály vezetését 2020-tól *Dr. Péter Zoltán* vette át, a Bőrclinika élére pedig 2021. január 1-től *Prof. Dr. Szegei Andrea* került. Az égési osztály feladatai tovább növekednek; amíg 2012-ben a II. progresszivitási szinten 1 190 594, a III. progresszivitási szinten 2 121 185 volt az ellátandó lakosságszám, addig 2021. januártól az új területi ellátási kötelezettség (TEK) alapján már 6 megye több mint 3 millió lakosának ellátásáért vagyunk felelősek. Ennek köszönhetően az osztály évente kb. 260 hospitalizációra szoruló égett beteget lát el, az ambulánsan ellátott betegek száma 500 fölötti.

A SARS-CoV-2 vírus által okozott 2020–21-es COVID-19 világjárvány valamennyi ellátóhely működését kedvezőtlenül befolyásolta. A járvány kezdete óta a COVID fertőzött égési sérültek ellátását is az osztály végezte bármilyen súlyossági fokozatra vonatkozóan. Mivel az égett betegek intenzív ellátásának a háttérét az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika adja, az intenzív részleg eszközös ellátottsága is nagymértékben fejlődött



2. ábra

Az égési osztály napjainkban. a) nővérpult, b) kötöző, c) fürdető helyiség, d) kórterem, e) műtő

az utóbbi években, nem kisorszben éppen a COVID-19 járványnak köszönhetően. A megnövekedett feladatok ellátását segíti, hogy az égett betegek ellátási team-jéhez csatlakozott *Dr. Jenei Kluch Lenke* intenzív szakorvos, aki nemcsak az aneszteziológiai munkában, hanem az intenzív ellátást igénylő betegek kezelésében is nagy szerepet vállal. A hatékony infekciókontroll érdekében az osztály munkájába infektológus szakorvos kolléga is bekapcsolódott *Dr. Bodnár Ferenc* személyében, aki napi rendszerességgel vizitel és az „antibiotikum stewardship”, vagyis az antibiotikumok korszerű használatát célzó prevenció stratégia legkorszerűbb elveinek megfelelően felügyeli és irányítja a betegek antimikrobás terápiáját. Az égett betegek ellátásában az ápolást indokló trauma mellett gyakorta jelent gondot a nagyszámú komorbiditás is. A gyógyszeres terápia tervezésében és kivitelezésében jelentős segítséget nyújt az, hogy a team tagja lett egy diplomás gyógyszerész és egy gyógyszerész asszisztens is. A betegek napi ápolásában, erejük megtartásában, az eredményes rehabilitáció előkészítésében a rendszeresen végzett gyógytornáztatás alapvető jelentőségű, amelyet a Bőrklinika gyógytornásza végez. Az égéskezelés multidiszciplináris egészségügyi tevékenység, igazi team munka, amelynek gerincét az ápolók, segédápolók, az intenzív asszisztensek adják, akiknek az áldozatos, embert próbáló, tiszteletet követelő munkája nélkül az eltelt negyven esztendőben nem lett volna lehetséges az égésben megsérült nagyszámú beteg gyógykezelése, eredményes rehabilitációja, a legsúlyosabbak életének megmentése.

IRODALOM

1. *Winter GD.*: Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature.* (1962) *193*, 293–294
2. *Szabó É., Hunyadi J., Juhász I.*: Krónikus sebek kezelése V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) terápiával. *BVSZ* (2004) *80(3)*, 138–142.
3. *Nagy E, Juhász I.*: Negative pressure wound therapy – an effective, minimally invasive therapeutic modality in burn wound management. *Int. J. Clin. Med.* (2015) *6(5)*, 301–306 doi: 10.4236/ijcm.2015.65038.
4. *Nagy E, Erdei I, Farkas M és mtsai.*: A sejterápia lehetőségei az égés kezelésében – debreceni tapasztalatok *BVSZ* (2017) *93(3)*, 114–118 DOI 10.7188/bvsz.201793.3.5
5. *Szabó É., Szép I., Erdei I. és mtsai.*: Tapasztalataink hűtőgél égési elsősegélyben történő alkalmazásáról. *Magyar Mentésügy* (1998) *18(4)*, 53–59
6. *Juhász I.*: A polyvidon-jód tartalmú externák helye a bőrsebészetben és az égések ellátásában. *BVSZ* (1999) *75(6)*, 273–278 (*A B.V. Szemle* 1999 évi nivódjias közleménye)
7. *Juhász, I.*: Experiences with the use of povidone-iodine containing local therapeutics in dermatologic surgery and in the treatment of burns. Testing for allergic sensitization in postsurgery patients. (*Proceedings of 4th APCA Dermatology* (2002) *204(S1)*, 52–58
8. *Juhász I., Erdei I.*: Tapasztalataink nanokristályos ezüst tartalmú antimikrobiális kötszerekkel égések és fertőzött egyéb sebek lokális kezelésében. *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai sebészet* (2006) *49(4)*, 369–377
9. *Gáspár K., Erdei I., Péter Z. és mtsai.*: Role of acellular dermal matrix allograft in minimal invasive coverage of deep burn wound with bone exposed – case report and histological evaluation. *Int Wound J.* (2006) *3(1)*, 51–58
10. *Juhász I, B Kiss, L Lukacs és mtsai.*: Long-term follow up of dermal substitution with acellular dermal implant in burns and post-burn scar corrections. Possibilities of dermal replacement with biotechnologically produced materials as a minimally invasive approach for burn scar prevention and repair. *Dermatology Research and Practice Special Issue: Scar revision* (2010) (*2010 Art.ID 210150*), 1–7.
11. *Erdei I., Juhász I., Berta A., Hunyadi J.*: Arcégéshez társuló szemtünetek 5 éves beteganyagban *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai sebészet* (1998) *3*, 257–261
12. *Erdei I., Páldeák L., Juhász I.*: Égett betegek hipertrofiás hegkezelésével szerzett tapasztalatok *BVSZ* (1998) *74(2)*, 79–81
13. *Péter Z., Hunyadi J., Erdei I., Juhász, I.*: Az adóhely zárásának megkönnyítése preexpanzióval scapularis lebeny alkalmazása esetén. *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai sebészet* (2003) *46(1)*, 55–59.
14. *Juhász I., Bodnár E, Péter Z, Erdei I.*: Az időskori égések sajátosságai. *Magyar Orvos* (2005) *13(5)*, 20–24.
15. *Brusselsaers N, Juhász I, Erdei I és mtsai.*: Evaluation of Mortality Following Severe Burns Injury in Hungary: External Validation of a Prediction Model Developed on Belgian Burn Data. *Burns* (2009) *35(7)*, 1009–1014. (Epub 2009 Jun 6)
16. *Brusselsaers, I. Juhász, I. Erdei, S. és mtsai.*: Predictive Value of the Belgian Outcome in Burn Injury (BOBI) Prediction Model (letter to the editor). *Burns* 36: (2010) *06*, 1318–1320.
17. *Juhász I.*: Égés, égésbetegség és gyógykezelésük. In: Fekete K. – Ács G.: *Traumatológia (egyetemi tankönyv) Medicina Könyvkiadó ZRT, Budapest* (2016) 166–173.
18. *Juhász I.*: Fagyás, maródás, elektromos és légúti égés. In: Fekete K. – Ács G.: *Traumatológia (egyetemi tankönyv) Medicina Könyvkiadó ZRT, Budapest* (2016) 174–178.
19. *Juhász I.*: A bőr fizikai, kémiai és mechanikai sérülései. Sebgyógyulás. In: *Bőrgyógyászat és venerológia II. átdolgozott kiadás (egyetemi tankönyv) Szerk.: Kárpáti S. – Gyulai R. – Kemény L. – Remenyik É. Medicina Könyvkiadó ZRT, Budapest* (2020) 239–250.
20. *Juhász I.*: Termikus sérülések. In: *Sebészet XII. (átdolgozott) kiad. Szerk.: Gaál Cs., Medicina Könyvkiadó ZRT, Budapest* 2022.
21. *Juhász I, Z Péter Z, Erdei I.*: Treatment of partial thickness burns with Zn-hyaluronan: lessons of a clinical pilot study. *Ann. Burns Fire Dis.* (2012) *25(2)*, 82–85. (Epub. 2012.July)
22. *Juhász I, Péter Z, Erdei I.*: Részleges mélységű – másodfokú – égési sérülések Curiosa gél kezelése. *Klinikai vizsgálataink tanulságai. Sebkezelés sebgyógyulás* (2012) *15(2)*, 7–12.
23. *Péter Z, Mező I, Varga J és mtsai.*: Repetitive burn victims are burned more seriously and have more comorbidities *Eur J Plast Surg* (2014) *37*, (DOI 10.1007/s00238–014–0966–0)
24. *Erdei I, Juhász I.*: A sebkezelés gyakorlata égési sebeknél. *Háziorvos továbbképző szemle* (2013) *18*, 80.
25. *Erdei I, Péter Z, Juhász I.*: Laptop computer robbanás okozta mély égési sérülés, mint ritka égési forma *BVSZ* (2014) *90(3)*, 113–115.
26. *Juhász I., Farkas M, Nagy E.*: Az égett seb kezelése. (Az égésben használatos kötszerek evolúciója) *Sebgyógyulás, sebkezelés* (2014) *17(2)*, 17–27
27. *Frendl I, Péter Z, Nagy E és mtsai.*: Bioszintetikus irhápótló anyag és negatív nyomású sebkezelés együttes alkalmazása áramütés okozta csukló és alkar distalis harmadi paratenonon nem rendelkező inakot tartalmazó sebalapú teljes mélységű égés kezelésére (esetbemutató). *Magyar traumatológia ortopédia kézsebészet plasztikai sebészet* (2017) *60 (1–2)*, 49–51. DOI 10.21755/MTO.2017.060.0102.006
28. *Erdei I, Fülesdi B., Gáspár K. és mtsai.*: Súlyos Lyell szindrómás betegek kezelése égési intenzív osztályon. *BVSZ* (2004) *80(3)*, 143–147.

29. *Erdei I, Almádi T, Juhász I és mtsai.*: 100% testfelszínre kiterjedő toxicus epidermalis necrolysisben szenvedő beteg kezelésével szerzett tapasztalataink. *Focus Medicinae* (2012) *14(1)*, 13–17.
30. *Szabó L, Szegedi I, Kiss Cs és mtsai.*: Excessive pediatric fasciitis necrotisans due to *Pseudomonas Aeruginosa* infection successfully treated with negative pressure wound therapy *Dermatologic Therapy* (2015) *28(5)*, 300–302. (EPub ahead of print) DOI:10.1111/12252
31. *Jenei Kluch L, Erdei I, Remenyik É és mtsai.*: Számít-e a gyógyszer dózisa a túlérzékenységi reakciókban? *Orvosi Hetilap* (2020) *161(46)*, 1959–1965.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.06.

Lentigo maligna melanoma

Lentigo maligna melanoma

VÁNYAI BEATRIX DR.¹, SZABÓ IMRE LŐRINC DR.¹, VERES IMRE DR.¹, SOLTÉSZ LILLA¹,
VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.¹, EMRI GABRIELLA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló
Kutatóhely¹, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport², Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A lentigo maligna melanoma idősek krónikusan napfénykárosodott bőrén, de novo jelentkező, viszonylag ritkán előforduló melanoma altípus. Kezdetben egy változó mértékben pigmentált, esetenként amelanotikus, lassan növekvő, szabálytalan lapos foltként észlelhető a bőrön, ami in situ melanoma (lentigo maligna) és gyakran 10-15 évig is fennáll, mielőtt invazív tumorrá fejlődik. Dermatoszkópos vizsgálattal történő elkülönítése korai stádiumban egyéb melanocytás és nem melanocytás lézióktól kihívást jelenthet. Sokszor a tumorhatárok sem állapíthatók meg pontosan, még szövettanilag sem, emiatt viszonylag gyakori a lokális recidíva. Jelen közlemény a lentigo maligna melanoma klinikopathológiai besorolásának, dermatoszkópos differenciáldiagnosztikájának és kezelésének sajátosságait mutatja be.

Kulcsszavak:

**lentigo maligna melanoma – WHO
klasszifikáció – dermatoszkópia –
differenciáldiagnosztika**

SUMMARY

Lentigo maligna melanoma is a relatively rare subtype of melanoma that appears de novo on the chronically sun-damaged skin of the elderly. Initially, it is a variably pigmented, sometimes amelanotic, slow-growing, irregular flat macule on the skin, which is melanoma in situ (lentigo maligna), and often persists for 10-15 years before developing into an invasive tumour. Dermoscopic examination in differentiating from other melanocytic and non-melanocytic lesions at early stage can be challenging. In many cases, the borders of the tumour cannot be determined precisely, not even histologically, which is why local recurrence is relatively common. In this paper, we present the specifics of the clinicopathological classification, dermoscopic differential diagnosis and treatment of lentigo maligna melanoma.

Key words:

**lentigo maligna melanoma – WHO
classification – dermoscopy – differential
diagnosis**

A melanoma 2018-ban kiadott WHO klasszifikációja megkísérli az etiopatogenezisről, klinikai és szövettani megjelenésről, diagnózisról, prognózisról eddig szerzett tudásunk integrálását, és ez alapján 9 különböző melanoma molekuláris kialakulási útvonalat különböztet meg (1. ábra) (1, 2).

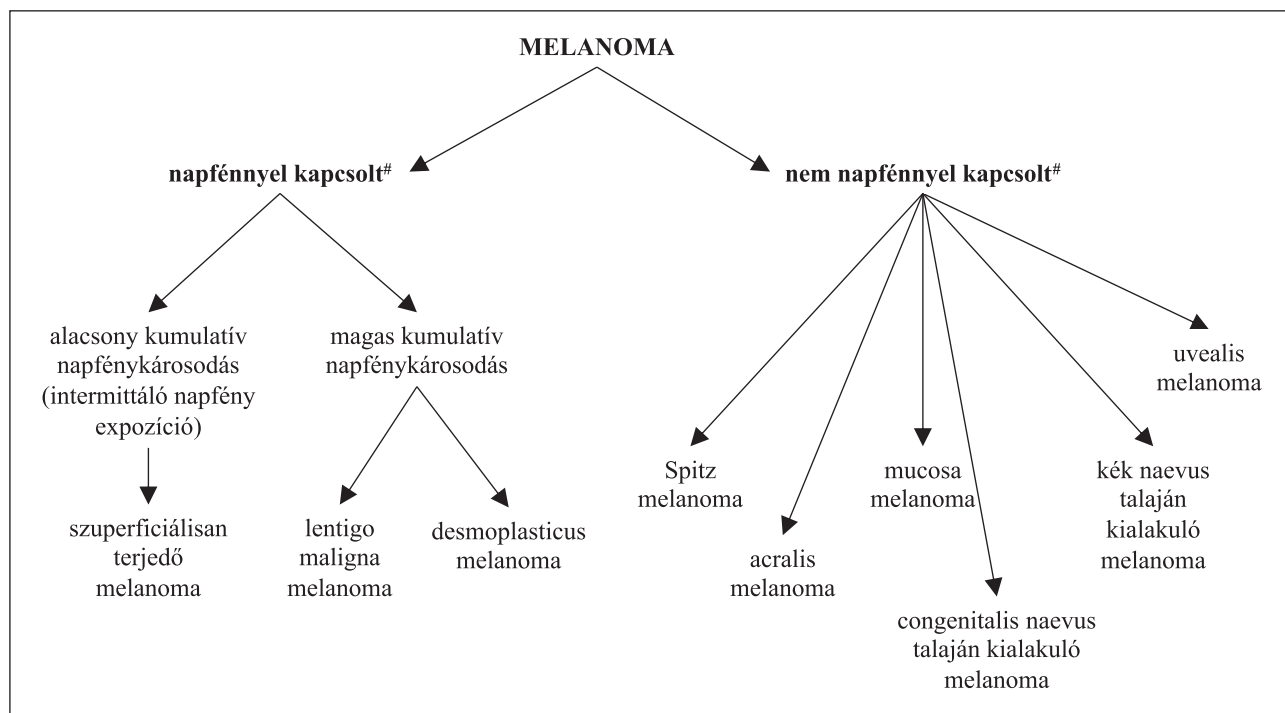
A melanomák kevesebb, mint 29%-a alakul ki naevus talaján, valószínűleg *de novo* keletkező melanomák fordulnak elő leggyakrabban (3). A lentigo maligna melanoma (LMM) biztosan a *de novo* keletkező melanomák közé tartozik, és mint *in situ* melanoma (lentigo maligna, LM) kezdődik, ahol a melanocytá prolifерáció kezdetben az epidermis alsó rétegét érinti (3). A LM nem tartható praecancerosus lézióknak, az *in situ* melanoma az invazív melanoma kialakulásának első lépése (3). A sejt, amiből a LM kiindul, nem ismert, lehet az interfollicularis epidermisben

elhelyezkedő melanocytá vagy follicularis eredetű melanocytá is (4).

A LMM szövettani megkülönböztető jegyei az alacsony napfénykárosodással kapcsolt melanomához képest a súlyos fokú solaris elastosis jelenléte, a lentiginosus (basalis) egysejtes növekedési mintázat a dermo-epidermális junkció mentén a pagetoid növekedési mintázat helyett, az elnyújtott radiális növekedési fázis (1, 2). A benignus lentigótól megkülönböztetik az elsimult hámpapillák, az elvékonyodott epidermis (2).

Patogenezis

A magas kumulatív napfénykárosodáshoz kapcsolt melanoma kialakulási útvonal jellemzően nem BRAF V600E mutáció vezérelt (1). A mitogén-aktivált protein



1. ábra

Melanoma 2018-as WHO klasszifikációja (2)

#A noduláris melanoma nem képez önálló molekuláris útvonalat, a legtöbb melanoma altípus megjelenhet, mint csak vertikális növekedési fázist mutató (noduláris) primer tumor.

kináz (MAPK) jelátviteli útvonalat érintő génelterések ezekben a melanomákban a BRAFV600K, NRAS, KIT onkogén mutációk, illetve az NF1, RASA2 tumorszuppresszor gén mutációk, továbbá jellemzően magas a tumor mutációs teher és nagyszámú UV-signature mutáció (C>T és CC>TT tranzíció) mutatható ki (1, 5). A TERT promóter mutáció és tumorszuppresszor mutációk miatt a lentigo maligna horizontális kiterjedése növekszik, miközben egyre több UV-signature mutációt hordoz (4). Az epidermális szöveti homeosztázis és immune surveillance mint védelmi mechanizmusok idővel bekövetkező károsodása a lentigo melanoma invazív vá válásához vezet (4, 6). Az invazív melanomában a p16 immunhisztokémiai jelölés igen gyakran negatív a CDKN2A tumorszuppresszor gén bi-allélikus inaktíváló mutációja miatt, valamint gyakori az SWI/SNF kromatin remodelling komplexet érintő inaktíváló mutáció, aminek következménye megnövekedett genom instabilitás (4). A mutációs ráta több mint ötször magasabb azokban a melanomákban, melyek súlyos solaris elastosist mutató bőrterületen alakulnak ki, mint azokban a melanomákban, melyek nem napfénykárosodott bőrön jelentkeznek (5). Érdekes módon inverz korreláció van a tumor mutációs ráta és a tumorvastagság között (5).

Klinikai jellemzők

A LM elsősorban idős emberek (70-80 évesek) krónikusan napfénykárosodott bőrön alakul ki, leggyakrabban az orcákon, orron (7). Megjelenése fiatalabb életkorban is a magas kumulatív napfénykárosodásra, emellett való-

színűleg genetikai fogékonyságra vezethető vissza. Egyes melanocortin 1 receptor (MC1R) variáns („red hair color”) allélek hordozói fokozottan érzékenyek az UV-sugárzásra (8). Ezeknél az egyéneknél a krónikus napfény expozíció és a melanoma kialakulásának kockázata között erősebb az összefüggés, mint MC1R variánst nem hordozóknál (8).

A LM lassan növekszik, sokáig (évek) csak horizontálisan terjed. Ebben a stádiumban nem tapintható macula az elemi jelenség, melyet fontos észben tartani a differenciáldiagnózisnál. A lézió szabálytalanul pigmentált, szabálytalan szélű, aszimmetrikus foltként kezdődik, főként a barna és fekete árnyalatait mutatja, azonban lehet részben vagy teljesen amelanotikus is (2).

Dermatoszkópos differenciáldiagnosztika

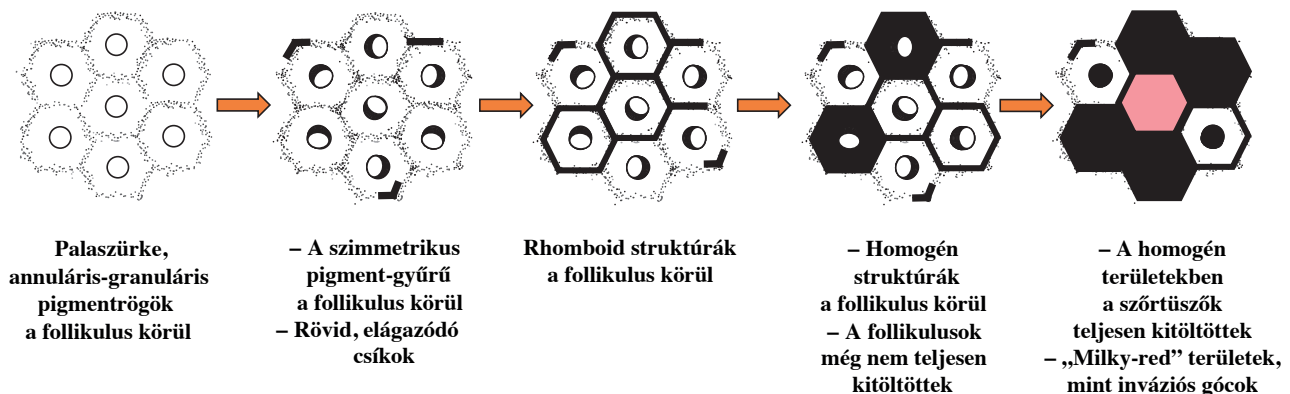
Az arcon, a krónikusan napfénykárosodott bőrön megjelenő lapos barna foltok lehetnek benignus, premalignus vagy malignus, melanocytá vagy nem melanocytá eredetű léziók (9). A LM-t el kell különíteni a solaris lentigótól, a seborrhoeás keratosisztól, a pigmentált solaris keratosisztól, a lichen planus-szerű keratosisztól. Ezen képletek arcon való megjelenését alapvetően meghatározza az arc bőr szöveti architektúrájának egyéb testtájaktól való eltérése. Az arc bőrén – különösen az időskorra akkumulálódott napfényártalom miatti epidermális atrophia esetén – a dermo-epidermális határ elsimult, a papillarizáció kevésbé kifejezett. Ezért a pigmentált léziók mintázatát inkább a függelékek (főleg a rendkívül dúsan elhelyezkedő szörtü-

szők) határozzák meg, így inkább pseudo-(pigment)hálót látunk, nem pedig a hámpapillák adott pontjain akkumulálódó fészkek vagy terjedés folytán mutatkozó pigmentáló vagy globulus jelenik meg dermatoszkópos vizsgálat során. Emellett a régióban a nem melanocytar vagy nem pigmentált léziók is hasonló, a folliculusok közötti terjedés miatti pseudo-hálózatos mintázatban mutatkoznak (pl. solaris keratosis – eper mintázat).

