

Atópiás dermatitis klinikai alcsoportjai

Clinical subgroups of atopic dermatitis

HAJDU KRISZTINA DR.^{1,2}, SAWHNEY IRINA DR.¹, SZABÓ IMRE LŐRINC DR.¹,
IRINYI BEATRIX DR.^{1,2}, HERÉDI EMESE DR.^{1,2}, ÚR FRANCISKA^{1,2}, REMENYIK ÉVA DR.¹,
SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2}
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék²,

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus gyulladásos bőrbetegség. Bár a betegség klinikailag heterogén megjelenésű kórkép, mégis jelenleg egységes betegségként tekintünk rá. A szerzők célja a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszékének AD betegregiszterében klinikai, laboratóriumi, genetikai jellemzők segítségével alcsoportok meghatározása és összehasonlítása. Az AD kezdeti tüneteinek kialakulásának tekintetében két alcsoportot hoztak létre. A 2 éves kor előtt és a 2 éves kor után jelentkező betegcsoportokat. A 2 éves életkor előtt kialakult AD betegek körében gyakrabban fordult elő filaggrin mutáció, poliszzenzitizáció és asthma bronchiale, mint a késői kezdetű csoportban, valamint a betegség súlyossága is kifejezettebb volt. A betegség alcsoportok pontos meghatározásával lehetőség nyílt specifikus biomarkerek azonosítására és a betegség lefolyásának prognosztizálására.

Kulcsszavak:
atópiás dermatitis – regiszter – filaggrin – alcsoport analízis

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases. Although its clinical appearance is heterogeneous it is still thought to be a single spectrum disorder. The aim of the study was to determine and compare subgroups of AD by collecting clinical, laboratory and genetic data of AD patients from the register of the Dermatology Department of University of Debrecen. Considering the onset of the disorder two subgroups were created; the early-onset group (disease development under 2 years of age) and the late-onset group (disease development above 2 years of age). The occurrence of filaggrin mutation, polysensitization, and bronchial asthma were more common in the early-onset AD group compared to the late-onset group. The symptoms were also more severe in the early-onset group. Defining subgroups of AD could help to identify specific biomarkers and to predict the prognosis of the disease course.

Key words:
atopic dermatitis – register – filaggrin – subgroup analysis

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus, nem fertőző, gyulladásos bőrbetegség. A kórkép gyakorisága az európai gyermeklakosságban 15-25%, a felnőttek között 2-10% (1). A betegség előfordulása bizonyos földrajzi területeken, egyes korosztályokban jelenleg is folyamatosan növekvő tendenciát mutat.

Az AD számos szempontból heterogén betegségnek tekinthető. Ezt a heterogenitást az is okozhatja, hogy multifaktoriális betegség, genetikai, környezeti, immunológiai tényezők, valamint a bőr barrier működésének zavara egyaránt hozzájárulnak a kialakulásához (2). Ezek közül a legismertebb környezeti és életmódbeli faktorok a környezeti

hőmérséklet, a csökkent páratartalom, az UV-sugárzás, a levegő pollenkoncentrációja, a légszennyezés, a csecsemő-kori antibiotikus kúra, melyek erősen befolyásolják a betegséget (3).

A bőr fizikokémiai barrierjének egyik legfontosabb struktúrféhréje a filaggrin (FLG), melynek a bőr fizikokémiai integritásának biztosítása mellett szerepe van a bőr pH-jának fenntartásában, a természetes hidratáló faktor kialakításában, immunszuppresszív és fényvédő hatása is ismert (4). Az AD-s betegek kb. 1/3-ánál mutattak ki FLG génmutációt. A FLG hiány és funkcionális zavar azonban felléphet mutáció hiányában, kópiaszám variációk, vagy szerzett okok,

Levelező szerző: Gáspár Krisztián dr.
e-mail: nurk7@freemail.hu

mint mechanikai károsodás, alacsony páratartalom, és a bőr megváltozott pH-jának, vagy citokin környezetének következtében is (5).

Az AD-re jellemző immunológiai eltérések közül a legismertebb a T helper (Th) sejtek alcsoportjai közötti egyensúly felborulása, a betegek bőrlézióiban akut fázisban Th2 sejtek, krónikus fázisban Th1 és Th2 sejtek figyelhetők meg, és kisebb számban található Th22, Th17 sejtek is (6).

Az AD az esetek 85%-ban már a 2. életkor előtt kialakul (7). Gyakran megfigyelhető familiáris halmozódás (8), illetve egyéb atópiás betegségek, például asthma bronchiale (AB) és/vagy allergiás rhinitis (AR) is társulhatnak az AD-hez (9).