Részben emiatt, a melanomára általánosan jellemző mintázatok, struktúrák vagy jellegzetességek közül a LMM és LM esetén csak a többféle színárnyalat és az aszimmetria hasonlít az egyéb testtájak melanomáira. A folliculusok melanoma sejtek általi inváziója a LM szöveti progressziója során dermatoszkópos megjelenés alapján 4 lépésben írható le: kezdetben palaszürke rögök és globulusok a folliculus nyílások körül (annularis-granuláris mintázat), majd aszimmetrikusan hyperpigmentált follicularis nyílások észlelhetőek, ezt követően rhomboid pigmentált területek jelennek meg, melyek végül egybefolynak és a folliculus nyílásokat elfedő hyperpigmentáció lesz látható (2. ábra) (9). A LM-ra jellemző, magas szenzitivitást és specificitást biztosító dermatoszkópos kritériumok az aszimmetrikusan pigmentált follicularis nyílások, a sötét (barna vagy fekete) rhomboid struktúrák, de leg hangsúlyosabban a palaszürke rögök és globulusok, amelyek jelenléte egy arci lézióban mindig malignitás gyanúját kelti (3. a ábra) (10). Bár ezek a jellegzetes struktúrák a progressziós modell szerint fokozatosan jelennek meg, jellemzően együtt is előfordulnak egy lézióban, és az említett jellemzők együttes jelenléte egyes vizsgálatok alapján 89%-os szenzitivitással és 96%-os specificitással különbözteti el az LMM-et egyéb arci lokalizációjú képletektől (3. b ábra) (10). Ezen túlmenően, dermatoszkópos vizsgálattal a szabad szemmel látotthoz képest sötétebb szín

feltűnése vagy a perilezionálisan észlelhetőhöz képest az érhálózat nagyobb denzitása a lézió belül, a vörös rhomboid struktúrák, illetve a target-szerű mintázat olyan további sajátosságok, melyek a diagnosztikus érzékenységet növelik LMM irányában (11). Érdekes még megemlíteni, hogy egy amelanotikus/hypomelanotikus lézió is lehet LM vagy LMM, erre jellemző dermatoszkópos jegyek a milky red területek (több mint egy árnyalata a rózsaszínek), a periférián elhelyezkedő világosbarna struktúra mentes területek, a lineáris irreguláris erek és az aszimmetrikusan pigmentált folliculusok (12).

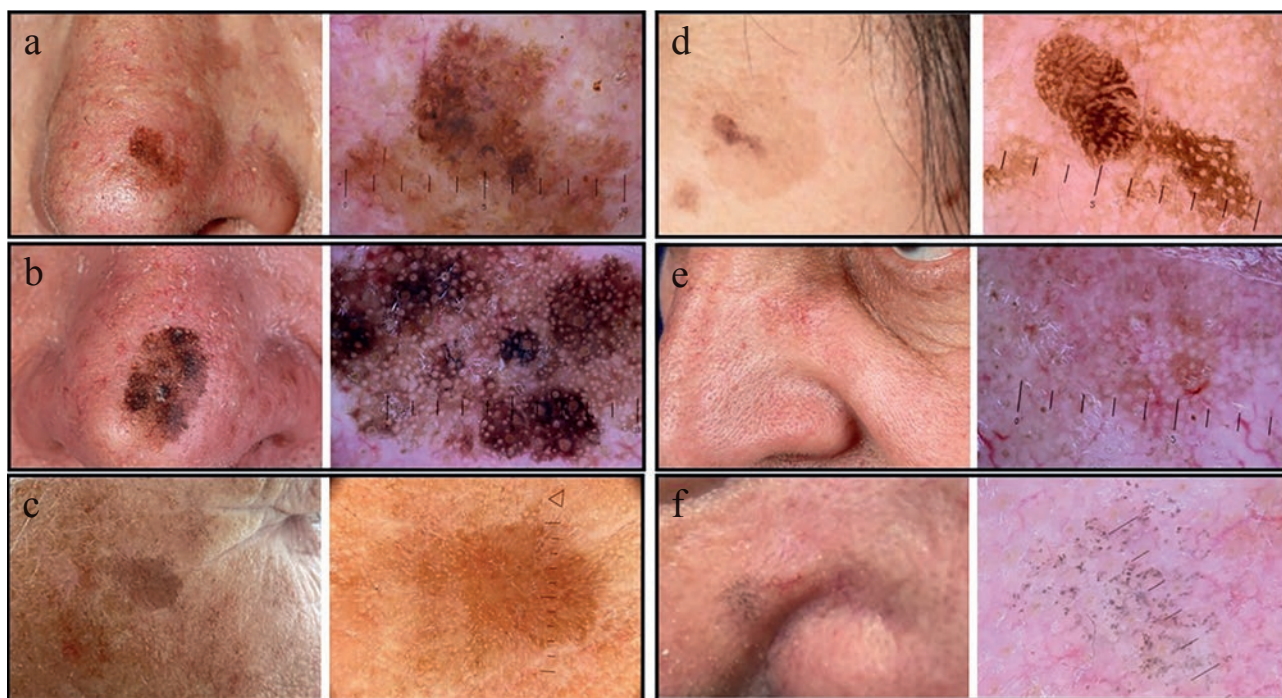
A solaris lentigo pigmentáltsága a keratinocyták megnövekedett melanintartalmából adódik. Homogén világosbarna, bélyegszerű pigmentfoltként jelentkezik, élesen elhatárolódó, csipkés („molyrágta”) széllel, ujjlenyomat-szerű területekkel, pszeudohálóval (homogén pigmentáció a bőrfüggelékek körüli pigmentáció-hiánnyal) (3. c ábra) (13). A kezdődő seborrhoeás keratosis dermatoszkópos képe a solaris lentigoval megegyező, később a papillomatous epidermális hyperplasia miatt aztán kifejezettebbé válik a rá jellemző hálózatos, cerebriform, illetve „kövér ujj”-szerű mintázat, felismerhetőkké válnak a miliumszerű cysták és comedoszerű nyílások (3. d ábra). A solaris lentigohoz és kezdődő seborrhoeás keratosishez képest a LM színe sötétebb, markánsabb irreguláris pigmentáció figyelhető meg benne, felszíne sima (13). A pigmentált solaris keratosisban a solaris keratosisra jellemző rózsaszín-vörös pszeudoháló, diszkrét fehér hámlás, érdes felszín, erythemás háttérrel a kiszélesedett, fehér, sárga keratosisal kitöltött follicularis nyílások („eper mintázat”) mellett a bazális hyperpigmentáció miatt felszínes barna háló is látható, valamint melanophagok jelenléte miatt perifollicularis szürke pontok, szürke-barna vonalak, akár aszimmetrikusan pigmentált follicularis nyílások is, nehezítve



2. ábra

Lentigo maligna/Lentigo maligna melanoma (LM/LMM) dermatoszkópos progresszió modell (9)

A sematikus ábrán a jellemző, különböző árnyalatú barna, sokszor élesen elhatárolódó pigmentált alpmintázatot nem jelöltük, a differenciáldiagnosztikában fontos, jellegzetes dermatoszkópos struktúrákat mutatjuk be az LM/LMM progressziós modelljén keresztül. Kezdetben palaszürke rögök és globulusok jelennek meg a folliculus nyílások körül (annularis-granuláris mintázat), majd hyperpigmentált follicularis nyílások észlelhetőek, és a rögök növekedésével rövid, elágazódó csíkok láthatóak a korábbi annularis mintázatnak megfelelően. Ezt követően rhomboid pigmentált területek jelennek meg, melyek végül egybefolynak, és bár kezdetben a folliculus megkímélt, nem teljesen kitöltött, végül a folliculus nyílásokat elfedő hyperpigmentáció lesz látható. A „milky-red” területek (többféle rózsaszín árnyalatból álló homogén struktúra) már az invazív (LMM) lézió kifejlődését jelenti.



3. a, b, c, d, e, f ábra

Arci pigmentált léziók: a) Lentigo maligna, b) lentigo maligna melanoma, c) solaris lentigo, d) seborrhoeás keratosis, e) pigmentált solaris keratosis, f) lichen planus-szerű keratosis klinikai és dermatoszkópos képei

elkülönítésüket a LM-tól és a lichen planus-szerű keratostól (3. e ábra). A polarizált dermatoszkópia során látható rozetta (négy fehér rög négyzetbe rendeződően) inkább szól keratinocita eredetű lézió mellett (9). A lichen planus-szerű keratosisra a melanophagok, dermalis melanin granulomok okozta granuláris mintázat jellemző, a barna, szürke, kékesszürke, fehéresszürke pontok egyenletesen elszóródva vagy a lézió egy részén láthatóak, nagyobbak, durvábbak, mint melanoma esetén, és gyakran összecsapzódnak (3. f ábra). Differenciáldiagnosztikai szempontból érdekes lehet még a pigmentált basalioma, amikor az erre a daganatra jellegzetes érmintázat hiányzik, de a rózsaszín alapon látható rhomboid struktúrák (folliculusok körüli szögletes vonalak), emellett fénylő fehér területek, vonalak (polarizált dermatoszkópia) felvetik a basalioma lehetőségét (14).

A korai stádiumú LM-ra vonatkozó diagnosztikus érzékenység növelésére ajánlható az inverz komparatív megközelítés alkalmazása (15). Ennek alaptétele, hogy a léziót domináló dermatoszkópos struktúrára figyeljünk, és ha nem ismerjük fel a keratinocita eredetű léziók, a solaris lentigo, a reticulált seborrhoeás keratosis, a benignus lichenoid keratosis vagy a pigmentált solaris keratosis tipikus jegyeit, LM-ra gondoljunk. A vizsgálandó struktúrák a hámlás, a fehér/sárga és széles follicularis nyílás és az erythema (solaris keratosis), valamint a reticularis vagy párhuzamos barna vonalak, az élesen elhatárolódó szél és a miliumszerű cysták, comedoszerű nyílások (solaris lentigo/seborrhoeás keratosis). Ez a gondolkodásmód szignifikánsan javíthatja a lapos pigmentált arci léziók klinikum alapján történő elkülönítésének a képességét (15).

Prognózis

A LMM a *de novo* kialakuló, nem naevus-asszociált melanomák közé tartozik (2). A daganatképződés kezdetben az epidemisre korlátozódik, *in situ* melanoma fejlődik, gyakori a folliculus hámban történő lentiginosus terjedés, később válik a tumor invazívá. A LM a hosszú ideig tartó horizontális növekedés miatt relatíve nagy átmérőt is elérhet, mielőtt orvoshoz fordulnak vele (7). A fénykárosodott bőrön a tumor szélének klinikai megítélése nehéz, emellett az anatómiai viszonyok is nehezíthetik a korrekt biztonsági zóna tartását, ezért műtétechnikai szempontból is kihívást jelenthet (7). Sokkal gyakoribb a lokális recidíva, mint az alacsony napfénykárosodással kapcsolt melanoma esetén, emiatt a betegek szoros követése javasolt a műtétet követően (2). Prognózis tekintetében a többi klinikopatológiai típushoz hasonlóan mérvadó a tumorvastagság és ulcerációs státusz (16, 17).

Kezelés

Elsőként választandó a műtéti eltávolítás (7). A jelenleg érvényben lévő konszenzus alapján a javasolt biztonsági zóna (klinikai ép szél) *in situ* melanoma esetén 5 mm (18). Vizsgálati adatok azonban azt támasztják alá, hogy negatív patológiai ép szél és alacsony lokális recidíva arány eléréséhez széles (>9 mm) biztonsági zóna szükséges, fejnyaki régióban és 1 cm-nél nagyobb tumor átmérő esetén pedig még ennél is szélesebb (12 mm), ezért Mohs technika alkalmazása preferált (19, 20). Az invazív LMM esetén javasolt biztonsági zóna a primer tumor patológiai stádiumának megfelelő (18). Inadekvát sebészi szélek esetén vagy

ha műtét nem kivitelezhető, multidiszciplináris onkológiai tanácsadó testület dönthet sugárkezelésről (21, 22). Lentigo maligna esetén alternatíva lehet az 5%-os imiquimod lokális kezelés (6-7x/hét, összesen >60x) (23, 24). Továbbá, az 5%-os imiquimod krémmel történő adjuváns kezelés (7x/hét, 6-13 hét) csökkentheti a recidíva előfordulást LM keskeny klinikai ép széllel történt kimetszését követően (24).

Az őrszemnyirokesomó biopszia értéke LMM esetén nem egyértelmű, irodalmi adatok szerint a találati arány igen alacsony (16, 25). Áttétes esetben a kezelés elvei nem térnek el a metasztatikus melanoma kezelésének általános irányelveitől (18).

IRODALOM

1. Yeh I, Bastian BC: Melanoma pathology: new approaches and classification. *Br J Dermatol.* (2021) 185(2), 282-293.
2. Elder DE, Bastian BC, Cree IA és mtsai.: The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* (2020) 144(4), 500-522.
3. Saida T: Histogenesis of cutaneous malignant melanoma: The vast majority do not develop from melanocytic nevus but arise de novo as melanoma in situ. *J Dermatol.* (2019) 46(2), 80-94.
4. Shain AH, Bastian BC: From melanocytes to melanomas. *Nature reviews. Cancer.* (2016) 16(6), 345-358.
5. Mar VJ, Wong SQ, Li J és mtsai.: BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histologic and molecular signatures of UV damage. *Clin Cancer Res.* (2013) 19(17), 4589-4598.
6. Emri G, Paragh G, Tószaki Á és mtsai.: Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. *J Photochem Photobiol B.* (2018) 185, 169-175.
7. Requena C, Manrique E, Nagore E: Update on Lentigo Maligna: Diagnostic Signs and Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* (2023) 114(5), 413-424.
8. Caini S, Gandini S, Botta F és mtsai.: MC1R variants and cutaneous melanoma risk according to histological type, body site, and Breslow thickness: a pooled analysis from the M-SKIP project. *Melanoma Res.* (2020) 30(5), 500-510.
9. Costa-Silva M, Calistru A, Barros AM és mtsai.: Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions-evolution of lentigo maligna diagnostic criteria. *Dermatol Pract Concept.* (2018) 8(3), 198-203.
10. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T és mtsai.: Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* (2000) 42(1 Pt 1), 25-32.
11. Pralong P, Bathelier E, Dalle S és mtsai.: Dermatoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol.* (2012) 167(2), 280-287.
12. Pizzichetta MA, Polesel J, Perrot JL és mtsai.: Amelanotic/hypomelanotic lentigo maligna: Dermoscopic and confocal features predicting diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) 37(2), 303-310.
13. Tanaka M, Sawada M, Kobayashi K: Key points in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. *J Dermatol.* (2011) 38(1), 53-58.
14. Navarrete-Dechent C, Uribe P, Rabinovitz H és mtsai.: Basal Cell Carcinomas Presenting as Flat Pigmented Macules on the Face Mimicking Lentigo Maligna on Dermoscopy: A Case Series. *Dermatol Pract Concept.* (2023) 13(1).
15. Lallas A, Lallas K, Tschandl P és mtsai.: The dermoscopic inverse approach significantly improves the accuracy of human readers for lentigo maligna diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(2), 381-389.
16. Elshot YS, Zupan-Kajcovski B, Ouwerkerk W és mtsai.: A cohort analysis of surgically treated primary head and neck lentigo maligna (melanoma): Prognostic value of melanoma subtype and new insights in the clinical value of guideline adherence. *Eur J Surg Oncol.* (2023) 49(4), 818-824.
17. Cox NH, Aitchison TC, Sirel JM és mtsai.: Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. *Scottish Melanoma Group. Br J Cancer.* (1996) 73(7), 940-944.
18. Garbe C, Amaral T, Peris K és mtsai.: European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* (2022) 170, 256-284.
19. Elshot YS, Tio D, van Haersma-de With ASE és mtsai.: Lentigo maligna (melanoma): A systematic review and meta-analysis on surgical techniques and presurgical mapping by reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) 37(5), 871-883.
20. Kunishige JH, Doan L, Brodland DG és mtsai.: Comparison of surgical margins for lentigo maligna versus melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 81(1), 204-212.
21. Farshad A, Burg G, Panizzon R és mtsai.: A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol.* (2002) 146(6), 1042-1046.
22. Hendrickx A, Cozzio A, Plasswilm L és mtsai.: Radiotherapy for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma – a systematic review. *Radiat Oncol.* (2020) 15(1), 174.
23. Tio D, van der Woude J, Prinsen CAC és mtsai.: A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31(4), 616-624.
24. Lallas A, Moscarella E, Kittler H és mtsai.: Real-world experience of off-label use of imiquimod 5% as an adjuvant therapy after surgery or as a monotherapy for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* (2021) 185(3), 675-677.
25. Fröhlich SM, Cazzaniga S, Kaufmann LS és mtsai.: A Retrospective Cohort Study on Patients with Lentigo Maligna Melanoma. *Dermatology.* (2019) 235(4), 340-345.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.05.

Az egészséges bőr regionális eltérései

Regional differences of the healthy skin

KAPITÁNY ANIKÓ DR.^{1,2*}, NAGY VIKTÓRIA^{1,3*}, RENTE ÁGNES¹,
DAJNOKI ZSOLT DR.^{1,2}, SAJTOS LÁSZLÓ^{1,3}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2},
TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.^{1,2}, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely¹, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport², Debreceni Egyetem, Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola³, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Bőrünk, mint az egyik legfontosabb barrier szervünk komplex feladatot lát el. Egyrészt összeköti szervezetünket a külvilággal, másrészt védelmet nyújt annak káros hatásai ellen. Az irodalom a bőr barrieret 4 funkcionális egységre osztja: a mikrobiális, a kémiai, a fizikai és az immunológiai barrierre. A mikrobiális és a kémiai barrierrel már korábban kimutatták, hogy a topográfiaileg eltérő bőrrégiókban eltérő jellegzetességet mutatnak. A Debreceni Egyetem ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék munkacsoportja pedig azt vizsgálta, hogy a fizikai és az immunológiai barrier is mutat-e eltérést a különböző bőrterületeken. Az aktuális cikk a munkacsoport témában megjelent kutatásait foglalja össze, melyek rámutattak arra, hogy a mikrobiális és kémiai barrier mellett a másik két barrier is különbözik az eltérő bőrrégiókban. Ezen fiziológiai eltérések megmagyarázhatják bizonyos régióspecifikus bőrbetegségek karakterisztikus lokalizációját.

Kulcsszavak:

**bőr barrier – immunológiai barrier –
bőrrégió – régióspecifikus bőrbetegségek**

SUMMARY

As one of our most important barrier organs, our skin has complex functions, both to connect us with the outside world and to protect us from its harmful effects. According to literature data, skin barrier can be divided into 4 functional units: microbial, chemical, physical and immunological barriers. The microbial and chemical barriers have been previously shown to exhibit different characteristics in topographically distinct skin regions. The research group at the Department of Dermatology, University of Debrecen, Hungary, has investigated whether the physical and immunological barriers also show differences in different skin areas. This article summarises the working group's research on this topic, which demonstrated that, in addition to the microbial and chemical barriers, the other two barriers also differ in distinct skin regions. These differences may explain the characteristic localisation of certain region-specific skin diseases.

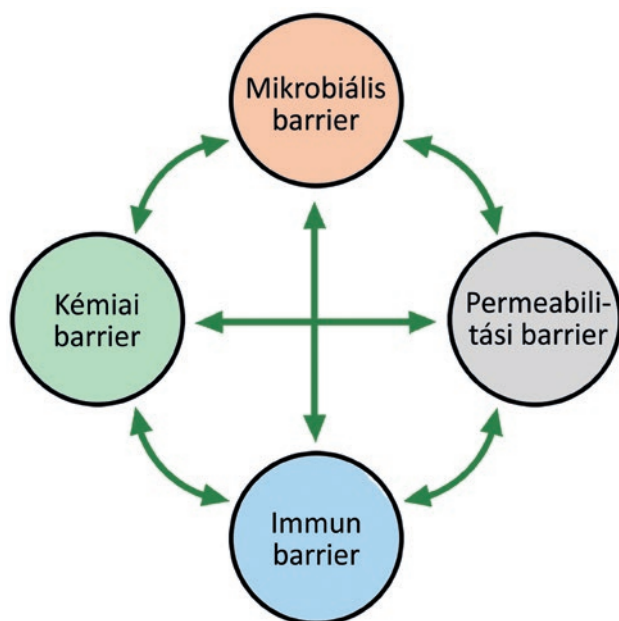
Key words:

**skin barrier – immunological barrier – skin
regions – region-specific skin diseases**

A bőr barrier elemei

Az emberi bőr a legnagyobb szerveink egyike, mely biztosítja a szervezet integritását, összeköti a környezettel, ugyanakkor véd is annak káros hatásai ellen. Részt vesz a test hőmérsékletének és nedvességtartalmának szabályozásában, véd az UV sugárzástól, valamint a szervezet számára veszélyt jelentő mikrobáktól és toxinoktól. Kutatások bizonyítják, hogy a bőr barrier típusú működését 4 funkcionálisan és anatómiaileg is elkülönülő elem biztosítja: a mikrobiális barrier, a kémiai barrier, a fizikai (permeabilitási) barrier és az immunológiai barrier egységei (1. ábra) (1). Ez a 4 barrier komponens egymással szoros kapcsolat-

ban létezik, erősen befolyásolják egymás működését és a bőr egészséges funkciójához mindegyik elem egészséges működése szükséges. Bármelyik egység károsodása a bőr homeosztázisának felbomlásához, gyakoribb fertőzésekhez, és/vagy gyulladásos bőrbetegségek megjelenéséhez vezethet. Az immun-mediált nem fertőző bőrbetegségek kialakulásának tulajdonképpen egyik fő patogenetikai oka ennek a szigorúan szabályozott 4 komponensű barrier működésnek a meghibásodása. Mai ismereteink szerint ez vezet az atópiás dermatitis, rosacea vagy seborrhoeas dermatitis kialakulásához. Érdekes az is, hogy ezen típusú, úgynevezett barrier károsodás által indított betegségek nagyon jellegzetes lokalizációban szeretnek megjelenni.