Az AD diagnózisának felállítása a klinikai kép alapján történik. A Hanifin és Rajka által létrehozott AD diagnosztikai kritériumokat az Amerikai Dermatológiai Társaság revideálta, mely alapján az esszenciális tünetek a pruritus, valamint a jellemző morfológiájú, életkor szerinti megjelenésű ekcéma, melyek közül mindkettőnek teljesülnie kell a diagnózis felállításához. Fontos jellemzők közé tartozik a korai kezdet, egyéni és családi atópiás anamnézis, bőrszárazság. Járulékos jellemzők a pityriasis alba faciei, ichtyosis, palmáris hyperlinearitás, keratosis pilaris, periorbitális elváltozások, fehér dermografizmus, lichenifikáció és az exoriáció (10).

A szakirodalomban ma már egyre több AD fenotípust különítenek el. Az AD kialakulásának és a betegség lezajlásának alapján megkülönböztethető az ún. korai típusú AD, mely csecsemőkorban, illetve 2 éves kor előtt alakul ki, valamint a késői típusú AD, amely 2 éves kor után, gyakran tinédzser, illetve felnőttkorban alakul ki. Mindkét típus további alcsoportokra osztható az alapján, hogy a beteg tünetmentessé válik későbbiekben, vagy pedig perzisztál a betegség az egész élet során. A súlyosság alapján az AD lehet enyhe, közép-

súlyos és súlyos bőrtünetekkel járó. A szérumban totál IgE szint és az allergén specifikus IgE jelenléte, vagyis a szenzitizáltság alapján extrinsic és intrinsic AD alcsoportokat különböztet meg a szakirodalom. Előbbinél emelkedett IgE és specifikus IgE, pozitív prick teszt, vagyis szenzitizáció jelenléte, utóbbinál normál IgE szintek specifikus IgE, negatív prick teszt és allergiás szenzitizáció hiánya észlelhetők a betegeknél. A megváltozott bőr barrier és immunmió következtében az AD betegek több mint 90%-ánál kimutatható *Staphylococcus aureus* kolonizáció a bőrön, kb. 2/3-uknál *Malassezia* szenzitizáció áll fenn, valamint mintegy 3%-uknál eczema herpeticum alakulhat ki (11,12). (1. táblázat) A fenotípusok meghatározásán túl, a betegségre jellemző endotípusok is felismerhetők. Ez utóbbiak közt jelenleg a szakirodalom által elfogadott egyetlen osztályozási alapot képező tulajdonság a *FLG* mutáció megléte vagy hiánya (11). További genotípusok, valamint specifikus biomarkerek azonosítása új alcsoportok elkülönítését, a meglévő alcsoportok pontosabb definiálását jelenthetné, melyekkel a későbbiekben a betegség lefolyásának prognosztizálására, valamint alcsoport specifikus terápiák meghatározására nyílna lehetőség.

A betegségekre jellemző biomarkerek olyan specifikus klinikai, vagy laboratóriumi adatok, esetleg vegyületek, vagy metabolitok, melyek segítenek a kórképek jelenlétének igazolásában, illetve jelzik azok súlyossági fokát, a terápiás beavatkozásokra adott válaszok minőségét, sikerességét, sőt gyakran prognosztikai jelentőséggel is bírnak egy-egy betegség esetében.

Az AD esetében jól alkalmazható diagnosztikai biomarker jelenleg nem ismert. A szérumban IgE szint volt az egyik első laboratóriumi paraméter, melyet ilyen szempontból vizsgáltak, hiszen az AD betegek körében gyakran emelkedett a szintje, de vizsgálatok bizonyították, hogy diag-

1. Szenzitizáció alapján	<ul style="list-style-type: none"> • Extrinsic AD • Intrinsic AD
2. Kórokozók jelenléte alapján	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> kolonizáció jelenléte • Eczema herpeticum az anamnézisben • <i>Malassezia</i> szenzitizáció jelenléte
3. A betegség kialakulásának ideje és fennállási ideje alapján	<ul style="list-style-type: none"> • Korai típusú AD, tinédzser/felnőtt korra tünetmentes állapot • Korai típusú AD, felnőtt korban is perzisztáló forma • Korai típusú AD, gyermek-, tinédzserkorban tünetmentes, majd felnőttkorban újra megjelenő forma • Késői típusú AD, enyhe forma • Késői típusú AD, közepsúlyos- súlyos forma • Időskori AD