1. ábra

A bőr barrier funkciójának négy eleme: a mikrobiális barrier, a kémiai barrier, a fizikai (permeabilitási) barrier és az immunológiai barrier

A bőrt első rátekintésre egységes felépítésű szervnek gondolhatnánk, hiszen nem fedezhetők fel olyan szembeötlő anatómiai különbségek az egyes régiók között, mint más barrier szervek, például a béltraktus (gyomor, vékonybél, vastagbél, stb.) vagy a légúti nyálkahártyák (felső és alsó légutak) vonatkozásában. Jobban átgondolva azonban már a bőr vonatkozásában is észlelhetők finomabb anatómiai különbségek régiók között, hiszen a szőrtüszők, valamint a faggyú-, az ekkrin- és az apokrin mirigyek sűrűsége és mérete a különböző bőrterületeken eltérő. Ezek alapján 3 fő régió különböztethető meg: faggyúmirigyekben gazdag (zsíros; sebaceous gland-rich, SGR), apokrin mirigyekben gazdag (nedves; apocrine gland-rich, AGR) és mirigyekben szegény (száraz; gland-poor, GP) területek. Az SGR régióba tartoznak az arc, a fül mögötti területek, a hát és mellkas felső területei, az AGR területek az axilla, az ingvinális redők, a gáttájéék, míg száraz, GP területhez sorolhatóak például a végtagok. Hosszú ideig azonban a tudomány nem gondolta, hogy ezeknek a régióknak bármilyen jelentősége lenne.

A mikrobióta és kémiai barrier regionalitása

Segre és munkacsoportja voltak az elsők, akik nem is olyan régen kimutatták, hogy a mikrobióta barrier eltérést mutat a különböző bőrrégiókban. Közölték, hogy más baktérium, vírus és gomba kolonizáció jellemzi az SGR és az AGR bőrt, és szintén más kommenzális mikrobióta található a GP régiókban. Az SGR területeken a lipofil fajok dominálnak, akik adaptálódtak a lipidekben gazdag, anaerob körülményekhez, ilyen például a *Propionibacteria*. A nedves területekre a *Staphylococcus* és a *Corynebacteria* fajok jellemzőek leginkább, míg a száraz területeket

a *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium* és *Propionibacterium*, *Enhydrobacter* és *Streptococcus* fajok népesítik be (2-7). Az SGR és AGR régiók különböző gomba fajok kolonizációjának is kedvez. Az emberi bőron a *Malassezia* faj a domináns, melynek abszolút gyakorisága az SGR bőron extrém magas, de az AGR régiókban is nagy mennyiségben fordul elő (4, 8, 9). A mikrobióta barrier kialakító közösségeknek fontos szerepe van a patogének inváziójának megakadályozásában, antimikrobiális peptidokat (AMP-k) termelhetnek, megakadályozzák a biofilm kialakítását, és indukálják különböző strukturális permeabilitási barrier fehérjék termelődését a bőron (10-13).

A következő réteg a kémiai barrier, legfontosabb elemei a különböző mirigyek váladéka, köztük a sebum, és a „natural moisturizing faktorok (NMF)”, melyek együttesen a bőrfelszín savas pH-jának kialakításához is hozzájárulnak (1). A kémiai barrier, köztük a sebum mennyisége, a bőr pH-ja és hőmérséklete is jelentős eltéréseket mutat a három régióban (14). A kémiai barrier szoros kapcsolatban áll a fizikai (permeabilitási) barrier funkcióval, az NMF-ek szintjében bekövetkező változás a stratum corneum (SC) pH-jának és lipidösszetételének megváltozásához vezet (15).

A bőr barrier harmadik eleme a permeabilitási barrier, melynek két fő eleme a SC, és a stratum granulosum (SG) rétegben lévő tight junction (TJ) hálózat (16). Ez a fizikai barrier biztosítja a külső környezeti hatásokkal szembeni védelmet, gátolja a vízvesztést, valamint a többi barrierrel együtt részt vesz a különböző patogének bőrbe való bejutásának megakadályozásában.

A permeabilitási barrier mellett a bőr barrier negyedik elemét, az immunológiai barrier az epidermális és dermális klasszikus immunsejtek (Langerhans sejtek, dermális dendritikus sejtek, T és B limfociták, innate limfoid sejtek, hízósejtek, granulociták, makrofágok stb.) és nem klasszikus immunsejtek (keratinociták (KC), fibroblasztok stb.) által létrehozott bőr immunrendszer (Skin Immune System, SIS) biztosítja. Aktív szerepet játszik a fertőző ágensek elleni védekezésben, a saját mikrobiótával szemben viszont toleranciát mutat, ezzel segítve a bőr homeosztázisának fenntartását (17-19). Sem a permeabilitási, sem az immunológiai barrier vonatkozásában nem volt adat korábban a regionális különbségeket illetően. Mivel a mikrobióta összetétel és a kémiai milió is eltérést mutat a különböző egészséges bőrrégiókban, és szoros összefüggésben működnek a másik két barrier elemmel, évekkal ezelőtt munkacsoportunk vizsgálni kezdte, hogy a bőr barrier másik két eleme, a fizikai barrier és az immunológiai barrier mutat-e regionális eltéréseket.

Az immunológiai barrier regionális eltérései az epidermiszben

Kutatócsoportunk az immunológiai barrier különböző bőrrégiókra jellemző sajátosságait mind az epidermiszben, mind a dermiszben vizsgálta. Az epidermisz fő sejtje a KC (az epidermiszben található sejtek több mint 90%-a), de a KC-kon kívül egyéb sejtje is hordoznak immunológiai funkciót, mint például a szuprabazális rétegben

		Faggyúmirigyekben gazdag zsíros bőr (SGR)	Apokrin mirigyekben gazdag nedves bőr (AGR)	Mirigyszegény száraz bőr (GP)
Epidermisz	<i>KC citokinek</i>	TSLP, IL-23, IL-17C IL-18 (pro-Th17 milió) ↑	TSLP, IL-25, IL-33, IL-23, IL-18 (kevert milió) ↑	IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38, IL-18 (pro-Th2 milió) ↑
	<i>KC AMP-k</i>	S100A7, S100A8, S100A9, hBD2, LCN2, LACRT, LYZ ↑ emelkedett GP-hez képest	TSLP, LCN2 ↑ emelkedett GP-hez képest	S100A7, S100A8, S100A9, hBD2, LCN2, LACRT, LYZ ↓ alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest
	<i>Kemokinek</i>	CCL2, CCL3, CCL19, ↑ CCL20, CCL23, CCL24 emelkedett GP-hez képest	CCL2, CCL20 ↑ emelkedett GP-hez képest	CCL2, CCL3, CCL19, ↓ CCL20, CCL23, CCL24 alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest
Dermisz	<i>Sejtes elemek</i>	CD4 ⁺ T sejt CD11c ⁺ DC ↑ emelkedett GP-hez képest	CD4 ⁺ T sejt CD11c ⁺ DC ↑ emelkedett GP-hez képest	CD4 ⁺ T sejt CD11c ⁺ DC ↓ alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest
	<i>Transzkripciós faktorok</i>	RORγT és Foxp3 ↑ emelkedett GP-hez képest	nem vizsgáltuk	RORγT és Foxp3 ↓ alacsony mennyiség SGR-hez képest
	<i>Citokinek</i>	IL-17, IL10 ↑ emelkedett GP-hez képest	IL-17, IL10 ↑ emelkedett GP-hez képest	IL-17, IL10 ↓ alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest

1. táblázat

Az immunológiai barrier regionális eltérései

A táblázat azokat a molekulákat tartalmazza, melyek egy adott régióban eltérően expresszálódtak fehérje, vagy mRNA szinten. A nyilak a szignifikáns eltérések irányát jelölik. A vizsgálatok mRNA szinten RNA Seq és/vagy qPCR módszerrel történtek, a fehérje alapú vizsgálatok pedig IHC módszerrel kerültek kivitelezésre, vagy tape-stripping mintavételt kombináltunk tömegspektrometriával. Részletes leírás az eredeti publikációkban található.

Rövidítések: AGR, apokrin mirigyekben gazdag/apocrine gland-rich; AMP, antimikrobiális peptid; CCL, chemokine (C-C motif) ligand; CD, Cluster of differentiation; DC, dendritikus sejt; GP, mirigyekben szegény/gland poor; hBD2, human beta-defensin; IHC, immunohisztokémia; IL, Interleukin; KC, keratinocita; LACRT, lakritin; LYZ, lizozim; LCN2, lipokalin; qRT-PCR, quantitative real-time PCR; SGR, faggyúmirigyekben gazdag/sebaceous gland rich; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

jelen levő speciális immunsejtek, a Langerhans sejtek és a CD8⁺ T sejtek. A KC-k szenzorként működnek receptoraik révén, és effektor funkciót is végeznek mediátorok termelésén keresztül, melyek közül ki kell emelni az AMP-k, kemokinek és citokin típusú molekulák, ún. epimmunom mediátorok termelését, melyek révén képesek befolyásolni a bőr immunaktivitását, és hozzájárulnak a bőr homeosztázisának fenntartásához.

A bőr immunrendszer tanulmányozását célzó kutatásaink során SGR, AGR és GP régiók epidermiszében vizsgáltuk a különböző epimmunomok, AMP-k és kemokinek expresszióját gén (RNA Seq és/vagy qPCR) valamint fehérje szinten (immunhisztokémia (IHC) vagy tape stripping és tömegspektrometria). Kimutattuk, hogy a zsíros, a nedves és a száraz bőrrégiók más epimmunom készlettel rendelkeznek. A korábban csak atópiás dermatitisben (AD) szenvedő betegek bőrében azonosított epimmunom, a thymic stromal lymphopietin (TSLP) az egészséges SGR és AGR mintákban magas mennyiségben fejeződik ki, míg a GP mintákban nem kimutatható a jelenléte, és a régiók közötti eltérés szignifikáns (20-22). Az irodalmi adatokból ismert többi epimmunom molekulát (interleukin (IL)-25, IL-33, IL-23A, IL-17C, IL-36RA, IL-37, IL-38, IL-18, IL-1B, IL-24, IL-6, IL-1A, chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)8, IL36A) tanulmányozva a különböző egészséges bőrrégiókon azt találtuk, hogy az SGR régióra pro-Th17 millió (magas IL-23, IL-17C és IL-18 szint) jellemző, míg a GP régióban a pro-Th2 (IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38 és IL-18) citokinek karakterisztikusak. Az AGR régió mind az SGR, mind a GP régiók epimmunom jellegzetességeivel rendelkezik, melyet egy kevert (IL-25, IL-33, IL-23, IL-18) citokin mintázat jellemez (1. táblázat) (22).

Munkacsoportunk az alarmin molekulákként is szolgáló AMP-k expresszióját, valamint különböző kemokinek jelenlétét is vizsgálta. Azt találtuk, hogy a vizsgált AMP-k többsége (S100A7, S100A8, S100A9 a human-β-defensin2 (hBD2 (DEFB4B), lacritin (LACRT), lysosim (LZ)) és a lipocalin (LCN2)) magas expressziót mutatott SGR bőrben, és szintjük szignifikánsan magasabb volt a GP régióhoz képest, ahol alig expresszáldtak (22, 23). Az összes vizsgált kemokin (CCL2, CCL3, CCL19, CCL20, CCL23 és CCL24) is szignifikánsan magasabb expressziót mutatott SGR bőrben a GP régióhoz képest mRNS és/vagy fehérje szinten (24). Az AGR bőrrégiót hasonlítva a GP régióhoz azt találtuk, hogy bár mRNS szinten nem volt különbség a 2 régió AMP és kemokin expressziójában, fehérje szinten az IL-17 kapcsolt AMP-k (TSLP, LCN2) és kemokinek (CCL2, CCL20) szignifikánsan magasabb szinten voltak detektálhatóak AGR régiókban a GP régióhoz képest, hasonlóan az SGR bőrben korábban detektáltakhoz (1. táblázat) (21).

Az immunológiai barrier regionális eltérései a dermiszben

Az epidermisz alatt található a dermisz laza-rostos kötőszövetes rétege, melyet főként kötőszöveti rostok, extracelluláris mátrix molekulák, és az ezeket termelő fib-

roblasztok alkotnak. Ebben a rétegben az epidermiszhez képest több professzionális immunsejt található, főként a DC-k különböző populációi, mint a dermális DC-k és a plazmacitoid DC-k, a CD4⁺ T-helper (Th) sejtek, a γδ-T sejtek, a természetes öló (NK) sejtek, valamint a makrofágok és a hízósejtek.

Kutatócsoportunk az SGR, AGR és GP bőrrégiókról származó minták dermiszében is vizsgálta az immunbarrier szereplőit; a különböző immunsejtek jelenlétét, transzkripciós faktorokat, valamint bizonyos citokinek expresszióját tanulmányoztuk mRNS (RNASeq és qRT-PCR) és/vagy fehérje (IHC) szinten (1. táblázat). Szignifikánsan magasabb számú CD4⁺ T-sejtet és CD11c⁺ DC-t detektáltuk az SGR és AGR bőrben GP régiókhöz képest, de a DC-k nem mutattak jelentős aktivitást (20, 21). A különböző Th altípusok jellegzetes citokinjeit immunfestésnek alávetve azt találtuk, hogy IL-17⁺ (Th17) és IL-10⁺ (T_{reg}) sejtek az SGR és AGR bőrben jelentős számban és szignifikánsan nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint a GP régióban (21, 24). Transzkripciós faktorok esetében szintén a Th17 kialakulásáért felelős RORγt, valamint a T_{reg} sejtekre jellemző Foxp3 jelentősen magasabb expressziót mutatott SGR bőrben a GP régiókhöz képest (20). A makrofágok, a neutrofil és eozinofil granulociták, valamint a hízósejtek mennyiségében nem mutattunk ki számottevő különbséget a három bőrrégió között, csakúgy mint az epidermiszben jellemző Langerhans sejtek számában sem (20, 21).

A fenti eredmények igazolják, hogy az egészséges bőr nem egységes, az immunológiai barrier összetétele és aktivitása regionális eltéréseket mutat, hasonlóan a mikrobióta és a kémiai barrierhez. Eredményeink összességében arra utalnak, hogy az SGR és AGR régiókat egy nem gyulladássos IL-17⁺/IL-10⁺ millió jellemzi szemben az GP területekkel (20-24).

A permeabilitási barrier eltérései a bőrrégiókban

Munkacsoportunk a bőr barrier negyedik elemének, a fizikai (permeabilitási) barriernek a funkcionális és molekuláris biológiai vizsgálatát is elvégezte; mRNS és fehérje alapú módszerekkel vizsgáltuk a permeabilitási barrier két legfontosabb elemét: a SC réteget és a TJ hálózatot (2. táblázat) (25). A SC alábbi csoportokba sorolható elemeket vizsgáltuk: a cornified envelope (CE) intracelluláris struktúrmolekulákat, a korneocita deszkvamációban és az intercelluláris lipid lamellák kialakításában szerepet játszó molekulákat és a korneodezmoszómák szerveződésében szerepet játszó komponenseket. Emellett funkcionális vizsgálatokat is végeztünk a transzepidermális vízvesztés (TEWL) mérésével, majd konfokális mikroszkópiával tanulmányoztuk a korneodezmoszómák és a TJ-ök szupramolekuláris szerveződését és eloszlását. Kutatásunk eredményeként gyengébb permeabilitási barrier funkciót azonosítottunk a mirigyekben gazdag (SGR és AGR) területeken, mivel szignifikánsan magasabb TEWL-t mértünk ezekben a régiókban. A CE ele-

meinek kifejeződését tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a három bőrrégió között, míg az extracelluláris sejtkapcsolatokat (korneodezmoszóma és tight junction) alkotó fehérjék csökkent expresszióját detektáltuk az SGR és AGR területeken. A sejtkapcsoló struktúrák alkotóelemeinek csökkent expressziójáért valószínűleg nem csökkent fehérjetermelés, hanem fokozott lebontásuk lehet a felelős, mivel a korneociták hámlásában fontos szerepet játszó kallikrein proteázok (KLK5, KLK7) fokozott jelenlétét detektáltuk a mirigyekben gazdag ré-

giókban (25). Ezek az enzimek képesek hasítani a dezmoszóma fehérjéket, így felelősek lehetnek az SGR és AGR bőr dezmoszómainak nagyobb mértékű bontásáért, és részben ezek okozhatják a TJ barrier gyengülését is. Ezt támasztja alá az is, hogy konfokális mikroszkóp alkalmazásával detektálni lehetett az egészséges bőr GP régiójában a rendezett, az AGR és SGR területeken a rendezetlenül elhelyezkedő sejtkapcsoló TJ és dezmoszóma struktúrákat. Összegezve tehát elmondható, hogy a permeabilitási barrier sem egységes a különböző bőrrégiók-

	Faggyúmirigyekben gazdag zsíros bőr (SGR)	Apokrin mirigyekben gazdag nedves bőr (AGR)	Mirigyszegény száraz bőr (GP)
Transzepidermális vízvesztés (TEWL)	magasabb a GP bőrhöz hasonlóan ↑	magasabb a GP bőrhöz hasonlóan ↑	alacsony az SGR és AGR bőrhöz hasonlóan ↓
Cornified envelope (CE) intracelluláris struktúrfehérjéi	nincs különbség	nincs különbség	nincs különbség
Korneocita deszkvamációban szerepet játszó molekulák	KLK5, KLK7 ↑ emelkedett GP-hez képest	KLK5, KLK7 ↑ emelkedett GP-hez képest	KLK5, KLK7 ↓ csökkent SGR-hez és AGR-hez képest
Intercelluláris lipid lamellák kialakításában szerepet játszó molekulák	ABCA12 ↑ emelkedett GP-hez képest	ABCA12 ↑ emelkedett GP-hez képest	ABCA12 ↓ csökkent SGR-hez és AGR-hez képest
Korneodezmoszóma szerkezetében szerepet játszó komponensek	CDSN, DSG1 ↓ csökkent GP-hez képest	DSG1 ↓ csökkent GP-hez képest	CDSN, DSGN1 ↑ emelkedett SGR-hez és/vagy AGR-hez képest
Tight junction komponensek	OCLN ↓ csökkent GP-hez képest	CLDN1, OCLN ↓ csökkent GP-hez képest	CLDN1, OCLN ↑ emelkedett SGR-hez és/vagy AGR-hez képest
Sejtkapcsoló struktúrák szupramolekuláris szerveződése	szabálytalan	szabálytalan	szabályos

2. táblázat

A permeabilitási barrier regionális eltérései

A táblázat azokat a molekulákat tartalmazza, melyek egy adott régióban eltérően fejeződtek ki fehérje vagy mRNS szinten. A nyíl a szignifikáns eltérések irányát jelöli. A vizsgálatok mRNS szinten RNA Seq és/vagy qPCR módszerrel történtek, a fehérje alapú vizsgálatok pedig IHC/IF módszerrel kerültek kivitelezésre, vagy IF módszert kombináltunk konfokális mikroszkópiával. Részletes leírás az eredeti publikációkban található.

Rövidítések: ABCA12, ATP Binding Cassette Subfamily A Member 12; AGR, apokrin mirigyekben gazdag/apocrine gland-rich; CDSN, corneodesmosin; CE, cornified envelope; CLDN, claudin; DSG, desmoglein; GP, mirigyekben szegény/gland poor; IHC, immunohisztokémia; KLK, kallikrein; OCLN, occludin; qRT-PCR, quantitative real-time PCR; SGR, faggyúmirigyekben gazdag/sebaceous gland rich

ban, hisz az AGR és SGR régióiban magasabb a TEWL, a KLK enzimek szintje emelkedett, a dezmoszómák és TJ stukturák fehérjéinek expressziója pedig csökkent (2. táblázat). Ezzel párhuzamosan a sejtkapcsoló struktúrák szabálytalan eloszlása jellemző, összehasonlítva a GP területekkel. Ebből arra lehet következtetni, hogy a mirigyekben gazdag régiók bőrünk gyenge láncszemei a permeabilitási barrier tekintetében (25).

A regionális barrier eltérések jelentősége bőrbetegségekben

Mint korábban már említettük az immun-mediált nem fertőző bőrbetegségek egy csoportjának kialakulásában ennek a szigorúan szabályozott 4 komponensű barrier működésnek a meghibásodása jelenti a betegség iniciáló lépését. Ezen betegségek közül a rosacea és az atópiás dermatitis (AD) kiemelkedőek előfordulási gyakoriságuk révén. Ezekben a betegségekben tanulmányoztuk, hogy az egészséges bőr fentebb leírt regionális immun és permeabilitási barrier eltérései hogyan befolyásolják a betegség kialakulását, patomechanizmusát (20, 22, 26).

Korábban a bőrgyógyászok az AD és a rosacea összehasonlításakor elsősorban a klinikai és immunológiai jellemzőik közötti különbségeket hangsúlyozták, azonban e két bőrbetegségnek közös jellemzője is van, mindkettő súlyos permeabilitási barrier károsodással indul. AD-ban ez a tény már régóta ismert volt, míg rosaceában csak a közelmúltban, munkacsoportunknak sikerült ezt molekuláris szinten bizonyítani, miszerint a permeabilitási barrier mindkét fő komponense, a SC és a TJ réteg is károsodott (26). Azt is kimutattuk, hogy a rosaceára jellemző barrier károsodás nagyon hasonló az AD-ban már korábban detektáltakhoz (26). Véleményünk szerint az, hogy a két betegség eltérő bőrrégiókon alakul ki, és hogy az SGR és GP bőrrégiók (ahova ezek a betegségek előszeretettel lokalizálódnak) markánsan különböző homeosztatikusan immun- és permeabilitási barrier jellegzetességgel rendelkeznek, ezáltal eltérő módon befolyásolják a barrier károsodás okozta gyulladást, magyarázatot ad az AD és a rosacea közötti jelentős különbségekre a klinikai kép és az immunológiai jellegzetességek tekintetében. Azt, hogy a különböző régiókon kialakuló, hasonló etiológiájú (barrier károsodás) gyulladások eltérő immunológiai és klinikai formában jelennek meg, magyarázza a régiók eltérő keratinocita citokin (epimmunom) mintázata is. Kimutattuk, hogy eltérő epimmunom készlettel rendelkező bőrrégiókon kialakuló barrier károsodás iniciálta betegségeknél a betegség során megjelenő epimmunomok a kiindulási régió epimmunom sajátosságait tükrözik, ez pedig a kialakuló betegség immunológiáját és így a klinikai képét is meghatározza (22). Vagyis a régió jellemzője meghatározza a barrier károsodásra adott válaszképességét, a betegség típusát, ami kialakul gyulladás során.

Azokban az immun-mediált bőrbetegségekben, ahol nem a barrier károsodás tekinthető a betegség fő iniciáló faktorának, úgy tűnik, hogy a barrier fentebb leírt regionális különbségei nem játszanak jelentős szerepet. Psoriasis-

ban, amit mai tudásunk szerint valamely autoantigén kóros prezentációja indít el, nem pedig barrier károsodás, a gyulladásra jellemző citokin mintázat és immunsejt összetétel független a lokalizációtól, ugyanazon Th1/Th17 gyulladás alakul ki, bármilyen régió is alakul ki a betegség (22, 27).

Két folliculáris betegségben, az SGR bőrre lokalizálódó acnéban és az AGR bőrre lokalizálódó hidradenitis suppurativában (HS) is végeztünk permeabilitási barrier vizsgálatokat (21, 28-31). A permeabilitási barrier tekintetében úgy tűnt, hogy az AD-val és rosaceával ellentétben, melyek főleg az interfolliculáris epidermisz permeabilitási barrier károsodása által induló kórképek, a folliculáris betegségekben nincs jelentős permeabilitási barrier elváltozás, a talált kismértékű eltérés pedig valószínűleg nem a betegség elindításában játszik szerepet, hanem a gyulladás következményeként jön létre (25, 29). Ugyanakkor HS-ben az immun barrier-t vizsgálva megállapítottuk, hogy a betegség iniciációjában a KC-knak van fontos szerepe, és hogy első lépésben az epidermális keratinocita aktiválódás, AMP és citokin termelés (IL-1 β , TNF- α és IL-23) indul el, ezt követi a dermális immunmilió megváltozása és a nedves bőrre jellemző homeosztatikusan IL-17/IL-10 környezet gyulladással IL-17/IFN γ milióvé alakulása (21, 28).

A mirigyekben gazdag területek (SGR és AGR) általunk kimutatott homeosztatikusan permeabilitási barrier gyengeségének szerepe lehet bizonyos akantolitikus bőrbetegségek, mint például a pemphigus foliaceus, a Darier-kór vagy a Hailey-Hailey jellegzetes lokalizációjában. (25). Ezen betegségek háttérben ismeretes, hogy autoantitestek vagy mutációk okozzák a KC-k csökkent adhézióját, valamint a sejtkapcsoló korneodezmoszómák károsodását, viszont a klinikai tünetek szinte mindig csak serdülőkor után jelentkeznek, és döntően a mirigyekben gazdag területeken, annak ellenére, hogy minden KC-ban jelen vannak a genetikai eltérések, illetve lekötődnek az antitestek (32-35). A kutatócsoportunk hipotézise szerint ennek háttérben az AGR és SGR régiók általunk kimutatott gyengébb permeabilitási barrier funkciója állhat, mely azonban nem születésünk után jön létre, hanem csak a serdülő kor után a hormonális változások hatására.

Összefoglalás

A kutatócsoport eredményeinek összessége arra utal, hogy a bőrünknek sem az immunológiai, sem a permeabilitási barrierje nem egységes, hasonlóan a mikrobiológiai és kémiai barrierhez. A mirigyekben gazdag területek sajátos, nem gyulladással IL-17 milióval, fokozott keratinocita immun aktivitással, de gyengébb permeabilitási barrier funkcióval rendelkeznek a mirigyekben szegény területekhez képest. Ezek az eredmények magyarázhatják bizonyos régió-specifikus gyulladással és akantolitikus bőrbetegségek karakterisztikus lokalizációját. Úgy tűnik, hogy nem a bőrbetegségek szeretnek lokalizálódni bizonyos régiókra, hanem a bőr régióknak van „hajlama” bizonyos típusú immun-mediált gyulladás kialakítására barrier károsodások esetén. A száraz GP régióban inkább Th2 típusú, a zsíros és nedves régiók inkább Th17 típusú gyulladással vála-

szolnak barrier károsodásra. Ugyanakkor nem barrier károsodás által iniciált betegségek, mint psoriasis esetén az általunk talált regionális immun és permeabilitási barrier eltéréseknek valószínűleg nincs jelentős szerepe. Ennél a betegségnél különböző régiókban való lokalizációja esetén is ugyanazokat az epidermális és dermális eltéréseket tudtuk kimutatni. A folliculáris betegségek esetében bár immunbarrier eltérések kimutathatók, a permeabilitási barrier eltérések nem jelentősek, így ezek nem játszanak fontos szerepet a betegség kialakulásában, míg az akantolitikus betegségek megjelenésének helye a permeabilitási barrier mirigyekben gazdag területeken detektált meggyengüléséhez köthető. Az egészséges bőrregiók barrier sajátosságai tehát nagymértékben befolyásolják a különböző bőrbetegségek lokalizációját, iniciációját és patogenezisét. A fenti eredményeket figyelembe kell venni mind tudományos megközelítéseknél, a betegségek patomechanizmusának megértésénél, mind az egészséges kontroll minták korrekt lokalizálásánál, illetve a betegségek kezelése során barrier helyreállító- vagy specifikus terápiák alkalmazásakor.

IRODALOM

- Eyerich S., Eyerich K., Traidl-Hoffmann C., és mtsai.: Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends Immunol.* (2018) 39 (4), 315-27.
- Belkaid Y., Segre J.A.: Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* (2014) 346 (6212), 954-9.
- Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., és mtsai.: Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* (2009) 326 (5960), 1694-7.
- Findley K., Oh J., Yang J., és mtsai.: Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* (2013) 498 (7454), 367-70.
- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., és mtsai.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* (2009) 324 (5931), 1190-2.
- Rosenthal M., Goldberg D., Aiello A., és mtsai.: Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol.* (2011) 11 (5), 839-48.
- Zeeuwen P.L., Boekhorst J., van den Bogaard E.H., és mtsai.: Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* (2012) 13 (11), R101.
- Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A.: The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* (2018) 16 (3), 143-55.
- Leeming J.P., Notman F.H., Holland K.T.: The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. *J Appl Bacteriol.* (1989) 67 (1), 47-52.
- Iwase T., Uehara Y., Shinji H., és mtsai.: Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* (2010) 465 (7296), 346-9.
- Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., és mtsai.: Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* (2017) 9 (378).
- Wanke I., Steffen H., Christ C., és mtsai.: Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol.* (2011) 131 (2), 382-90.
- Zipperer A., Konnerth M.C., Laux C., és mtsai.: Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature.* (2016) 535 (7613), 511-6.
- Bouslimani A., Porto C., Rath C.M., és mtsai.: Molecular cartography of the human skin surface in 3D. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2015) 112 (17), E2120-9.
- Papoiu A.D., Nattkemper L.A., Sanders K.M., és mtsai.: Brain's reward circuits mediate itch relief: a functional MRI study of active scratching. *PLoS One.* (2013) 8 (12), e82389.
- Yoshida K., Yokouchi M., Nagao K., és mtsai.: Functional tight junction barrier localizes in the second layer of the stratum granulosum of human epidermis. *J Dermatol Sci.* (2013) 71 (2), 89-99.
- Hanel K.H., Cornelissen C., Luscher B., és mtsai.: Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci.* (2013) 14 (4), 6720-45.
- Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.Z., és mtsai.: Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* (2009) 9 (10), 679-91.
- Quaresma J.A.S.: Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev.* (2019) 32 (4).
- Dajnoki Z., Beke G., Kapitany A., és mtsai.: Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea. *J Invest Dermatol.* (2017) 137 (5), 1114-25.
- Jenei A., Dajnoki Z., Medgyesi B., és mtsai.: Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* (2019) 139 (4), 964-8.
- Szabo L., Dajnoki Z., Somogyi O., és mtsai.: Cytokine profile of the epidermis is region specific and may determine the characteristics of inflammation. *Exp Dermatol.* (2023).
- Jenei A., Kallo G., Dajnoki Z., és mtsai.: Detection of Antimicrobial Peptides in Stratum Corneum by Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci.* (2021) 22 (8).
- Beke G., Dajnoki Z., Kapitany A., és mtsai.: Immunotopographical Differences of Human Skin. *Front Immunol.* (2018) 9, 424.
- Kapitany A., Medgyesi B., Jenei A., és mtsai.: Regional Differences in the Permeability Barrier of the Skin-Implications in Acantholytic Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* (2021) 22 (19).
- Medgyesi B., Dajnoki Z., Beke G., és mtsai.: Rosacea Is Characterized by a Profoundly Diminished Skin Barrier. *J Invest Dermatol.* (2020) 140 (10), 1938-50 e5.
- Gaspar K., Jenei A., Khasawneh A., és mtsai.: Comparison of Immune and Barrier Characteristics in Scalp and Skin Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* (2020) 100 (14), adv00203.
- Dajnoki Z., Somogyi O., Medgyesi B., és mtsai.: Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) 36 (3), 462-71.
- Dull K., Lenart K., Dajnoki Z., és mtsai.: Barrier function-related genes and proteins have an altered expression in acne-involved skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) 37 (7), 1415-25.
- Somogyi O., Dajnoki Z., Szabo L., és mtsai.: New Data on the Features of Skin Barrier in Hidradenitis Suppurativa. *Biomedicines.* (2023) 11 (1).
- Szegedi A., Dajnoki Z., Biro T., és mtsai.: Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol.* (2019) 40 (10), 873-6.
- Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., és mtsai.: Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers.* (2017) 3, 17026.
- Savignac M., Edir A., Simon M., és mtsai.: Darier disease: a disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochim Biophys Acta.* (2011) 1813 (5), 1111-7.
- Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P.: Pemphigus. *Lancet.* (2019) 394 (10201), 882-94.
- Sudbrak R., Brown J., Dobson-Stone C., és mtsai.: Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. *Hum Mol Genet.* (2000) 9 (7), 1131-40.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.14.

A „faggyú-immunbiológia” betegségszintű értelmezése

Sebaceous-immunobiology in disease pathogenesis

TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.^{1,2}, DULL KATALIN DR.¹, FEDOR-LÉNÁRT KINGA DR.^{1,2},
SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}, KOVÁCS DÓRA DR.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport², Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A faggyúmirigről ma már elfogadott, hogy nem pusztán a bőr zsírosításában vesz részt, de a bőr homeosztázisában is, melynek részeként ön maga is rendelkezik immun-sajátságokkal és kölcsönös kapcsolatban áll az immunrendszerrel. Ezen közleménnyel célunk bemutatni azokat az alapvető kutatási eredményeket, melyre épülve létrejött a „faggyú-immunbiológia”, mint önálló kutatási terület, továbbá szisztemásan végig venni azokat a bőrbetegségeket, mint az akné, rosacea, seborrheás dermatitis, atópiás dermatitis, psoriasis, lichen planopilaris, eozinofil pustularis folliculitis és hidradenitis suppurativa, melyekben a faggyúmirigy minden bizonnyal nem pusztán ártatlan szenvedője a gyulladásnak, de annak aktív résztvevője is lehet.

Kulcsszavak:

„faggyú-immunbiológia” – faggyúmirigy,
gyulladás

SUMMARY

Sebaceous glands are not only producing lipids to contribute to the lipid barrier but are important in maintaining the homeostasis of the skin as well, which is greatly related to their immune competence. Our aim with this review is to present key studies on their possible involvement in inflammation and their crosstalk with various cell types of the immune system that altogether led to the introduction of “sebaceous-immunobiology” as a novel field in dermatology. With a focus on diseases considered to be related to sebaceous glands, such as acne, rosacea, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis, lichen planopilaris, eosinophilic pustular folliculitis, and hidradenitis suppurativa, we also aim to put forward that sebaceous glands are not only innocent bystanders but active contributors in disease development.

Key words:

“sebaceous-immunobiology” – sebaceous
glands, inflammation

Fél évszázaddal az amerikai bőrgyógyász, *Albert M. Kligman professzor* aforizmája után: „A faggyúmirigy egy élő kövület, amelynek múltja van, de nincs jövője” (1) számos munkacsoport kutatásai igazolták, hogy ez az apró, a felnőtt testtömegnek mindössze 2%-át kitevő, különösen magas energiaigényű mirigy számos alapvető homeosztatikus funkcióért felelős az emberben (is) (2-7). Megismerve a faggyúmirigy fejlődésbiológiában betöltött fontos szerepét (8-10), közelebb kerülve azon mechanizmusok feltárásához, mellyel a változatos zsírokban gazdag termékét, az ún. sebumot kiválasztja, az utóbbi két évtizedben egyre több adat erősítette meg szerepét a bőr immunológiájában is. Ebben az összefoglaló közleményben, folytatásaként a 2017-ben megjelent „Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban” című közleményünknek (11), ezt az új, lenyűgöző kutatási, általunk „faggyú-immunbiológiának” elnevezett területet és annak eredményeit kívánjuk bemutatni (12, 13), melynek alappilléreire az

magyar bőrgyógyászati kutatások is jelentősen hozzájárultak.

Míg a Szegedi Tudományegyetem Bőrklínikáján elsőnek azonosították, hogy a faggyúsejtek képesek érzékelni a gyulladásos környezetet és arra válaszul további, a gyulladást befolyásoló fehérjéket termelni (14), a Debreceni Egyetem Bőrklínikáján folyó kutatások bemutatták, hogy a faggyúsejtek által termelt zsírok nem pusztán a bőr és a haj zsírosításában vesznek részt, de hatással lehetnek épp úgy a keratinociták (15), mint különböző dermálisan jelenlévő immunsejtek például makrofágok viselkedésére is (16). További úttörő felfedezések pedig, miszerint markáns immun-topográfiai különbségek vannak a faggyúmirigyben gazdag és szegény bőrrégiók között, ahol a faggyúmirigyben gazdag bőr megnövekedett lipidmennyisége mellett fokozott kemokin (C-C motif chemokine ligand [CCL] 2, 3, 19, 20, 23, 24) és antimikrobiális peptid (S100A7, A8, A9, lipocalin, human beta-defensin-2 [hBD2]) expresszió,

megváltozott barrier (keratin 17, 79) funkciók, valamint nem-gyulladásos T-helper (Th) 17/interleukin (IL) 17 dominancia volt megfigyelhető (17, 18), in vivo is alátámasztották a „faggyú-immunbiológia” relevanciáját.

A faggyú-immunbiológia alapjai

A veleszületett (nem specifikus) immunválasz a fizikai-, a kémiai- és különféle immunsejtek mint pl. természetes ölü sejtek (NK sejtek), makrofágok, neutrofilek, dendritikus sejtek, hízósejtek, bazofilek és eozinofilek általi celluláris védekezést egyaránt magába foglalja, melyek mellé egyre több sem mieloid sem pedig limfoid eredettel nem bíró sejtípus is bekerült. Így, ma már nem csak a keratinocitákra (19-21), de a faggyúsejtekre is úgy tekintünk, mint potenciális immunregulátorok, melyek a bőr veleszületett immunválaszát képesek befolyásolni az általuk termelt változatos fehérjéken és elsősorban lipid természetű gyulladáshoz vezető mediátorokon keresztül (14, 22-24).

A faggyúmirigy és az immunsejtek közötti párbeszéd

Egyensúlyi állapotban az immunsejtek a szőrtüsző felső régiójában, a faggyúmirigyet körülvevő területeken találhatóak meg, melyek akkumulációja a gyulladás során a felső folliculáris szakaszon jellemző (25). Az immunsejtek toborzását és szöveti homeosztázisát a szőrtüsző és/vagy faggyúmirigy által termelt kemokinek és citokinek szabályozzák jelezve, hogy a pilosebaceous egységek egyfajta immunológiai csomópontként/középpontként működhetnek a bőrben (26). Ezen felvetést erősíti például, hogy a Langerhans-sejtek epidermiszben levő megjelenését a szőrtüszők által termelt kemokinek irányíthatják (27), a rezidens memória T-sejteket a szőrtüszőből származó IL7 és IL15 tarthatja egyensúlyban (28), míg a regulatórikus T-sejtek (T-reg) migrációját a (szintén szőrtüsző-eredetű) CCL20 szabályozhatja (29).

Bár gyakran feltett kérdés, hogy a pilosebaceous egységen belül mekkora is a tényleges immunológiai szerepe a faggyúmirigynek, egyre több adat erősíti meg immunsejt-moduláló képességét, mint hogy a faggyúsejteken is kifejeződő Toll-like receptorok (TLR) aktivációja számos, a gyulladásban központi szerepet betöltő fehérje, például az IL6 vagy az IL8 csaknem azonnali termelését eredményezi (14). Saját kísérleteinkben pedig bemutattuk azt is, hogy a faggyúsejtek képesek hozzájárulni a bőrben lévő T-sejtek Th17 irányú polarizációjához is, mely alcsoport különösen fontos a bőr homeosztázisának, valamint gyulladáshoz vezető folyamatainak szabályozásában (22).

Elsősorban egér rendszeren végzett vizsgálatokkal megerősítésre került, hogy az immunsejtek is képesek hatással lenni a faggyúsejtek viselkedésére. Mivel feltételezhetően a faggyúmirigy-funkciók immunsejtek általi szabályozása antigén-független, ezért valószínűleg a veleszületett immunsejtek és a faggyúmirigy közötti kölcsönös kapcsolat kulcsszereplői a veleszületett limfoid sejtek (ILC), valamint különböző citokinek mint pl. az IL4 és IL13 vagy a thymic stromal lymphopoietin (TSLP) me-

lyek mind képesek befolyásolni a faggyúsejtek aktivitását (30-32).

Az ILC-k, szövet specifikus fenotípusokkal és funkciókkal rendelkező szöveti rezidens immunsejtek, melyek a Th sejtek veleszületett megfelelői, de nincsenek T-sejt receptoraik. Aktiválásukért más sejtípusok által termelt citokinek felelősek, mint az IL33 vagy az IL25, míg például az epidermiszben található ILC-eket az IL7 és a TSLP tartja fenn. Az ILC-knek, transzkripciós faktorok és effektor citokinek alapján három csoportját határozzuk meg, ezek az ILC1, ILC2 és ILC3 csoportok (33), melyek ekvivalensnek tekinthetők a Th1, Th2 és Th17 T-sejt alcsoportokkal (34, 35). Az ILC-k jelenléte különösen figyelemre méltó a szőrtüsző felső régiójában, a faggyúmirigy tövében, ahol vélhetően szerepet kapnak a faggyúmirigy működésének szabályozásában. Az ILC-t nem tartalmazó *Rag2^{-/-}Il2rg^{-/-}* egerek például faggyúmirigy hiperpláziát mutatnak, amely együtt jár az antimikrobiális lipidek túlzott szekréciójával és a bőr mikrobióta egyensúlyának felborulásával is. Továbbá az ILC limfociták termelésével képes elnyomni a Notch jelátvitelt a faggyúsejtekben (31), mely kulcsfontosságú útvonal a szőrtüszőkben és a faggyúmirigyekben a sejtek proliferációjának és differenciálódásának szempontjából (36).

Az IL4 és IL13 (melyek karakterisztikusak a Th2 válaszra) citokinekkel kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy fokozzák a nemi hormonok szintézisét a bőrben azáltal, hogy stimulálják a 3 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (3 β -HSD) 1 expresszióját, amely faggyúmirigyben kulcsfontosságú enzim a nemi szteroid hormonok szintézisé szempontjából (30).

Figyelemre méltó továbbá az a megfigyelés is, hogy a faggyúmirigyben gazdag bőrterületeken a TSLP expressziója magasabb és nagyobb számban vannak jelen T-sejtek és dendritikus sejtek is a faggyúmirigyben szegény területekhez képest (24).

Habár nem ismert sem az, hogy ezek az immunsejtek hogyan szerveződnek a faggyúmirigy köré, sem pedig az hogyan indukálódik a TSLP expressziója a faggyúmirigyben gazdag bőrterületeken, a T-sejtek és a faggyúmirigy között kialakuló „párbeszéd” új betekintést nyújthat olyan mechanizmusok megértésébe is, mint például a gyulladás hatása a faggyúmirigyek lipidanyagcseréjére, vagy pedig számos betegség ún. predilekciós helyének értelmezésébe.

A sebumot alkotó lipidek szerepe a faggyú-immunbiológiában

Kísérletes adatok támasztják alá, hogy a faggyúmirigyek szerepe messze túlmutat azon, hogy faggyúval, azaz sebummal borítják be a bőrt (37) és hogy ezáltal részt vesznek az ún. lipidbarrier kialakításában (38). Az eltérő bőrregiók faggyúmirigy sűrűsége és ezáltal a sebumot alkotó zsírok mennyisége feltételezhetően összefüggésben állhat a testtájékonként eltérő mikrobióta összetétellel is (39), melynek indirekt bizonyítékát azon kísérletek adják, melyben számos, a faggyúsejtek által termelt zsír, mint például a laurinsav és a szappansav, a szfingozin, dihidro-

szfingozin és a 6-hidroxi-szfingozin antimikrobiális hatását mutatták be (40).