1. táblázat

A szakirodalomban felvetett AD fenotípusok osztályozási lehetőségei. (rövidítés: AD = atópiás dermatitis)

nosztikai biomarkerként nem alkalmazható. A Th2-mediált gyulladás résztvevőinek, mint a thymus stromal lymphopoetin (TSLP), interleukin (IL)-22, IL-33, egyes kemokinok (CCL17, CCL22, CCL26, CCL27) biomarkerként való alkalmazási lehetősége szintén felmerült, de egyik sem bizonyult eddig elég specifikusnak, valószínűleg azért, mert a teljes betegcsoportban vizsgálták, nem pedig az AD alcsoportokban (13).

A jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy a Debreceni Egyetem (DE) Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék és Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék AD betegregiszterének segítségével alcsoportokat határozzunk meg a betegségen belül, majd összehasonlítsuk a csoportok klinikai, genetikai, laboratóriumi jellemzőit.

Módszerek

Betegek: A DE Bőrgyógyászati Tanszék betegregiszterében található 129 középsúlyos és súlyos AD beteg adatát dolgoztuk fel. A betegség súlyossága a Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) meghatározásával történt (14). A SCORAD az AD kiterjedéséből, valamint 6 tünet (erythema, oedema, excoriatio, lichenificatio, nedvezés/pörkösödés, bőrszárazság) intenzitásából számolható érték, mely a beteg által szubjektíven értékelt elemeket is tartalmaz (viszketés, insomnia). Ezzel szemben az objektív SCORAD (OSCORAD) értékelése során a vizsgáló nem veszi figyelembe a beteg által jelzett szubjektív tüneti értékeléseket. A Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) alapján a 18-35 közötti SCORAD érték mérsékelt (esetünkben középsúlyos), a 35 feletti SCORAD pedig kiterjedt (jelen esetben súlyos) AD-t jelölt. Minden beteg esetében részletes anamnézis felvétel történt, melynek középpontjában az atópiás társbetegségek, illetve a családi atópiás anamnézis állt. A helyi etikai bizottság által engedélyezett vizsgálatokba a bevont személyek részletes tájékoztatás után írásban egyeztek bele. A kísérletek a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően történtek.

Vizsgálati módszerek és statisztika: Minden beteg szérum totál és specifikus IgE szintjének meghatározása ELISA módszerrel (a DE Laboratóriumi Medicina Intézetének protokollja szerint) történt. A szenzitizáció jelenlétének *in vivo* vizsgálatában atopy patch tesztet (APT) (allergEAZE, Reinbek, Németország) és prick tesztet (Lofarma S.p.A, Milano, Olaszország) végeztünk. A két leggyakoribb FLG mutáció (R501X, 2282del4) kimutatásához polimeráz láncreakció amplifikációt végeztünk az UD-GenoMed munkacsoport segítségével a korábban leírt módszerek használatával (15). A statisztikai feldolgozás a GraphPad Prism5 program (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) segítségével történt. Részleges limitáló tényezőnek bizonyult a kis betegszám, és az egyes betegeknek a klinikai/laboratóriumi adatok hiánya. Eredményeinket az életkorra, a betegség kezdeti és fennállási idejére statisztikailag nem tudtuk korrigálni.