Saját kísérleteinkben megerősítettük és további eredményeket szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a faggyút alkotó lipidek képesek az epidermiszen átjutni és megváltoztatni a dermisz zsírosszetételét. A penetráció során pedig nem csak a keratinociták génextpresszióját változtathatják meg, hanem a dermálisan jelenlévő immunsejtek, például a makrofágok érése és immunválaszára is hatással lehetnek (12, 16, 23). Bemutattuk továbbá, hogy az eltérő faggyúlipidek eltérően képesek befolyásolni a makrofágok polarizációját és baktériumokkal, mint például a *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*)-szel való kölcsönhatásukat. A linolsav és az olajsav erőteljesen indukálta a szöveti homeosztázisban részt vevő makrofágok alternatív aktiválódását, illetve fokozták a makrofágok *C. acnes*-t fagocitáló képességét. Ugyanakkor a linolsavnak az IL1 β szekréciójának gátlásán keresztül gyulladáscsökkentő hatása is volt a *C. acnes* által aktivált monocita-eredetű makrofágokban (16).

A dermálisan jelenlévő további sejttípusok közül talán az egyik legérdekesebb maga a faggyúsejt, mely állandó kapcsolatban áll a szekretált zsíraival, felvetve a kérdést, hogy milyen hatással bír önmagára nézve. Kísérleteinkben, melyben a sebumot alkotó zsírok hatását vizsgáltuk a faggyúsejtekre, azt az érdekes megfigyelést tettük, hogy bizonyos körülmények között, mint például az epidermális növekedési faktor (EGF) jelenléte, a palmitinsav erős gyulladáskeltő stimulust jelenthet a faggyúsejtek számára is (41-43).

Az antimikrobiális peptidek szerepe a faggyúmirigy védekező mechanizmusaiban

Az antimikrobiális peptidek (AMP-k) olyan immuneffektorok, melyek segítik a szöveteket a mikrobiális kihívásokkal szembeni küzdelemben azáltal, hogy (leggyakrabban) a sejtfal vagy a sejtmembrán struktúráinak roncsolásával képesek elpusztítani vagy inaktíválni a mikroorganizmusokat. Nem meglepő, hogy a bőrön kívül különösen a beleket és a légutakat borító sejtek termelnek sokféle AMP-t, hiszen ezek a szövetek azok, melyeknek kifejezetten nagy a mikrobiális „terhelése” (44). Ahogy azt számos vizsgálat kimutatta, a keratinociták mellett a faggyúsejtek is képesek AMP-eket termelni a bőrben, melyeknek fontos szerepe lehet a lipidekből, citokinekből és elsősorban a pilosebaceous egység rezidens baktériumai-ból felépülő szimbiotikus mikrokozonyzet létrehozásában és megőrzésében.

Az AMP-k különböző fehérjecsaldókba sorolhatóak úgy, mint pl. β -defenzinek, katelicidinek, rezisztin és S100 fehérjék, melyeket a faggyúmirigy is expresszál alátámasztva ezzel antimikrobiális aktivitását. Habár évek óta ismert a hBD 1 és 2 (45) illetve a psoriasin expressziója épp úgy in vivo faggyúmirigyben (46-48), mint a kutatásokban leggyakrabban használt SZ95 faggyúsejtvonalban (14, 46-48), a katelicidin (LL-37) (49) és a hiszton H4 (50) peptidek voltak az elsők, melyeknek antimikrobiális ak-

tivitását funkcionálisan is megerősítették. A katelicidin éppúgy képes volt elpusztítani a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) vagy a *C. acnes* baktériumokat, mint a hiszton H4 (50). Idővel további, a mikrobák elleni védekezésben fontos szerepet betöltő fehérjék expressziója is azonosításra került a faggyúmirigyben úgy, mint a proteáz-aktivált receptor 2 ([PAR2], multifunkcionális membránreceptor, mely pl. a hBD2 termelését szabályozza) (51) és a dermicidin (egy addig főként verejtékmirigy-specifikus peptidként számontartott AMP) (52). A közelmúltban a rezisztinszerű molekula α (RELM α) epidermális keratinociták és faggyúsejtek általi expressziójáról, valamint AMP-ként betöltött szerepéről is beszámoltak (53). Végül pedig kis prolinban gazdag fehérjék (SPRR) expressziója is azonosításra került a faggyúmirigyben, melyek erős baktericid hatást mutattak akár a meticillin-rezisztens *S. aureus*, a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) vagy a bőr komenzális mikroorganizmusai-val szemben egyaránt (54).

További fontos megfigyelés volt, hogy az AMP-k és a sebum lipidek kölcsönösen befolyásolhatják egymást: míg a faggyúlipidek antimikrobiális hatását a hiszton H4 fokozta (50), addig a szabad zsírsavak hatására a faggyúsejtek hBD2 termelése jelentősen megnőtt (55).

Bőrbetegségek, melyben a „faggyú-immunbiológia” szerepet kaphat

Akné

A „faggyú-immunbiológia” szemlélete az akné patogenezisének megértéséhez elengedhetetlen (56), mely alapján a fokozott faggyútermelés és a megváltozott lipidösszetétel nem csak a *C. acnes* diszbiózisával állhat kapcsolatban, de a megváltozott faggyútermelés önmagában is hatékony gyulladást kiváltó ok lehet a fent említett immunsejtekre és keratinocitákra hatva (57). In vitro, differenciált makrofágok esetében a szkválén, a palmitinsav, a sztearinsav és az olajsav növelte az akné szempontjából egyik kulcsitokinnek tartott IL1 β szekrécióját *C. acnes* jelenléte nélkül is, míg az olajsav szelektíven fokozta az IL1 β , de csökkentette az IL6 és tumor nekrozis faktor α (TNF α) szekrécióját (16). Ezen eredmények alapján felvetettük, hogy az aknés bőr megnövekedett mennyiségű és zsírosszetételű faggyúja is már önmagában gyulladáshozó stimulusként lehet jelen, mellyel szembeni immuntolerancia kialakulása lehet az aknés tünetek visszahúzódásának az egyik pillére (57). További felvetésünk ezen eredmények alapján, hogy a szeboszuppresszióban és a faggyútermelés további modulációjában rejlő lehetőségek sokkal összetettebbek lehetnek, mellyel közvetett módon hatással lehetünk a gyulladáshozó sejtek működésére is.

Rosacea

Bár sokáig egy fejezetben tárgyalták a rosaceát az aknéval, mára a két betegség egyértelműen különvált. Alapvető különbség, hogy míg az akné (legalábbis kialakulásának kezdeti fázisában) a folliculusokat érinti, addig a rosacea

interfollikulárisan jelenik meg, és míg az aknét egy zsírban gazdag bőr jellemzi addig a rosaceás bőr rendszerint száraz annak ellenére, hogy szintén faggyúmirigyekben gazdag területre korlátozódik. Bár adatok utalnak arra, hogy a faggyúzsírok termelésében eltérés van a két betegségben (58), a szövettani vizsgálatokban nem ritka, hogy rosaceás mintákban ép, a gyulladástól csaknem teljesen megkímélt faggyúmirigyeket látunk. Ugyanakkor vizsgálataink során arra is találtunk bizonyítékot, hogy rosaceás minták faggyúmirigyei is kifejeztek olyan fehérjét (serum amyloid A), melynek háttérben gyulladáshoz vezető stimulusok állhatnak, utalva arra, hogy a faggyúmirigyek immun-kompetenciájával a rosacea esetében is számolni kell (59).

Seborrheás dermatitis

A seborrheás dermatitis a faggyúmirigyekben gazdag bőrre (hajás fejbőr) lokalizálódik és kifejezetten az olyan területekre, ahol a faggyúzsírok nagyobb mennyiségben gyűlnek össze (nasolabialis redő) vagy termelődnék (fül mögötti terület) megkérdőjelezhetetlen bizonyítéka annak, hogy kialakulásában a faggyúmirigyek, de leginkább az általuk termelt zsírok kulcsszerepet kapnak. Mivel pusztán a zsíros bőr még nem vezet gyulladáshoz, így a legelfogadottabb elmélet szerint nem-patogén gombák aktív szerepe állhat a faggyúzsírok bontása és átalakítása mögött, mely termékek egy steril, azaz nem fertőző gyulladáshoz vezetnek (60). Ezt az elméletet erősíti továbbá az is, hogy a bőrtünetek lokális kezelésére sikerrel használunk antifungális szereket. A már bemutatott kísérletes adatokra utalva, miszerint az *in vitro* tenyésztett makrofágok gyulladáshoz vezető válasza bizonyos zsírok jelenlétére már önmagában is kifejezett volt egyéb stimulus nélkül, egyértelműen arra utal, hogy a „faggyú-immunbiológia”-n keresztül a seborrheás dermatitis is értelmezhető. Ugyanakkor számos kérdés nyitva marad, mint hogy miért utalhat a seborrheás dermatitis akut fellángolása HIV fertőzésre (61), vagy Parkinson kórban mi vezet a seborrhea/seborrheás dermatitis kialakulásához (62). Ahogy itt kell arra is felhívni a figyelmet, hogy a hajás fejbőrre lokalizálódó psoriasisos bőrtünetek, melyek kifejezetten érintik azon betegeket, akiknek psoriasis már a fiatal korban megjelenik, gyakran sem klinikailag sem pedig szövettanilag nem különíthető el a seborrheás dermatitistől.

Atópiás dermatitis

Az atópiás dermatitis (AD) nem pusztán a bőr ún. barrier funkciójának defektusával járó betegség, de jellegzetes mikrobiommal és bőrgyulladással is jár. Bár a ceramidok károsodott szintézise a keratinocitákban központi szerepet tölt be a betegség kialakulásában (63), AD-ban a faggyúlipidek aránya is lecsökken (64, 65), ami a károsodott barrier funkció túl citokin felszabadulást és perifollikuláris gyulladást is elindíthat.

A faggyúmirigy további szerepére az AD patogenezisében, utalnánk a már korábban tárgyalt fejezetekre, miszerint a bőr lipidbarrierjéhez való hozzájárulásuk mellett a faggyúlipidek a dermiszbe is behatolnak (12, 16, 41),

hozzájárulva a perifollikuláris ILC és a kommenzális bakteriumok egyensúlyához (8, 31). Továbbá, hogy az IL4 és IL13 citokinek stimulálják a faggyúsejtre specifikus 3 β -HSD1 expresszióját, ami kulcsenzim a nemi szteroid hormonok metabolizmusában (7, 66), melynek megemelkedett expressziója helyreállítható IL4Ra monoklonális antitesttel (dupilumab) az AD-betegek bőrében (30).

Psoriasis

Az utóbbi években újra középpontba került az az egyébként régóta ismert jelenség, hogy a súlyos psoriasisos bőrben a faggyúmirigyek atrofizáltak (67, 68). Bár számos bőrbetegségben észlelt a faggyúmirigyek méretének megváltozása, azonban nem ismert, hogy ez együtt jár-e a faggyúmirigy (immun-)aktivitásának vagy akár a faggyú összetételének megváltozásával. Így psoriasisban is inkább csak spekulálni tudunk arra vonatkozóan, hogy a faggyúmirigyek atrófiája/eltűnése elsődleges vagy másodlagos esemény-e, továbbá, hogy az befolyásolja-e a pikkelysömörös bőrtünetek súlyosságát. Bízunk benne, hogy a kérdés nem marad sokáig válasz nélkül, melyhez segítséget adhatnak olyan általunk is használt egér-modellek, melyekben a faggyúmirigyek részlegesen vagy teljesen hiányoznak, illetve azok a legújabb módszerek, ami sejt- vagy pedig szövet-szinten (mint a „spatial transcriptomics”) képesek meghatározni a faggyúsejtek génextpressziós profilját egy adott szöveti mintából.

Lichen planopilaris

A faggyúmirigy atrófia és a megváltozott faggyúösszetétel a lichen planopilaris, a hegesedő alopecia egyik formája esetében is megfigyelhető, továbbá a gyulladást megelőzik a lipidanyagcsere-változások is, mely eltérések együttesen utalnak a faggyúmirigy diszfunkció és a betegség kialakulása közötti ok-okozati összefüggésre (69). Ezen kapcsolat egyik pillérét adják azon adatok, miszerint egyes sebum lipidek, mint a szkvalén és a linolsav gyulladáshoz vezető környezeti létrehozva hatással lehetnek a keratinociták citokintermelésére (24, 70), ami a szőrtüszők deformációjához vagy atrofizációjához vezethet (69). Ismert továbbá, hogy a lipidek fontos jelátviteli mediátor szerepet is betöltenek a Hedgehog és a WNT útvonalakban, mely alapján a faggyúmirigyeknek fontos szerepe lehet a szőr növekedési fázisainak szabályozásában is akár fiziológiai körülmények között is (71-73).

A peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) csökkent expressziója is megfigyelhető lichen planopilarisban (74), mely jelentőségét erősíti, hogy PPAR γ hiányos egerek bőrben nem fejlődnek ki a faggyúmirigyek (75), míg a PPAR γ célzott delécioja szőrtüszők összejtékben a lichen planopilarishoz hasonlóan a szőrtüszők pusztulását, perifollikuláris fibrózist és bőrgyulladást okoz (74). Érdemes ugyanakkor megjegyezni, hogy bár a faggyúmirigyek diszformológija egyértelmű ebben az állatmodellben, a szőrtüszők pusztulása és az abnormális faggyúmirigyek közötti közvetlen kapcsolat továbbra sem

bizonyított (74). Fontos továbbá kiemelni azt is, hogy bár ezek az állatmodellek értékes információval szolgálhatnak a faggyúmirigyek működésére vonatkozóan, nem feltétlenül reprezentálják egy-egy betegség kialakulásának pathomechanizmusát.

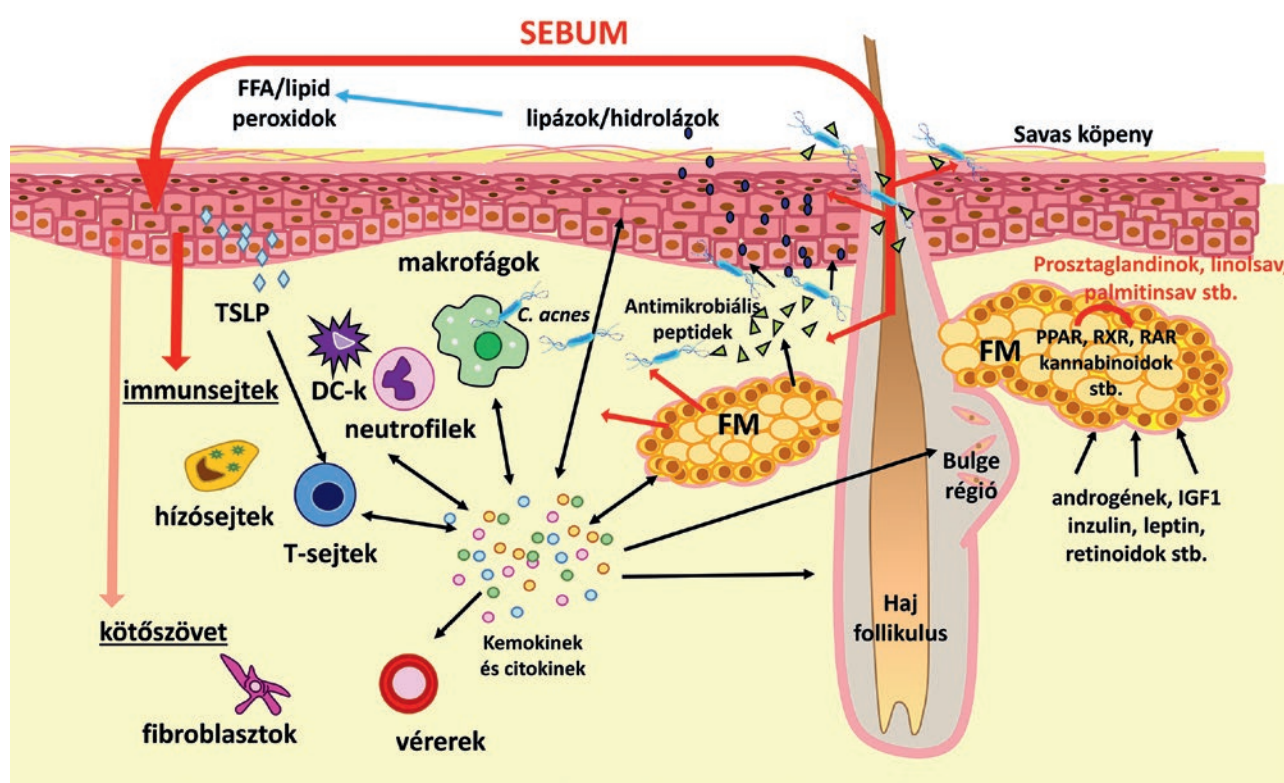
Eozinofil pustularis folliculitis

Ellentétben az aknéval, amelyben a Th17 sejtek és a neutrofilek játszanak szerepet, az eozinofil pustuláris folliculitis steril eozinofil pustulákkal jellemezhető a faggyúmirigy körül (76-78). Az eozinofilek masszív felhalmozódását az a prosztaglandin (PG) D2 közvetíti, amelyet feltehetően a pilosebaceous egység hámsejtjeinek PGD-

szintáza termel (79, 80). Kabashima munkacsoportja kimutatta, hogy a PGD2 és közvetlen metabolitja, a 15-dezoxi-D12,14-PGJ2 (15d-PGJ2), indukálta a faggyúsejtek CCL26 kemoattraktáns, más néven eotaxin-3 termelését a PPAR γ -n keresztül (79), mely eotaxin-3 magas szintje az eozinofilek felhalmozódásának lehet a fő mozgatórugója.

Hidradenitis suppurativa

A hidradenitis suppurativa korábbi elnevezése az „akne inversa”, leginkább azon hasonlóságokra utalt, hogy ezen betegség is a folliculusokat érinti, éppúgy a papula, pustula, nodus, tályog, fistula jellemzi, melyek nem ritkán hegesedéssel járnak, és nem utolsó sorban akár együtt is



1. ábra

A „faggyú-immunbiológia” koncepciójának bemutatása

A faggyúmirigyek sebum termelését és annak összetételét intrinsic faktorok (pl. PPAR és RXR sejtmagreceptorok aktivátorai – például a prosztaglandinok, a linolsav vagy a retinoidok, és endokannabinoidok) illetve extrinsic faktorok (pl. androgének, IGF inzulin vagy a leptin) szabályozzák. A sebumot alkotó lipidek az epidermisen és a folliculus falán át bejutva a dermisbe (piros nyilakkal jelölve) módosíthatják a keratinociták, az immunsejtek és feltehetően a stromasejtek működését gén- és fehérje-expressziójuk megváltoztatásával. A faggyúsejtek különböző citokineket és kemokineket is termelnek, melyek fontosak a fiziológiás dermális immunkörnyezet fenntartásában úgy, mint például a karakterisztikus Th17 környezet megteremtése a faggyúmirigyben gazdag bőrben. A sebumot alkotó zsírok antimikrobiális hatásuk révén módosíthatják a makrofág–C. acnes kölcsönhatást, de például számos mikroba révén további gyulladást befolyásoló lipidekké is átalakulhatnak, amelyek betegségek, mint például az akné patogenezisében kaphatnak fontos szerepet. Ezek összességében alátámasztják, hogy a faggyú mennyiségének és összetételének változása módosíthatja a bőr (pato)fiziológiás állapotát, mely számos betegség alaposabb megértésén túl, komoly terápiás lehetőségekkel is bírhat.

Rövidítések: DC-k, dendritikus sejtek; FFA, szabad zsírsavak; IGF1, insulin-like growth factor 1; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RAR, retinoic acid receptor; RXR, retinoid X receptor; FM, faggyúmirigy; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

előfordulhat az aknéval (81). Ugyanakkor, ahogy azt a korábbi közleményünkben már részletesen kifejtettük, ez a név mára eltűnt a gyakorlatból felismerve, hogy az aknéhoz képest az aktív bőrtünetek korban valamelyest később jelennek meg, lokalizációban a hajlatokat preferálja, terápiás válaszkészségben a retinoidok kevésbé hatásosak, szövettanilag pedig a faggyúmirigyeknek az atrófiája dominál mintsem gyulladása annak ellenére hogy mindkét betegségben fontos az IL-1 és az IL-17 (82). A „faggyú-immunbiológia” nagytitóján át nézve, így talán a leginkább felvetődő kérdés, hasonlóan a psoriasisoshoz, hogy milyen szerepe lehet a faggyúmirigyek eltűnésének a gyulladásra – ártatlan velejárója annak, vagy pedig annak befolyásolója.

Összefoglalás

A faggyúmirigy anatómiája és működése iránti érdeklődés az akné patogenezisében betöltött jelentős szerepe miatt állt fenn sokáig (3-5, 83). A legújabb kutatások, ahogy ebben az összefoglaló közleményben bemutattuk, ugyanakkor rávilágítottak arra, hogy a faggyúmirigyek számos bőrbetegségben és akár szindrómában is kulcsszerepet játszhatnak (84), melyekben már nem csak a számuk és zsírtermelő aktivitásuk megváltozása bírhat jelentőséggel, de immunkompetenciájuk is (*I. ábra*) (6). Ennek további feltárása és az erre épülő lehetséges terápiás megoldások azonosítása (85, 86) kétséget kizáróan további érdekes eredményeket rejt felvetve, hogy a pattanásos bőr kezelésén túl további gyulladásozó bőrbetegségek is befolyásolhatóak lehetnek a faggyúmirigy működésének modulálásán keresztül.

Köszönetnyilvánítás:

A cikk megírása az NKFIH FK132296 és ANN139589 pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM

- Zouboulis C. C.: Albert Montgomery Kligman-Remembering a Pioneer of Topical Treatment. *JAMA Dermatol.* (2017) *153* (1), 65.
- Zouboulis C. C., Yoshida G. J.: Sebaceous gland: Milestones of 30-year modelling research dedicated to the “brain of the skin”. *Exp Dermatol.* (2020) *29* (11), 1069-1079.
- Zouboulis C. C.: Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* (2004) *22* (5), 360-6.
- Zouboulis C. C.: Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol.* (2020) *29* (9), 840-859.
- Moradi Tuchayi S., Makrantonaki E., Ganceviciene R., és mtsai.: Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* (2015) *1*, 15029.
- Zouboulis C. C., Picardo M., Ju Q., és mtsai.: Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord.* (2016) *17* (3), 319-334.
- Fritsch M., Orfanos C. E., Zouboulis C. C.: Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol.* (2001) *116* (5), 793-800.
- Georgel P., Crozat K., Lauth X., és mtsai.: A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun.* (2005) *73* (8), 4512-21.
- Selleri S., Seltnann H., Gariboldi S., és mtsai.: Doxorubicin-induced alopecia is associated with sebaceous gland degeneration. *J Invest Dermatol.* (2006) *126* (4), 711-20.
- Stenn K. S., Zheng Y., Parimoo S.: Phylogeny of the hair follicle: the sebogenic hypothesis. *J Invest Dermatol.* (2008) *128* (6), 1576-8.
- Szentkereszty-Kovács Z., Lovaszi M., Zatik Z., és mtsai.: Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2017) *93* (3), 126-135.
- Lovaszi M., Szegedi A., Zouboulis C. C., és mtsai.: Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol.* (2017) *9* (1), e1375636.
- Zouboulis C. C., Coenye T., He L., és mtsai.: Sebaceous immunobiology – skin homeostasis, pathophysiology, coordination of innate immunity and inflammatory response and disease associations. *Front Immunol.* (2022) *13*, 1029818.
- Nagy I., Pivarcsi A., Kis K., és mtsai.: Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* (2006) *8* (8), 2195-205.
- Medgyesi B., Dajnoki Z., Béke G., és mtsai.: Rosacea Is Characterized by a Profoundly Diminished Skin Barrier. *J Invest Dermatol.* (2020) *140* (10), 1938-1950.e5.
- Lovaszi M., Mattii M., Eyerich K., és mtsai.: Sebum lipids influence macrophage polarization and activation. *Br J Dermatol.* (2017) *177* (6), 1671-1682.
- Beke G., Dajnoki Z., Kapitany A., és mtsai.: Immunotopographical Differences of Human Skin. *Front Immunol.* (2018) *9*, 424.
- Jenei A., Dajnoki Z., Medgyesi B., és mtsai.: Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* (2019) *139* (4), 964-968.
- Ansel J., Perry P., Brown J., és mtsai.: Cytokine modulation of keratinocyte cytokines. *J Invest Dermatol.* (1990) *94* (6 Suppl), 101s-107s.
- Kupper T. S.: The activated keratinocyte: a model for inducible cytokine production by non-bone marrow-derived cells in cutaneous inflammatory and immune responses. *J Invest Dermatol.* (1990) *94* (6 Suppl), 146s-150s.
- McKenzie R. C., Sauder D. N.: The role of keratinocyte cytokines in inflammation and immunity. *J Invest Dermatol.* (1990) *95* (6 Suppl), 105s-107s.
- Mattii M., Lovaszi M., Garzorz N., és mtsai.: Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells. *Br J Dermatol.* (2018) *178* (3), 722-730.
- Kovacs D., Lovaszi M., Poliska S., és mtsai.: Sebocytes differentially express and secrete adipokines. *Exp Dermatol.* (2016) *25* (3), 194-9.
- Dajnoki Z., Beke G., Kapitany A., és mtsai.: Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea. *J Invest Dermatol.* (2017) *137* (5), 1114-1125.
- Christoph T., Müller-Röver S., Audring H., és mtsai.: The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* (2000) *142* (5), 862-73.
- Kobayashi T., Naik S., Nagao K.: Choreographing Immunity in the Skin Epithelial Barrier. *Immunity.* (2019) *50* (3), 552-565.
- Nagao K., Kobayashi T., Moro K., és mtsai.: Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol.* (2012) *13* (8), 744-52.
- Adachi T., Kobayashi T., Sugihara E., és mtsai.: Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma. *Nat Med.* (2015) *21* (11), 1272-9.
- Scharschmidt T. C., Vasquez K. S., Pauli M. L., és mtsai.: Commensal Microbes and Hair Follicle Morphogenesis Coordinately Drive Treg Migration into Neonatal Skin. *Cell Host Microbe.* (2017) *21* (4), 467-477.e5.
- Zhang C., Chinnappan M.: Interleukins 4 and 13 drive lipid abnormalities in skin cells through regulation of sex steroid hormone synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2021) *118* (38).

31. Kobayashi T., Voisin B., Kim D. Y., és mtsai.: Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell*. (2019) 176 (5), 982-997.e16.
32. Choa R., Tohyama J.: Thymic stromal lymphopoietin induces adipose loss through sebum hypersecretion. *Science*. (2021) 373 (6554), eabd2893.
33. Spits H., Artis D., Colonna M., és mtsai.: Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. (2013) 13 (2), 145-9.
34. Kobayashi T., Ricardo-Gonzalez R. R., Moro K.: Skin-Resident Innate Lymphoid Cells – Cutaneous Innate Guardians and Regulators. *Trends Immunol*. (2020) 41 (2), 100-112.
35. Kobayashi T., Moro K.: Tissue-Specific Diversity of Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Skin. *Front Immunol*. (2022) 13, 885642.
36. Veniaminova N. A., Grachtchouk M., Doane O. J., és mtsai.: Niche-Specific Factors Dynamically Regulate Sebaceous Gland Stem Cells in the Skin. *Dev Cell*. (2019) 51 (3), 326-340.e4.
37. Ottaviani M., Camera E., Picardo M.: Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm*. (2010) 2010, 858176.
38. Pappas A., Johnsen S., Liu J. C., és mtsai.: Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol*. (2009) 1 (3), 157-61.
39. Grice E. A., Kong H. H., Conlan S., és mtsai.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. (2009) 324 (5931), 1190-2.
40. Fischer C. L., Blanchette D. R., Brogden K. A., és mtsai.: The roles of cutaneous lipids in host defense. *Biochim Biophys Acta*. (2014) 1841 (3), 319-22.
41. Töröcsik D., Fazekas F., Póliska S., és mtsai.: Epidermal Growth Factor Modulates Palmitic Acid-Induced Inflammatory and Lipid Signaling Pathways in SZ95 Sebocytes. *Front Immunol*. (2021) 12, 600017.
42. Choi C. W., Kim Y., Kim J. E., és mtsai.: Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95 sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation. *Exp Dermatol*. (2019) 28 (2), 207-210.
43. Jung Y. R., Shin J. M.: Activation of NLRP3 Inflammasome by Palmitic Acid in Human Sebocytes. *Ann Dermatol*. (2021) 33 (6), 541-548.
44. Gallo R. L., Hooper L. V.: Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. (2012) 12 (7), 503-16.
45. Chronnell C. M., Ghali L. R., Ali R. S., és mtsai.: Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: up-regulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol*. (2001) 117 (5), 1120-5.
46. Gläser R., Harder J., Lange H., és mtsai.: Antimicrobial psoriasis (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol*. (2005) 6 (1), 57-64.
47. Ganceviciene R., Fimmel S., Glass E., és mtsai.: Psoriasis and follicular hyperkeratinization in acne comedones. *Dermatology*. (2006) 213 (3), 270-2.
48. Zouboulis C. C., Beutler C., Merk H. F., és mtsai.: RIS-1/psoriasis expression in epithelial skin cells indicates their selective role in innate immunity and in inflammatory skin diseases including acne. *Dermatoendocrinol*. (2017) 9 (1), e1338993.
49. Lee D. Y., Yamasaki K., Rudstil J., és mtsai.: Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J Invest Dermatol*. (2008) 128 (7), 1863-6.
50. Lee D. Y., Huang C. M., Nakatsuji T., és mtsai.: Histone H4 is a major component of the antimicrobial action of human sebocytes. *J Invest Dermatol*. (2009) 129 (10), 2489-96.
51. Lee S. E., Kim J. M., Jeong S. K., és mtsai.: Expression of Protease-Activated Receptor-2 in SZ95 Sebocytes and its Role in Sebaceous Lipogenesis, Inflammation, and Innate Immunity. *J Invest Dermatol*. (2015) 135 (9), 2219-2227.
52. Dahlhoff M., Zouboulis C. C., Schneider M. R.: Expression of dermcidin in sebocytes supports a role for sebum in the constitutive innate defense of human skin. *J Dermatol Sci*. (2016) 81 (2), 124-6.
53. Harris T. A., Gattu S., Prophet D. C., és mtsai.: Resistin-like Molecule α Provides Vitamin-A-Dependent Antimicrobial Protection in the Skin. *Cell Host Microbe*. (2019) 25 (6), 777-788.e8.
54. Zhang C., Hu Z., Lone A. G., és mtsai.: Small proline-rich proteins (SPRRs) are epidermally produced antimicrobial proteins that defend the cutaneous barrier by direct bacterial membrane disruption. *Elife*. (2022) 11, e76729.
55. Nakatsuji T., Kao M. C., Zhang L., és mtsai.: Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol*. (2010) 130 (4), 985-94.
56. Zouboulis C. C., Jourdan E., Picardo M.: Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. (2014) 28 (5), 527-32.
57. Szegedi A., Dajnoki Z., Biró T., és mtsai.: Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol*. (2019) 40 (10), 873-876.
58. Burton J. L., Pye R. J., Meyrick G., és mtsai.: The sebum excretion rate in rosacea. *Br J Dermatol*. (1975) 92 (5), 541-3.
59. Töröcsik D., Kovács D., Póliska S., és mtsai.: Genome wide analysis of TLR1/2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker for activated sebaceous glands. *PLoS One*. (2018) 13 (6), e0198323.
60. DeAngelis Y. M., Saunders C. W., Johnstone K. R., és mtsai.: Isolation and expression of a *Malassezia globosa* lipase gene, LIP1. *J Invest Dermatol*. (2007) 127 (9), 2138-46.
61. Matis W. L., Triana A., Shapiro R., és mtsai.: Dermatologic findings associated with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol*. (1987) 17 (5 Pt 1), 746-51.
62. Cornbleet T., Cohen D., Schorr H. C.: Excessive oiliness of the skin and paralysis agitans. *Arch Derm Syphilol*. (1946) 54, 93.
63. Sugiura A., Nomura T., Mizuno A., és mtsai.: Reevaluation of the non-lesional dry skin in atopic dermatitis by acute barrier disruption: an abnormal permeability barrier homeostasis with defective processing to generate ceramide. *Arch Dermatol Res*. (2014) 306 (5), 427-40.
64. Qiu Z., Zhu Z.: A dysregulated sebum-microbial metabolite-IL-33 axis initiates skin inflammation in atopic dermatitis. *J Exp Med*. (2022) 219 (10), e20212397.
65. Yin H., Qiu Z.: Dysregulated lipidome of sebum in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. (2022).
66. Dumont M., Luu-The V., Dupont E., és mtsai.: Characterization, expression, and immunohistochemical localization of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase in human skin. *J Invest Dermatol*. (1992) 99 (4), 415-21.
67. Rittié L., Tejasvi T., Harms P. W., és mtsai.: Sebaceous Gland Atrophy in Psoriasis: An Explanation for Psoriatic Alopecia? *J Invest Dermatol*. (2016) 136 (9), 1792-1800.
68. Liakou A. I., Nyengaard J. R., Bonovas S., és mtsai.: Marked Reduction of the Number and Individual Volume of Sebaceous Glands in Psoriatic Lesions. *Dermatology*. (2016) 232 (4), 415-24.
69. Stenn K. S., Sundberg J. P., Sperling L. C.: Hair follicle biology, the sebaceous gland, and scarring alopecias. *Arch Dermatol*. (1999) 135 (8), 973-4.
70. Ottaviani M., Alestas T., Flori E., és mtsai.: Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. (2006) 126 (11), 2430-7.
71. Chiang C., Swan R. Z., Grachtchouk M., és mtsai.: Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Dev Biol*. (1999) 205 (1), 1-9.

72. *St-Jacques B., Dassule H. R., Karavanova I., és mtsai.*: Sonic hedgehog signaling is essential for hair development. *Curr Biol.* (1998) *8* (19), 1058-68.
73. *Ancl T., Reddy S. T., Gaddapara T., és mtsai.*: WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell.* (2002) *2* (5), 643-53.
74. *Karnik P., Tekeste Z., McCormick T. S., és mtsai.*: Hair follicle stem cell-specific PPAR γ deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol.* (2009) *129* (5), 1243-57.
75. *Sardella C., Winkler C., Quignodon L., és mtsai.*: Delayed Hair Follicle Morphogenesis and Hair Follicle Dystrophy in a Lipodystrophy Mouse Model of Pparg Total Deletion. *J Invest Dermatol.* (2018) *138* (3), 500-510.
76. *Katoh M., Nomura T., Miyachi Y., és mtsai.*: Eosinophilic pustular folliculitis: a review of the Japanese published works. *J Dermatol.* (2013) *40* (1), 15-20.
77. *Yamamoto Y., Nomura T., Kabashima K., és mtsai.*: Clinical epidemiology of eosinophilic pustular folliculitis: results from a nationwide survey in Japan. *Dermatology.* (2015) *230* (1), 87-92.
78. *Nomura T., Katoh M., Yamamoto Y., és mtsai.*: Eosinophilic pustular folliculitis: the transition in sex differences and interracial characteristics between 1965 and 2013. *J Dermatol.* (2015) *42* (4), 343-52.
79. *Nakahigashi K., Doi H., Otsuka A., és mtsai.*: PGD2 induces eotaxin-3 via PPAR γ from sebocytes: a possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) *129* (2), 536-43.
80. *Kataoka N., Satoh T., Hirai A., és mtsai.*: Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology.* (2013) *140* (1), 78-86.
81. *Dajnoki Z., Somogyi O., Medgyesi B., és mtsai.*: Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) *36* (3), 462-471.
82. *Törőcsik D., Kinyó Á., Kovács R., és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acne csoportba? *Borgyogy Venerol Sz.* (2016) *92* (3), 129-138.
83. *Szabó K., Törőcsik D.*: Az acne patogenezeise. *Borgyogy Venerol Sz.* (2016) *92* (3), 112-120.
84. *Türke B., Preisz K.*: Acne szindrómák. *Borgyogy Venerol Sz.* (2015) *91* (5), 167-172.
85. *Markovics A., Angyal Á., Tóth K. F., és mtsai.*: GPR119 Is a Potent Regulator of Human Sebocyte Biology. *J Invest Dermatol.* (2020) *140* (10), 1909-1918.e8.
86. *Oláh A., Tóth B. I., Borbíró I., és mtsai.*: Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* (2014) *124* (9), 3713-24.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.10.

Az autofágia jelentősége a bőrbetegségek patomechanizmusában

Autophagy in the pathomechanism of skin diseases

TÓSAKI ÁGNES DR.¹, SZABÓ ERZSÉBET DR.²,
SZABÓ IMRE LŐRINC DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen¹, Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely, ELKH-DE, Pharmamodul Kutatócsoport, Debrecen²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az autofágia egy természetes celluláris lebontó folyamat, amely a károsodott, diszfunkcionális sejtorganelumok és protein aggregátumok degradációjáért felelős, ami esszenciális a normál sejtes funkció, növekedés és fejlődés fenntartásához. Jelen rövid összefoglaló célja, hogy a gyakoribb bőrbetegségek – psoriasis, atopiás dermatitis, vitiligo, hiperpigmentáció, szisztémás lupus erythematosus, bőrdaganatok, melanoma, fertőző bőrbetegségek – patomechanizmusában ismertessük az autofágia szerepét és ezzel új diagnosztikus és terápiás lehetőségekre hívjuk fel a szakterület figyelmét.

SUMMARY

Autophagy is a physiological cellular degradation process responsible for the breakdown of damaged, dysfunctional cell organelles and protein aggregates, which is essential for physiological cellular function, growth and development. The aim of this publication is to explain the role of autophagy and its processes in the pathomechanism of certain skin diseases, including psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, hyperpigmentation, systemic lupus erythematosus, skin tumors, melanoma, and infectious skin diseases- and drawing attention to new diagnostic and therapeutic possibilities.

Kulcsszavak:

autofágia – psoriasis – atópiás dermatitis – vitiligo – bőrdaganatok – infektív bőrbetegségek

Key words:

autophagy – psoriasis – atopic dermatitis – vitiligo – skin cancers – infectious skin diseases

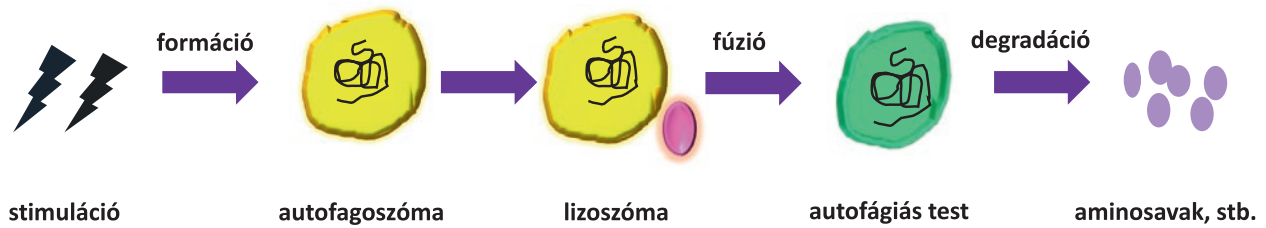
Rövidítések:

AD:	atópiás dermatitis
AMPK:	AMP aktivált protein kináz
ATG:	autophagy related gene
Bcl2:	B-cell lymphoma 2
CTLA-4:	citotoxikus T limfocita antigén 4
D. metel:	Datura metel
DC:	dendritic cell
FIP200:	FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa
IFN-G:	interferon gamma
IL-2:	interleukin-2
LC:	Langerhans cell
LC3:	microtubule associated protein 1 light chain 3
LE:	lupus erythematosus
MHC-II:	major histocompatibility complex
MC:	melanocya cell
MRSA:	methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus
mTORC1:	mamallian target of rapamycin complex 1
M. tuberculosis:	mycobacterium tuberculosis
NK:	natural killer

PD-L1:	programmed-death ligand 1
PI3K:	foszfatidilinozitol 3 kináz
PI3P:	foszfatidilinozitol 3 foszfát
ROS:	reactive oxygen species
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SQSTM1:	sequestosome-1
TNF:	tumor necrosis factor
Treg sejt:	regulatorikus T sejt
UVRAG:	UV radiation resistance- associated gene
ULK1:	Unc-51 like kinase-1
VPS:	vacuole protein sorting

Az autofágia folyamata és funkciója

Az autofágia az eukariótákban lezajló folyamat a citoplazmatikus komponensek és „sejttörmelékek” lizoszómákon keresztül történő lebontására és/vagy újrahasznosítására szolgál a fiziológiás sejthomeosztázis fenntartása érdekében. A bazális autofágia a homeosztázis és immun-



1. ábra

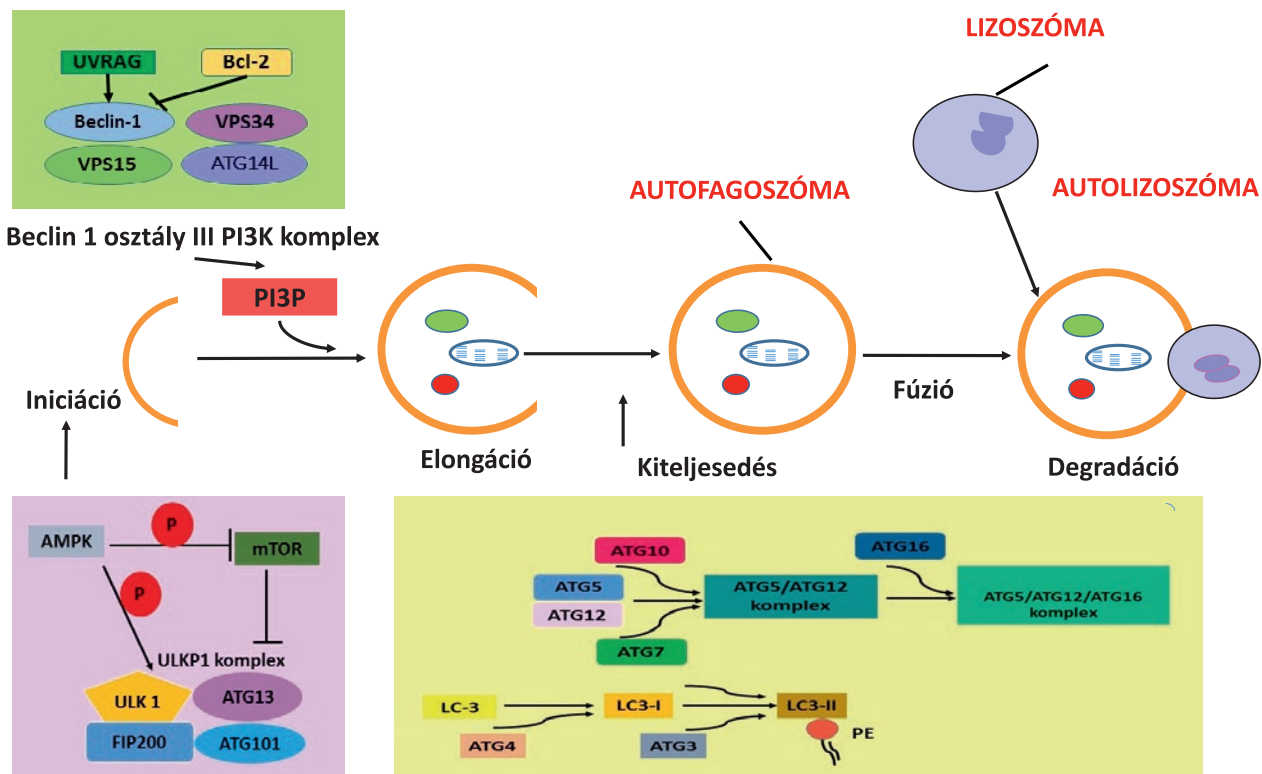
Az autofágia lépései vázlatosan. Készült Guo Y. és mtsai. (2019) (3)-as irodalmi hivatkozás alapján

tolerancia fenntartásában tehát egy fontos élettani folyamat, míg a különféle behatásokra indukált autofágia kritikus szerepet játszik a sejtelhalásban, a gyulladásban, antigénprezentációban, a kórokozók eliminálásában. Azt, hogy az autofágiás folyamat melyik szerepet játssza, kifejezetten függ a különböző sejt- vagy betegségtípusoktól, illetve egy adott exogén ingertől (1).