Eredmények

Egy korai betegségkezdetű (2 éves életkor előtt kialakuló) AD csoportot (n=70), illetve egy késői életkorban (2 éves életkor után) kialakuló AD csoportot (n=59) hoztunk létre. Mindkét csoportban meghatároztuk a betegek átlag életkorát, a nemi arányt, a betegségük átlagos fennállási idejét és a betegségük kezdetének átlagos idejét (2. táblázat). Szignifikáns különbség volt az átlagéletkorban, a betegség átlagos fennállási idejében, a betegség átlagos kezdetében a 2 csoport között, hiszen a definíció szerint különbözniük kellett a 2 csoportban. A nemek arányát összehasonlítva a késői kezdetű csoportban férfi dominancia volt jellemző. A korai és késői kezdetű AD esetén vizsgált paraméterek eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. A korai kezdetű AD esetén a FLG mutáció szignifikánsan gyakrabban fordult elő (52,94%), mint a késői kezdetű AD csoportban (19,04%) (p=0,0224). Bár a SCORAD értékben szignifikáns eltérés nem volt a két csoport között, azonban a korai kezdetű csoportban, szignifikánsan gyakrabban fordult elő a súlyos klinikai megjelenést jelző 35 feletti SCORAD érték (korai kezdetű csoportban 82,46% késői kezdetű csoportban 47,06% előfordulási gyakoriság, p=0,0001) és szignifikánsan magasabb volt az OSCORAD értéke is (korai kezdetű csoportban 33,51, késői kezdetű csoportban 27,71, p=0,0437). Sem az egyéni atópiás anamnézis, sem a családi atópiás betegségek, sem az AR jelenlétének gyakoriságában nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Ugyanakkor azt találtuk, hogy szignifikánsan gyakrabban fordult elő AB a korai kezdetű csoport betegeinek anamnézisében a késői kezdetű csoporthoz képest (korai kezdetű csoportban 34,78% a késői kezdetűben 12,24%, p=0,0056). *In vivo* prick tesztel a korai kezdetű csoportban jellemzően inkább poliszzenzitizáció (átlag allergénszám: 3,37), míg a késői kezdetű csoportban inkább mono- vagy oligoszenzitizáció (átlag allergénszám: 2,29) volt látható. Hasonlóan a specifikus IgE pozitív betegek vizsgálata során a korai kezdetű csoportban poliszzenzitizáció (átlag allergénszám 4,49), míg a késői kezdetűben oligoszenzitizáció (átlag allergénszám 2,18) volt megfigyelhető, szignifikáns különbség a két csoport közt egyik teszt esetében sem volt kimutatható. A totál IgE szint szignifikánsan magasabb volt a korai kezdetű csoportban a késői kezdetű csoporthoz viszonyítva (5120 kU/l vs. 4654 kU/l, p=0,0137).

	Korai kezdetű AD	Késői kezdetű AD	P érték
átlag életkor	18,68 év (SD=9,99)	28,92 év (SD=12,72)	<0,0001
férfi:nő	36:34	41:18	0,0372
átlagos fennállási idő	17,9 év (SD=10,18)	11,3 év (SD=10,04)	0,0002
betegség átlagos kezdete	0,77 év (SD=1,07)	17,61 év (SD=10,88)	<0,0001

2. táblázat

A korai és késői kezdetű AD betegek általános jellemzőinek összehasonlítása.

Az átlag életkorban, a nemi arányban, a betegség átlagos fennállási, valamint kialakulási idejében is mutatkozott szignifikáns különbség a két betegcsoport között. (rövidítés: AD = atópiás dermatitis) (szignifikancia * p<0.05)

	korai kezdetű AD	késői kezdetű AD	P érték
FLG mutáció jelenléte	52,94%	19,04%	0,0224
SCORAD érték (SEM)	43,21 (1,76)	40,60 (2,46)	0,4472
OSCORAD érték (SEM)	33,51 (1,70)	27,71 (2,01)	0,0437
>35 SCORAD értékű betegek gyakorisága	82,46%	47,06%	0,0001
Atópiás betegség megléte az anamnézisben	57,97%	55,10%	0,7566
Atópiás betegség megléte a családi anamnézisben	70,49%	62,22%	0,3709
AR megléte az anamnézisben	46,38%	53,06%	0,4742
AB megléte az anamnézisben	34,78%	12,24%	0,0056
Prick teszt pozitívítás gyakorisága	88,46%	79,16%	0,4561
APT pozitívítás gyakorisága	66,67%	70,59%	0,2552
Szenzitivitás prick teszttel: allergénszám (SEM)	3,37 (0,43)	2,29 (0,35)	0,0713
Szenzitivitás APT-tel: allergénszám (SEM)	2,06 (0,49)	1,47 (0,52)	0,8112
Szenzitivitás specifikus IgE teszttel: allergénszám (SEM)	4,49 (0,89)	2,18 (0,35)	0,0892
Specifikus IgE pozitívítás gyakorisága	73,85%	63,25%	0,2253
totál IgE értéke (SEM)	5119,98 (961,4)	4654,29 (1725)	0,0137

3. táblázat

A korai és késői kezdetű AD alcsoportok összehasonlítása genetikai, klinikai, laboratóriumi jellemzőik alapján.