A lebontandó vagy újrahasznosítható sejtorganelumok az autofágiás folyamatok során három különféle útvonalon jutnak a lizoszómaiba, mely alapján három fő típusát különböztetjük meg az autofágiának: makroautofágia, mikroautofágia és chaperon-mediált autofágia. A makroautofágia a leggyakoribb forma, amely magában foglalja a citoszolikus dupla membrános vezikulák kialakulásának a folyamatát. A mikroautofágia a citoplazmát elkülöníti a lizoszomális membrán invaginációjával vagy szeptációjával. A chaperon mediált autofágia pedig egy másodla-

gos válasz az éhezésre, szemben a másik két folyamattal, amely célzott fehérjék direkt transzlokációját foglalja magában egy konszenzus peptid szekvenssel a lizoszomális membránon keresztül, specifikus chaperon komplexek által (3). A lebontandó organelum alapján is beszélhetünk több formáról, például nukleofágia, ami a sejtmag autofágiát, vagy mitofágia, ami a mitokondrium autofágiát jelenti (1).

Az autofágia a következő fő lépésekből áll: a lebontandó sejtorganelumok elkülönítése, transzportja a lizoszómákhoz, a degradáció vagy lebontás folyamata, valamint a degradált termékek felhasználása (1. ábra) (3). Ennek során citoszolikus kettős-membrán vezikulák alakulnak ki, amelyeket autofagoszómáknak neveznek. Az autofagoszómák lizoszómával való fúziója belső vezikula kialakulását eredményezi (ún. „autofágiás test”), amelyben a működés-képtelen „sejttörmelékek” lebontása megy végbe (4).



2. ábra

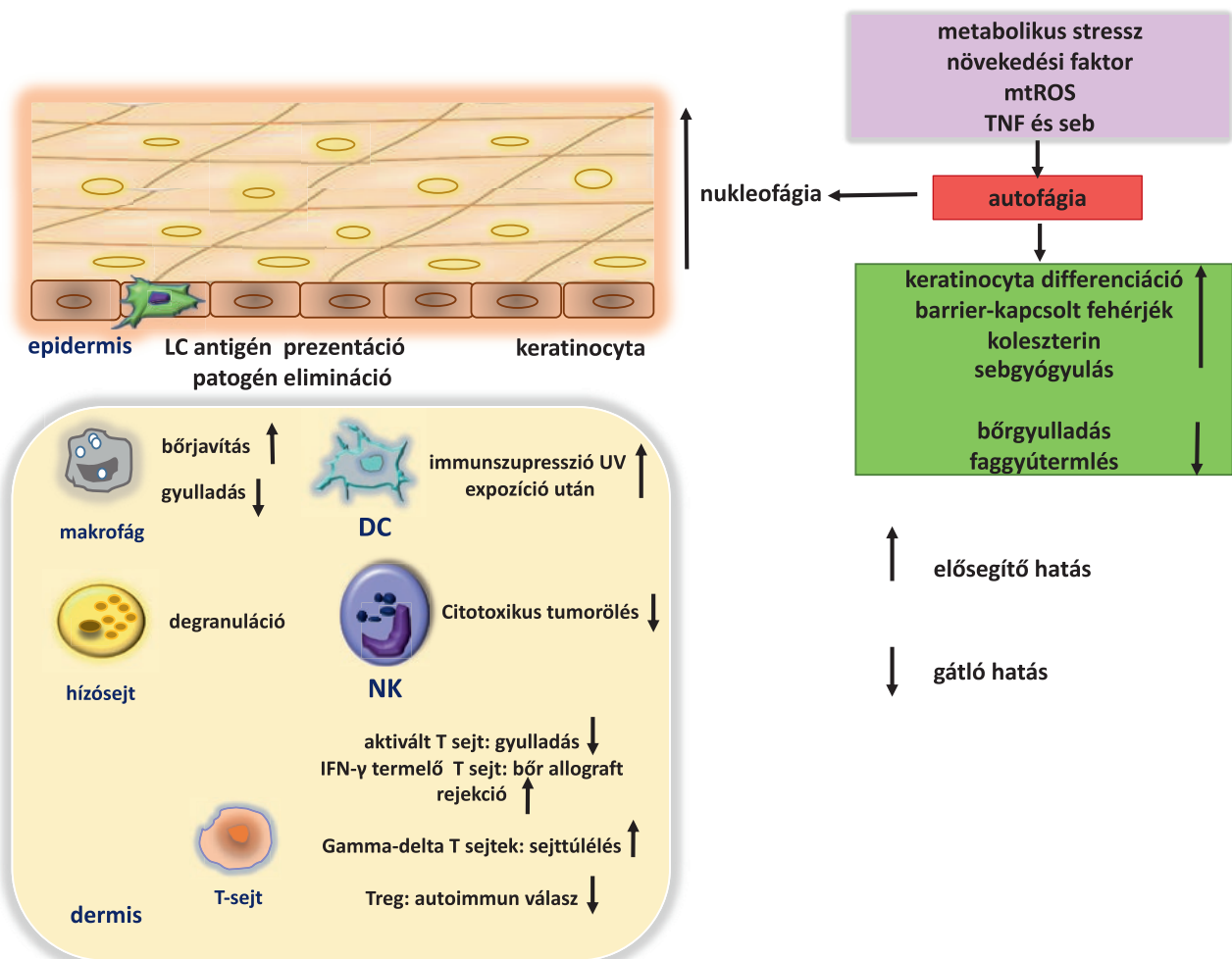
Az autofágia lépései részletesen. Készült Liu C. és mtsai. (2021) (1)-es irodalmi hivatkozás alapján

Az autofágia nemcsak eliminálja az intracelluláris nem-funkcionáló fehérjemolekulákat valamint a károsodott, de már nem funkcióképes organellumokat és mikroorganizmusokat, de adaptív válasz is egyben biztosítva ezzel a tápanyagokat és energiát a sejteknek stresszhatás alatt (5, 6, 7, 8, 9). Az autofágia tehát fontos szerepet játszik különböző kórképek pathogenezisében, mint pl. myopathia, neuronális degeneráció, mikrobiális fertőzések, daganatok kialakulási folyamataiban valamint az öregedésben egyaránt (10, 11, 12).

Az autofágia folyamatában és szabályozásában számos fehérjemolekula vesz részt, amelyet a 2. ábra szemléltet. A folyamatot első lépésként a pre-iniciációs komplex képződése indítja be, amelyet az autofagoszóma megnyúlása és kiteljesedése követ és az autolizoszóma keletkezésével zárul, amelyben a végső lebontás zajlik. A preiniciációs komplex különböző fehérjékből áll (ULK1, FIP200, ATG13 és ATG101). Az mTORC1 általában elnyomja, míg az AMPK elősegíti a komplex kialakulását a kialakult stressz körülmények között, például tápanyaghiány, hipoxia, testmozgás, daganat, ROS, fertőzés és kemoterápia

hatásokra. Ezután aktiválódik a Beclin 1-ből, VPS34-ből, VPS15-ből és ATG14L-ből álló Beclin 1 Class III PI3K komplex, mely PI3P-t termel, ami tovább toborozza a „downstream” ATG fehérjéket és szabályozza az autofagoszóma képződését. Az UVRAG elősegíti, míg a Bcl2 család fehérjei gátolják ezt a lépést. Az autofagoszóma megnyúlása és kiteljesedése során az ATG12 fehérje először konjugálódik az ATG5-höz ATG7 és ATG10 enzimek jelenlétében, majd az ATG5-ATG12 konjugátumok komplexet képeznek az ATG16L1-gyel. Ezután az LC3-at hatítja az ATG4 proteáz az LC3-I forma előállításához. Az ATG7 és ATG3 enzimek segítségével az LC3-I a celluláris PE-lipidhez konjugálódik, így képződik membránhoz kapcsolódó LC3-PE (LC3-II)1, amely beágyazódik az érett autofagoszóma belső és külső felületébe. Végül az LC3-II-t tartalmazó érett autofagoszóma egyesül a lizoszómával, autolizoszómát képezve abból a célból, hogy lebontó vagy újrahasznosító tevékenységeket hajtson végre (1).

AMPK: AMP aktivált protein kináz, ATG: autophagy related gene 13, FIP200: FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa, LC3: microtubule associated protein



3. ábra

Az autofágia szerepe a bőrbarrierben és a bőrsejtekben. Részletesen a szövegben.

Készült Liu C. és mtsai. (2021) (1)-es irodalmi hivatkozás alapján

1 light chain 3, mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1, PI3K: foszfatidilinozitol 3 kináz, PI3P: foszfatidilinozitol 3 foszfát, ROS: reactive oxygen species, ULK1: Unc-51 like kinase-1, UVRAG: UV radiation resistance- associated gene, VPS: vacuole protein sorting

Az autofágia szerepe a bőrbarrierben és a bőrsejtekben

A keratinociták differenciálódását konstitutívan egy aktív nukleofágiás folyamat kíséri, amellyel a differenciálódó keratinociták elvesztik sejtmagjukat. A metabolikus stressz, a növekedési faktor, a mitokondriális reaktív oxigén gyökök (ROS), a tumor nekrozis faktor (TNF) és a seb stimulációja alatt az autofágia elősegíti a keratinociták differenciálódását, a barrier funkcióhoz kapcsolt fehérjék expresszióját, koleszterin szintézist, és sebgyógyulást, valamint gátolja a bőrgyulladást és a faggyútermelést. Emellett az autofágia elősegíti az antigénprezentációt és a patogén eliminációt az epidermális Langerhans sejtben (LC). A dermisben a dendriticus sejt (DC) autofágia elősegíti az immunosuppressziót UV expozíció után, a hízósejt autofágia elősegíti a degranulációt, a natural killer (NK) sejt autofágia gátolja a citotoxikus tumor pusztulást, a makrofág autofágia pedig elősegíti a bőr helyreállítását és gátolja a

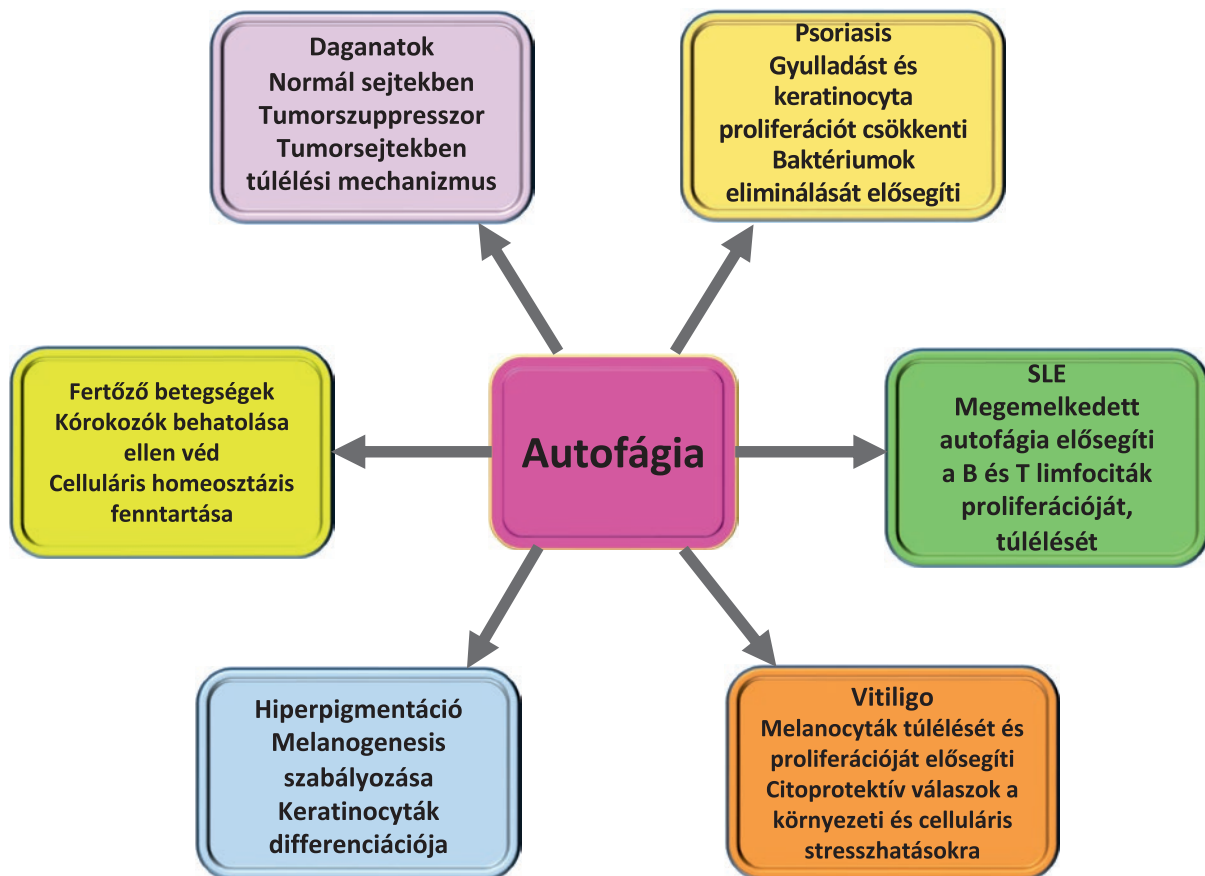
gyulladást. Különböző szerepet játszik a különböző T-sejtekben. Gátolja a gyulladást az aktivált T-sejtekben, elősegíti a bőr allograft kilökődést interferon gammát (IFN- γ) termelő T-sejtekben, elősegíti a sejtek túlélését $\gamma\delta$ T-sejtekben, és ezáltal gátolja az autoimmun választ a regulatorikus T (Treg) sejtekben (3. ábra) (1).

Az autofágia szerepe bőrbetegségekben

A bőr tápanyagban szegény, ezért a korlátozott erőforrások újrahasznosítását igényli az autofágia mechanizmusán keresztül a homeosztázis fenntartásához a sejtekben és szövetekben. Ezért az autofágia diszregulációját bőrbetegségekkel hozták összefüggésbe és ezért az autofágia folyamatában résztvevő molekulákon, mint lehetséges terápiás célpontokon, folynak vizsgálatok (4. ábra) (1).

Az autofágia gyulladással bőrbetegségekben: psoriasisban és atópiás dermatitisben

A diszfunkcionális autofágia számos különféle betegséghez kapcsolódik, beleértve a pikkelysömört és atópiás dermatitist (AD). A gyulladással citokinek befolyásolják a keratinociták autofágia folyamatait. A pikkelysömörös és atópiás dermatitises betegek bőre a lizoszómális cat-



4. ábra

Az autofágia fontos szerepei az egyes bőrbetegségekben. Részletesen a szövegben.
Készült Yu T. és mtsai. (2015) (2)-es irodalmi hivatkozás alapján

hepsinek fokozatosan csökkenő expresszióját mutatja. Az autofágia feltehetően részben részt vesz a gyulladáshoz vezető folyamatok kialakulásában, másrészt pedig az autofágia stimulálása lehet gyulladáshoz vezető folyamatok kezelésének lehetősége is (13).

Egy közelmúltban végzett tanulmány az ATG16L1 gén több egynukleotidos polimorfizmusát kapcsolta össze a pikkelysömör kialakulásával való hajlamossággal. Az autofágia hibás mechanizmusa gyulladáshoz és keratinocita proliferációhoz is vezethet, ami a pikkelysömör két kóros jellemzője. Ezenkívül, az ATG16L1 géntermék fontos szerepet játszik a bakteriális infekciók kezelésében és az antigénprezentációban az autofágia által közvetített folyamatokon keresztül. Itt érdemes megemlíteni a pikkelysömör bakteriális fertőzést követő kiváltását vagy súlyosbodását. Az autofágia gátlása és a szabályozatlan veleszületett immunválasz között összefüggést véltek felfedezni pikkelysömör esetében is. Ezt az elképzelést alátámasztja az a tény, hogy a pikkelysömör kezelésében, számos elsővonalszer, például a D-vitamin-analógok, a retinoidok és az ultraibolya B terápia autofágiát válthat ki, bár ezen gyógyszerek alkalmazása az autofágia aktiválásától függetlenül is klinikai előnyökkel járhat (14).

Számos *in vitro* vizsgálat veti fel az autofágia patogenetikai és ebből következően potenciális terápiás lehetőségét pikkelysömörben. *Datura metel L.* (*D. metel L.*) (mételmaszlag) hagyományos kínai gyógyszer, amelyet psoriasis kezelésére is használnak. *Wei és munkatársai* kimutatták, hogy a *D. metel L.* egyik hatóanyaga, a *daturaturin A* lehet, valószínűleg csökkenti a gyulladást azáltal, hogy autofágiát idéző PI3K-Akt-mTOR jelátviteli úton keresztül keratinocita kultúrában, ami a szerzők szerint részben megmagyarázza a *D. metel L.* psoriasisban észlelt kedvező hatását (15). Egy másik vizsgálatban a kis molekulájú természetes cisz-khellaktonról mutatták ki, hogy specifikusan gátolta a makrofágok által közvetített gyulladást az autofágia elősegítésével, és ezáltal javítva az imikimod által kiváltott psoriasist egerekben (16).

A TNF- α ami psoriasisban patogenetikai jelentőségű, AD-ben is fontos citokin, az autofágia aktiválódását segítette a korai fázisban, de gátolta az autofágia fluxust hosszú távú expozíciónál elsődleges humán keratinocita tenyésztésben (17). Továbbá megállapították azt is, hogy az autofágiás folyamatokhoz kapcsolódó fehérjék, úgy mint az ATG7, ATG5, LC3B és p62 expressziós szintjei emelkedtek az AD-s betegek hámsejtjeiben. Korábbi tanulmányokkal összhangban ez a növekedés kompenzációs mechanizmus lehet a gyulladáshoz vezető folyamat gátlására atópiás dermatitisben. Korábbi bizonyítékok leírták azt is, hogy az autofágia aktiválása nem csak az intracelluláris kórokozók eliminálását segíti a makrofágokban, hogy fenntartsák a homeosztázist, de korlátozza az inflammaszómák képességeit, hogy csökkentsék a gyulladáshoz vezető jeleket az immunsejtjeiben (18).

Az autofágia fokozása új irány lehet a bőrbarrier funkció javítására és így az atópiás ekcéma kezelésére is. Számos vizsgálat történt a bőrbarrierben betöltött szerepéről. Egyik az interleukin-37, gyulladáscsökkentő citokin,

enyhítette az allergiás gyulladást AD-ben az AMPK/mTOR szignál általi autofágia upregulálásával (19). Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban kimutatták azt is, hogy egy autofágiát fokozó újonnan szintetizált peptid hidratáló krém alkalmazva javította az enyhe-közepes AD-t (20). AD-s betegeket gyakran kísérik krónikus vagy visszatérő *Staphylococcus aureus* fertőzések (21). Egy tanulmány szerint a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) az autofágia folyamatát befolyásolta túléléséhez a keratinocitákban az inflammaszómák autofágia-dependens degradációjának elősegítésével (22). Ez a tanulmány egy új mechanizmust tár fel az antibiotikum-rezisztens törzsek immunrendszer kikerülésének hátterében és szintén rávilágít az autofágia szerepére, mint lehetséges terápiás célpontra a terápiarezisztens AD-s betegeknek.

Autofágia pigmentációs rendellenességekben: hiperpigmentációban és vitiligóban

A hiperpigmentáció és a hipopigmentáció a bőr pigmentációs betegségeinek két megnyilvánulása. A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy az autofágia szerepet játszik a bőr pigmentációs betegségeinek kialakulásában. A melanin termelés és raktározás a melanoszómában történik, mely lizoszómához kapcsolódó organelum. A melanoszómák és az autofagoszómák funkciói keresztezik egymást, és a vezikulum transzport útja mind az autofagoszóma, mind a melanoszóma képződését közvetíti, amelyek különböző szabályozó fehérje komplexeket foglalhatnak magukban. Nemrégiben kimutatták azt, hogy az autofagoszóma képződésének számos, autofágiával kapcsolatos szabályozója részt vesz a melanoszóma kialakulásában és érésében, valamint szabályozza a melanogenezist, a melanoszómák az autofágián keresztül lebontódhatnak a melanocitákban (23).

Az autofágia pontos szerepe a vitiligo patogenezisében még tisztázatlan. Egy tanulmány (24) az autofágia fokozott aktivitását igazolta vitiligos betegek nem léziós bőrének melanocitáiban és fibroblasztjaiban, továbbá feltárta az autofágia védő szerepét a melanocytákban az anyagcserét érintő stressz vonatkozásában.

Egy koreai kohorsz vizsgálat lehetséges összefüggésre utal autofágiával asszociált UVRAG gén 2 polimorfizmusai (rs1458836, rs7933235) és nem szegmentális vitiligo között (25). *Murase és társai* bizonyították, hogy az autofágia központi szerepet játszik a bőrszín meghatározásában a melanoszóma degradációjának modulálásával keratinocitákban, és ez hozzájárulhat a vitiligo patológiájához is (26).

Összességében megfogalmazva, az autofágia nemcsak a melanocita védelemben játszik fontos szerepet, hanem a vitiligo patogenezisében is részt vesz. Tovább érdemes vizsgálni azt, hogy a védő autofágia vagy az autofágiás sejthalál dominál-e a vitiligo melanocytáiban (27). Tehát, az autofágia folyamata és jelentősége, annak mértékétől függően, lehet hasznos vagy káros egy adott fiziológiás vagy patológiás folyamatban, az adott kondícióknak megfelelően.

Autofágia szisztémás lupus erythematosus-ban (SLE)

Kimutatták, hogy az autofágia fokozódik az SLE-s betegek B- és T-limfocitáiban. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegeknél genetikai eltéréseket találtak az ATG5-ben (amely részt vesz a környezeti stressz, például az ultraibolya fényvel szembeni veleszületett immunitásban). Az autofágia aktivátorok, amelyek között számos gyógyszerkészítmény is szerepel, úgy mint az amiodaron, a karbamazepin, a klórpromazin, a klonidin, a lítium, a minociklin, a valproinsav és a verapamil alkalmazása összefüggésbe hozható a gyógyszerek által kiváltott lupusszal. A chloroquin és hidroxichloroquin jól ismert hatóanyagok az LE csoport kezelésében. Hatásmechanizmusukhoz az autofágiát gátló tulajdonságuk is hozzájárul (14).