A szignifikáns különbségeket félkövér kiemeléssel jelöltük. (rövidítés: AD = atópiás dermatitis)

(szignifikancia * $p < 0,05$)

Megbeszélés

Az európai lakosság mintegy 10%-a hordoz *FLG* null mutációt. A kaukázusi populáció körében az R501x és a 2282del4 mutációk a *FLG* mutációk kb. 95%-áért felelősek (16). Ismert, hogy *FLG* mutációt hordozó egyéneknek kb. 3-szor nagyobb a rizikója, hogy AD alakuljon ki, mint a mutációt nem hordozókban (17). Az AD betegek kb. 1/3-a hordoz *FLG* mutációt (5). A mutációt hordozó AD betegek esetében korábban alakul ki a betegség, súlyosabb lefolyású, gyakrabban alakul ki eczema herpeticum, és nagyobb a rizikója többféle allergia kialakulására, mint a mutációt nem hordozó AD betegeknek. *FLG* mutáció jelenléte nagyobb rizikót jelent irritatív kontakt dermatitis és nikkel allergia kialakulására is, valamint alopecia areatával való együttes előfordulása súlyosabb alopeciát eredményez (17).

Vizsgálatunkban szignifikánsan nagyobb arányban találtunk *FLG* mutáns AD beteget a korai betegségkezdettű AD csoportban, mint a késői kezdetűben. A korai kezdetű AD súlyosabb betegségként jelent meg és szignifikánsan gyakrabban fordult elő AB is ezen betegek esetében. Weidinger és mtsai úgy találták, hogy a *FLG* mutáció és eczema együttes fennállása háromszoros rizikót jelent asthma kialakulására (18). Munkacsoportunk is bizonyította már korábban, hogy a *FLG* mutáció jelenléte nagyobb kockázatot jelenthet az allergiás szenzitivitációk kialakulására (19). Ismert azonban, hogy súlyos AD betegekben az immun-me-

diált bőrgyulladás, valamint a bőr barrier károsodásának nagysága nem függ attól, hogy a *FLG* hiány szerzetten vagy mutáció útján alakul ki (19, 20).

A szérumban totál és allergén specifikus IgE szintje, valamint a szenzitivitás jelenléte alapján a szakirodalom régebbi megkülönböztet extrinsic és intrinsic AD formákat. A súlyos AD betegek kb. 80%-ánál emelkedett szérumban IgE szintek észlelhetők (21). Az emelkedett IgE szinttel járó, vagyis extrinsic AD esetében a prick teszt gyakran pozitív eredményt ad inhalatív és/vagy nutritív allergénekre. A lézionális AD bőrbioptát vizsgálva akut fázisban Th2 citokinek, krónikus fázisban Th1 citokinek emelkedett expressziója, és a monocitákon megnövekedett FcεRI és FcεRII expresszió figyelhető meg. A betegek szérumban a szolubilis IL-4, IL-5, valamint FcεRII emelkedett szintje észlelhető. Megfigyelhető, hogy ha légúti allergének, például házipor atka vagy állati hám allergén jut a szervezetbe intranasalisán vagy intrabronchialisán, akkor extrinsic AD esetében a betegek bőrtünetei súlyosbodnak. Az IgE szenzitivitáció foka korrelál a tünetek súlyosságával is. Az intrinsic AD azonban nem jár légúti vagy ételallergén szenzitivitációval és a szérumban totál IgE szint is normál tartományban van. Habár mindkét AD típusban Th2 sejtes immunválasz jellemző, a cutan T sejtek kisebb mennyiségben termelnek IL-4 és IL-13 citokineket intrinsic AD-ben az extrinsic formához képest, a monocitákon sem emelkedett az FcεRI és FcεRII expressziója (22). Ismert, hogy intrinsic

AD-ben a Th17/IL-23 és Th22 immunválasz aktivációja szignifikánsan magasabb az extrinsic formához képest (23).