Autofágia bőrdaganatokban: melanómában, keratinocyta eredetű daganatokban

Normál sejtekben az autofágia tumorszuppresszorként is működhet, ám a kialakult daganatok esetében túlélési mechanizmusként szolgál. A laphámsejtes karcinóma és a melanoma emelkedett szintű autofágiát mutatott, az intenzívebb autofágiás aktivitás a tumor agresszivitásával összefüggésbe hozható. Egy tanulmány szerint az autofágia chloroquin általi gátlása fokozhatja a flavonoid luteolin által kiváltott sejthalált metasztatikus laphámsejtes karcinóma sejtekben. (28). Ez alátámasztja azt a nézetet, hogy az autofágia „upregulációja”, azaz fokozott aktivitása citoprotektív mechanizmusként szolgál laphámsejtes karcinómában. Ezt a nézetet igazolja, hogy az intenzívebb autofágiát mutató melanómák nagyobb valószínűséggel ellenállhattak a kemoterápiás kezeléseknek. Ugyanakkor a fentebb leírt tény támogatja azt az elképzelést is, hogy az autofágia potenciális terápiás célpontként jön számításba melanóma és egyéb típusú bőrdaganatoknál (14).

A melanoma patogenezisével kapcsolatos bővülő ismereteknek köszönhetően a betegség prognózisa és a betegek túlélési lehetősége sokat fejlődött. A kemoterápiára és az immunterápiára adott válaszok azonban még mindig nem kielégítőek, ezért új terápiás stratégiák kidolgozására továbbra is szükség van a melanoma különféle formáinak a kezelésében.

Érdeemes megemlíteni azt, hogy az autofágiának kettős szerepe van a melanoma tumorigenezise során (29). Míg az autofágia aktivitásának csökkenése elősegíti a melanoma kialakulását az onkogén által kiváltott tumorigenezis és a DNS-károsodás illetve annak töredezése és a töredékek felhalmozódása révén, az autofágia fokozott szintje fenntartja a melanomasejtek életképességét és hozzájárul a gyógyszerrezisztencia kialakulásához. Nyilvánvalóan tűnik az a tény, hogy az autofágiás folyamatok szabályozásának pontos megértése a melanoma patogenezisének közelebbi meghatározásához és az új kezelési lehetőségek felé történő előrehaladáshoz vezethet. A melanoma kezelésére szolgáló jelenlegi terápiák mellett az autofágia manipulációja javíthatja a betegek állapotát és a végeredmény kimenetelét. Az autofágiát moduláló gyógyszerek és

nanorészecskék önmagukban vagy a jelenlegi terápiákkal kombinálva biztató lehetőségeket nyújthatnak a melanoma valamint a melanoma-okozta áttétek kezelésében (30).

Két tanulmány tárta fel az autofágia tumorelleses szerepét és annak jelentőségét melanómában a tumorelleses immunitás fokozásával (1). Az egyik tanulmány kimutatta, hogy a szunitinib, egy többcéltű receptor tirozin kináz gátló, képes szabályozni a programmed-death ligand 1 (PD-L1) expressziót fehérje szinten úgy, hogy elősegíti a PD-L1 kötődését a p62-höz és azt követően a p62 mediált autofág degradációt, ezáltal daganatellenes hatást mutat melanómában, szinergikus a citotoxikus T limfocita antigén 4 (CTLA-4) monoklonális ellenanyaggal (31). A másik tanulmányban a ganodersav DM-et vizsgálták, ami a ganoderma (pecsétviaszgomba) kivonata, amely bizonyítottan citotoxicitást okoz néhány más típusú daganatban. A ganodersav DM megnövelte a major histocompatibility complex-II (MHC-II) antigén bemutatást és ezt követően a CD4+ T-sejteknek a tumorsejtek felismerését melanómában, s ily módon az autofágia blokkolása csökkentette a CD4+ T-sejtek által adott válaszokat (32).

Kimutatták azt is, hogy az különböző melanoma-ellenes terápiák az autofágiás folyamatokat stimulálják, amelyek főképp citoprotektív hatások megjelenésében figyelhetők meg (33). Ez arra utal, hogy az autofágia folyamataiba történő terápiás beavatkozások javíthatják a gyógyszerkészítmények terápiás hatását. Például az interleukin-2 (IL-2) terápia masszív autofágia aktivációt indukál, ami a lizoszomotróp chloroquin gyógyszerrel gátolva javította a terápiás eredményt. Az mTORC1 inhibitor temsirolimusz indukálta a sejtek és szövetek túlélést elősegítő autofágiát. A temsirolimusz és a chloroquin-kezelés kombinációja szignifikánsan növelte a terápiás választ (34). Továbbá, vad típusú BRAF-ot hordozó betegeknél a daganatellenes kezelés javulhat, egy autofágia folyamatot blokkoló készítménnyel kombinálva. A BRAFV600E mutáns hordozó melanómás betegeknél az autofágia-blokkolók csak BRAFV600E gátlóval kombinálva lesznek hatásosak (35). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az autofágiát gátló terápiák hatékonyak voltak a rosszindulatú melanoma kezelésében azáltal, hogy a tumorsejtek egy fontos energiaforrástól esnek el.

Az autofágiával kapcsolatos gének szerepe a metasztatikus bőr melanoma lefolyásának előrejelzésében még mindig nagyrészt ismeretlen. Azonosítottak egy 2-gén jelet, amely a metasztatikus bőr melanoma eseteket nagy és kis kockázatú csoportokra rétegezte és így a 2-ARG gén jele új prognosztikai indikátort mutatott a metasztatikus bőr melanoma prognózisának előrejelzésére, amely fontos eszközként szolgált a bőr melanoma klinikai kezelésében (36).

Autofágia fertőző bőrbetegségeken

A patogén mikobaktériumok felborítják a veleszületett immunmechanizmus folyamatait, és módosíthatják a bőrbetegséget okozó sejtek aktivitását. A bőr mikobakteriális fertőzése különböző klinikai megnyilvánulásokat mutat, és megbélyegzéssel, deformitással valamint rokkant-

sággal jár. Az emberi bőrben előforduló mikobakteriális fertőzésekkel kapcsolatos immunpatogén mechanizmusok megértése ugyancsak kulcsfontosságú lehet az új terápiás stratégiák célpontjainak azonosításához. A leprás betegek aktív/reaktív epizódjai és relapsusai, a rezisztens mikobaktérium törzsek megjelenése, valamint a mikobakteriális bőrfertőzés kezelésére szolgáló hatékony gyógyszerek hiánya megemelte az érdeklődést a mikobaktériumok elleni új terápiák kidolgozása iránt, amelyek hatásmechanizmusa az autofágia aktiválásához kapcsolódik (37). Az autofágia fiziológias, farmakológiai vagy immunológiai úton történő indukálása megszüntetheti az intracelluláris *Mycobacterium tuberculosis*-t, amely az autofágia immunológiai szerepének egyik első példája. Fiziológias körülmények között az *M. tuberculosis* a fagolizozóma biogenezisének gátlása révén fennmarad a makrofágok „memóriájában”. Az autofágia indukálása legyőzi a mikobakteriális fagoszóma érési blokkot, és a tuberkulózis bacillusokat a degradatív kompartmentekbe juttatja, ahol eliminálódnak (38).

Összefoglalás

Az autofágia tehát egy olyan létfontosságú intracelluláris degradációs folyamat, amely során a citoplazmatikus anyagok kettős membrán vezikulákba kötődnek, majd a lizozómákkal való fúzió során pedig lebomlanak. Fiziológias körülmények között a bazális autofágia szükségszerű a sejtek és szövetek homeosztázisának fenntartásához, a diszfunkcionális vagy sérült sejtorganelumok és fehérjék sejtől történő eltakarítása végett, amely a homeosztázis fenntartásának alapvető eleme. Mivel ez az „eltakarító mechanizmus” számos folyamatban, például apoptózisban, gyulladásban, antigénprezentációban is szerepet játszik, így számos kórképpel, köztük anyagcsere-állapotokkal, diabétesszel, neurodegeneratív betegségekkel, daganatos megbetegedésekkel és fertőző betegségekkel is összefüggésbe hozható (2).

A bőr az első védelmi vonal a különféle környezeti sérelmekkel szemben, az autofágiát az ilyen környezeti rendellenességekkel szembeni endogén védekezési mechanizmusok egy formájaként tartják számon. Az autofágiát összefüggésbe hozták a keratinociták differenciálódásával és a melanociták túlélésével, valamint különféle bőrbetegségek, köztük a szisztémás lupus erythematosus, a szisztémás szklerózis, a pikkelysömör, a vitiligo, a fertőző bőrbetegségek és a rák patogenezisével. Az autofágia széles körű klinikai vonatkozásai miatt a gyógyszerkutatás fő célpontjává vált. Az elmúlt évtizedben az autofágiával kapcsolatos kutatások jelentős mértékben kiterjedtebbé váltak, ennek ellenére a bőrgyógyászati szakirodalom kevésbé tűnik beavatottnak ezen a területen. Az autofágia valószínűleg megváltoztatja a bőrgyógyászati betegségekről és gyógyszerekről alkotott elképzelésünket. ezért az autofágiával kapcsolatos alapismeretek klinikai vonatkozásban is fontosak a gyakorló orvosok tevékenysége szempontjából is (14).

Az autofágia szükséges a bőr normál homeosztázisához, és a rendezetlen autofágiás szabályozások és szig-

náltranszdukciós mechanizmusok számos bőrbetegségben szerepet játszanak. Az autofágia számos jól jellemzett biomarkerét kísérletileg használják az autofágiás aktivitás mennyiségi meghatározására, vagy klinikailag az autofágia és a betegség progressziójának feltérképezésére. Ezek közé tartozik az endogén LC3, egy központi autofágiát szabályozó fehérje intenzitásának mérése és az LC3 fluxus mérése kettős fluoreszcens riportterrel (39) (40). A sequestosome-1/p62 (SQSTM1/p62) degradációja az autofágia során alternatív biomarkerként javasolt, amely lehetővé teszi az autofágia pontosabb kísérleti és klinikai elemzését (41). Az egyes, autofágiához kapcsolt fehérjék komplex szabályozása és számos szignáltranszdukciós útvonalban való részvételük azonban azt jelenti, hogy több fehérjét együtt kell elemezni, lehetőleg egy idő alatt, hogy pontosan értelmezzük az autofágiás aktivitás változásait. Az autofágiás fehérjék genetikai módosítása felhasználható az egészséghez és a betegségekhez hozzájáruló alapvető autofágiás mechanizmusok pontosabb megértéséhez, míg az autofágia szabályozó fehérjék kis molekulájú inhibitorait, a lizozomális inhibitorokat vagy a citotoxikus autofágia aktivátorait olyan bőrbetegségek lehetséges kezelési módjaiként tarták fel, ahol az autofágia működése sérült (39).

Összességében elmondható tehát, hogy az autofágia széles körben tanulmányozott folyamat számos bőrbetegségben. Új ismeretek feltárása ezen a területen lehetővé teszi a diagnosztikus markerek és terápiás célpontok bővítését, így a betegségek kezelésének eredményességét is jelentős mértékben megnövelheti.

IRODALOM

1. Liu C, Gu L, Ding J, Meng Q, és mtsai.: Autophagy in skin barrier and immune-related skin diseases. *J Dermatol.* (2021) 48(12), 1827-1837.
2. Yu T, Zuber J, Li J: Targeting autophagy in skin diseases. *J Mol Med (Berl).* (2015) 93(1), 31-38.
3. Guo Y, Zhang X, Wu T, és mtsai.: Autophagy in Skin Diseases. *Dermatology.* (2019) 235(5), 380-389.
4. Mizushima N: Autophagy: process and function. *Genes Dev.* (2007) 21(22), 2861-2873.
5. Meyer G, Czompa A, Reboul C, és mtsai.: The cellular autophagy markers Beclin-1 and LC3B-II are increased during reperfusion in fibrillated mouse hearts. *Curr Pharm Des.* (2013) 19(39), 6912-6918.
6. Gyongyosi A, Szoke K, Fenyvesi F, és mtsai.: Inhibited autophagy may contribute to heme toxicity in cardiomyoblast cells. *Biochem Biophys Res Commun.* (2019) 511(4), 732-738.
7. Zilinyi R, Czompa A, Czeglédi A, és mtsai.: The Cardioprotective Effect of Metformin in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Role of Autophagy. *Molecules.* (2018) 23(5).
8. Petrovski G, Das S, Juhasz B, és mtsai.: Cardioprotection by endoplasmic reticulum stress-induced autophagy. *Antioxid Redox Signal.* (2011) 14(11), 2191-2200.
9. Lekli I, Ray D, Mukherjee S, és mtsai.: Co-ordinated autophagy with resveratrol and gamma-tocotrienol confers synergetic cardioprotection. *J Cell Mol Med.* (2010) 14(10), 2506-2518.
10. Tanida I: Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy. *Antioxid Redox Signal.* (2011) 14(11), 2201-2214.
11. Gyongyosi A, Zilinyi R, Czeglédi A, és mtsai.: The Role of Autophagy and Death Pathways in Dose-dependent Isoproterenol-induced Cardiotoxicity. *Curr Pharm Des.* (2019) 25(19), 2192-2198.

12. *Lekli I, Haines DD, Balla G, és mtsai.*: Autophagy: an adaptive physiological countermeasure to cellular senescence and ischaemia/reperfusion-associated cardiac arrhythmias. *J Cell Mol Med.* (2017) *21(6)*, 1058-1072.
13. *Hailfinger S, Schulze-Osthoff K.*: Impaired Autophagy in Psoriasis and Atopic Dermatitis: A New Therapeutic Target? *J Invest Dermatol.* (2021) *141(12)*, 2775-2777.
14. *Nagar R.*: Autophagy: A brief overview in perspective of dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2017) *83(3)*, 290-297.
15. *Wei Z, Li T, Sun Y, és mtsai.*: Daturaturin A, a withanolide in *Datura metel* L., induces HaCaT autophagy through the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway. *Phytother Res.* (2021) *35(3)*, 1546-1558.
16. *Feng L, Song P, Xu F, és mtsai.*: cis-Khellactone Inhibited the Proinflammatory Macrophages via Promoting Autophagy to Ameliorate Imiquimod-Induced Psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(9)*, 1946-1956.
17. *Klapan K, Frangez Z, Markov N, és mtsai.*: Evidence for Lysosomal Dysfunction within the Epidermis in Psoriasis and Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2021) *141(12)*, 2838-2848.
18. *Byrne BG, Dubuisson JF, Joshi AD, és mtsai.*: Inflammasome components coordinate autophagy and pyroptosis as macrophage responses to infection. *mBio.* (2013) *4(1)*, e00620-12.
19. *Hou T, Sun X, Zhu J, és mtsai.*: IL-37 Ameliorating Allergic Inflammation in Atopic Dermatitis Through Regulating Microbiota and AMPK-mTOR Signaling Pathway-Modulated Autophagy Mechanism. *Front Immunol.* (2020) *11*, 752.
20. *Kwon SH, Lim CJ, Jung J, és mtsai.*: The effect of autophagy-enhancing peptide in moisturizer on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* (2019) *30(6)*, 558-564.
21. *Boguniewicz M, Leung DY.*: Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* (2011) *242(1)*, 233-246.
22. *Soong G, Paulino F, Wachtel S, és mtsai.*: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* adaptation to human keratinocytes. *mBio.* (2015) *6(2)*
23. *Zhu W, Zhao Z, Cheng B.*: The role of autophagy in skin pigmentation. *Eur J Dermatol.* (2020) *30(6)*, 655-662.
24. *Bastonini E, Kovacs D, Raffa S, és mtsai.*: A protective role for autophagy in vitiligo. *Cell Death Dis.* (2021) *12(4)*, 318.
25. *Jeong TJ, Shin MK, Uhm YK, és mtsai.*: Association of UVRAG polymorphisms with susceptibility to non-segmental vitiligo in a Korean sample. *Exp Dermatol.* (2010) *19(8)*, 323-325.
26. *Murase D, Hachiya A, Takano K, és mtsai.*: Autophagy has a significant role in determining skin color by regulating melanosome degradation in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2013) *133(10)*, 2416-2424.
27. *Wu X, Yang Y, Xiang L, és mtsai.*: The fate of melanocyte: Mechanisms of cell death in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2021) *34(2)*, 256-267.
28. *Verschooten L, Barrette K, Van Kelst S, és mtsai.*: Autophagy inhibitor chloroquine enhanced the cell death inducing effect of the flavonoid luteolin in metastatic squamous cell carcinoma cells. *PLoS One.* (2012) *7(10)*, e48264.
29. *Hartman ML.*: Non-Apoptotic Cell Death Signaling Pathways in Melanoma. *Int J Mol Sci.* (2020) *21(8)*.
30. *Rahmati M, Ebrahim S, Hashemi S, és mtsai.*: New insights on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of melanoma. *Mol Biol Rep.* (2020) *47(11)*, 9021-9032.
31. *Li H, Kuang X, Liang L, és mtsai.*: The Beneficial Role of Sunitinib in Tumor Immune Surveillance by Regulating Tumor PD-L1. *Adv Sci (Weinh).* (2021) *8(2)*, 2001596.
32. *Hossain A, Radwan FF, Doonan BP, és mtsai.*: A possible cross-talk between autophagy and apoptosis in generating an immune response in melanoma. *Apoptosis.* (2012) *17(10)*, 1066-1078.
33. *Maes H, Rubio N, Garg AD, és mtsai.*: Autophagy: shaping the tumor microenvironment and therapeutic response. *Trends Mol Med.* (2013) *19(7)*, 428-446.
34. *Xie X, White EP, Mehnert JM.*: Coordinate autophagy and mTOR pathway inhibition enhances cell death in melanoma. *PLoS One.* (2013) *8(1)*, e55096.
35. *Maes H, Agostinis P.*: Autophagy and mitophagy interplay in melanoma progression. *Mitochondrion.* (2014) *19*, 58-68.
36. *Chen CJ, Kajita H, Aramaki-Hattori N, és mtsai.*: Screening of Autophagy-Related Prognostic Genes in Metastatic Skin Melanoma. *Dis Markers.* (2022) *(8)*, 556-593.
37. *Bittencourt TL, da Silva Prata RB, de Andrade Silva BJ, és mtsai.*: Autophagy as a Target for Drug Development Of Skin Infection Caused by Mycobacteria. *Front Immunol.* (2021) *(12)*, 674241.
38. *Vergne I, Singh S, Roberts E, és mtsai.*: Autophagy in immune defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Autophagy.* (2006) *2(3)*, 175-178.
39. *Hill D, Cosgarea I, Reynolds N, és mtsai.*: Research Techniques Made Simple: Analysis of Autophagy in the Skin. *J Invest Dermatol.* (2021) *141(1)*, 5-9.
40. *Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, és mtsai.*: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy.* (2016) *12(1)*, 1-222.
41. *Ellis RA, Horswell S, Ness T, és mtsai.*: Prognostic impact of p62 expression in cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* (2014) *134(5)*, 1476-1478.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.24.



In Memoriam

Velényi Rudolfné, dr. Kardos Edit (1943–2023)

Fájdalmas búcsút veszünk *dr. Kardos Edit* kollégánktól. Búcsúzunk tőle, és ünnepeljük egy gazdag életpálya emlékét, 79 életévét és 48 év odaadó orvosi szolgálatát.

1943. december 26-án született Nagyváradon. Polgári családban nevelkedett. Édesapja Hosszúpályiban háziorkosként dolgozott, mely nagy hatással volt pályaválasztására.

Fiatalságát, egyetemi éveit a család biztonsága, a világra érzékeny egyénisége és ambíciója határozta meg.

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen (DOTE) 1967-ben szerzett diplomát. Ezt követően orvosi tevékenységét mindvégig Debrecenben folytatta. Az egyetem elvégzése után körzeti orvosként, majd a Biogal Gyógyszergyár üzem-orvosaként dolgozott. Bőrgyógyász szakorvosi vizsgáját ez idő alatt szerezte meg. Később a Bőrgyógyászati Klinika Járóbeteg Szakrendelésén dolgozott, majd a Városi Rendelőintézet bőrgyógyász szakorvosa lett, ahonnan 1999-ben ment nyugdíjba. E mellett 1992-től a MÁV Rendelőintézetben is dolgozott. 2015-ben 48 év odaadó orvosi szolgálat után fejezte be tevékenységét.

Elhivatott, tapasztalt és lelkiismeretes orvos volt. Szakmáját, hivatását mindvégig magas színvonalon végezte.

Fontos volt számára orvos kollégáival és az asszisztensekkel való jó kapcsolata, amelyet a munkája során és a rendelőn kívül is ápolt. Örömmel osztotta meg tudását és tapasztalatait, élete végéig elkísérték mély emberi kapcsolatai.

Munkájában betegcentrikus, magánéletében családcentrikus volt. Büszke volt családjára: férjére, gyerekeire, unokájára. Mindvégig példát mutatott számukra. Képzőművész férje és a közös művészbárók által szerves része volt lényének a művészet szeretete.

Minden elemében anya és nagymama volt. Odaadó, önzetlen az utolsó pillanatig gondoskodó.

Washingtonban élő egyetlen unokájával mind személyesen, mind az internet segítségével sok időt töltött. Fontos volt számára a magyarságtudat erősítése, szeretetének átadása, akár Washingtonban, Debrecenben vagy a Balaton felvidéken, Zánka-Hegyestúti otthonában, ezzel segítve unokája fejlődését. 2013–2019 között rendszeresen szelte át az Atlanti Óceánt, hogy része legyen unokája életének.

Emberfeletti és példa értékű volt, ahogy testileg és lelkileg küzdött a 2019-ben kezdődő hosszú betegségével. Prognózisa teljes tudatában, panasz nélkül, sajnálatot soha nem kérve küzdött az utolsó pillanatig. 2023. május 13-án este örök álmra szenderült a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ Hospice-Palliatív Terápiás Osztályán.

*„Küzdöttél, de már nem lehet,
Csend ölel át és szeretet.
Csak az hal meg, kit felednek,
Örökké él, kit igazán szeretnek.”
(Kosztolányi Dezső)*

Bálint Ágnes dr.