A betegség életkori első klinikai manifesztációja, kezdete alapján megkülönböztethető korai, illetve késői típusú AD. A szakirodalom nem egységes ezen alcsoportok meghatározásában. Nincs egységes konszenzus az életkori határ meghatározásában, valamint a felnőttkori AD definiálásban sem. Ugyanis felnőttkori AD-nek számít, ha a betegség gyermekkorban fennállt és perzisztál felnőttkorban is, de ebbe az alcsoportba tartozik a felnőttkorban megjelenő AD, valamint a gyermekkorban, tinédzserkorban tünetmentessé váló, majd felnőttkorban újra megjelenő AD is. Garmhausen és mtsai több mint 600 felnőtt AD beteg adatait vizsgálva 31 AD alcsoportot hoztak létre a betegség kialakulásának időpontja és fennállása alapján (24). A leggyakoribb AD alcsoport a 2 éves életkor előtt kialakult és felnőttkorban is perzisztáló AD volt (31,14%). Ezt követte a 20 éves életkor után kialakuló AD (18,45%), a 2 és 6 éves életkor között kialakuló (13,84%), felnőttkorban is perzisztáló, a 14-20 éves életkor között kialakuló (12,69%), valamint a 6-14 éves életkor között kialakuló AD (9,56%). A férfi AD betegek esetén szignifikánsan magasabb szérumból totál IgE szintet és OSCORAD értékeket észleltek a női AD betegekhez képest. A felnőttkorban kialakuló alcsoport esetében női dominanciát találtak, míg az atópiás társbetegségek jelenléte a korai típusú, felnőttkorban is perzisztáló formában fordult elő leggyakrabban. Ebben az alcsoportban volt a legmagasabb a szérumból totál IgE szint is. Intrinsic AD a 20 éves életkor után kialakuló AD betegek körében volt a leggyakoribb (24). Egy másik munkacsoport vizsgálati eredményei felvetették egy újabb AD alcsoport elkülönítését. Ez az időskori (60 év fölött kialakuló) AD, melynek prevalenciája 1-3% az idősebb populációban (25). Hasonlóan a gyermekkori és felnőttkori AD-hoz az időskori AD-ben is elkülöníthető extrinsic és intrinsic forma. Az időskori AD megjelenésében az immunrendszer szeneszcenciájának, a nemi hormonok szintjének megváltozásának, a bőr barrier diszfunkciónak, a megváltozott verejtekezésnek, valamint környezeti faktoroknak lehet szerepe (25). Az egyes életkorban kialakuló betegcsoportok és betegségformák immunológiai karakterizálása során a felnőtt korban kezdődő AD betegekben Th2, Th22, Th17/IL-23 aktivációt mutattak ki (azonban ezekben a kutatásokban nem vették figyelembe az AD fennállásának idejét), míg a korai kezdetű AD-ben Th2, Th9, Th17 aktiváció volt megfigyelhető (26, 27).

Vizsgálatunk során a késői kezdetű AD csoportban férfi dominanciát találtunk, mely ellentétes az eddigi tanulmányok adataival (24, 25); korábban férfi dominanciát egyedül az időskori AD-ben találtak (28).

Összefoglalva, eredményeinkben, a szakirodalmi adatokhoz hasonlóan, a két betegcsoport (korai és késői kezdetű AD) klinikai súlyosságát, és a szenzitizáció jelenlétét összehasonlítva a korai betegség kezdetű csoportban súlyosabb polyszenzitizált betegek fordultak elő. Ez, a rendelkezésre álló adatok alapján magyarázható azzal, hogy ebben a csoportban nagyobb arányban fordultak elő FLG mutáns betegek, szemben a késői kezdetű AD csoport betegeivel. További kutatások szükségesek azonban annak eldöntésére, hogy csupán a FLG mutáció járul hozzá a

súlyosabb betegség kialakulásához, vagy a korai kezdet önmagában is önálló kockázati tényezőt jelenthet.

Köszönetnyilvánítás

A vizsgálat elvégzéséhez az OTKA 81381, OTKA-K108421, OTKA-PD112077 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt nyújtott segítséget. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

1. *Leung D. Y., Bieber T.*: Atopic dermatitis. *Lancet* (2003) *361*, 151-60.
2. *Oyoshi M. K., He R., Kumar L. és mtsai*: Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* (2009) *102*, 135-226.
3. *Flohr C., Mann J.*: New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* (2014) *69*, 3-16.
4. *Harding C. R., Aho S., Bosko C. A.*: Filaggrin - revisited. *Int J Cosmet Sci* (2013) *35*, 412-23.
5. *Thyssen J. P., Kezic S.*: Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* (2014) *134*, 792-9.
6. *Weidinger S., Novak N.*: Atopic dermatitis. *Lancet* (2016) *387*, 1109-22.
7. *Kay J., Gawkrödger D. J., Mortimer M. J. és mtsai*: The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* (1994) *30*, 35-9.
8. *Uehara M., Kimura C.*: Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (1993) *73*, 62-3.
9. *Zheng T., Yu J., Oh M. H. és mtsai*: The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* (2011) *3*, 67-73.
10. *Andersen R. M., Thyssen J. P., Maibach H. I.*: Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2016) *30*, 604-18.
11. *Leung D. Y., Guttman-Yassky E.*: Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* (2014) *134*, 769-79.
12. *Johansson C., Sandstrom M. H., Bartosik J. és mtsai*: Atopy patch test reactions to Malassezia allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br. J. Dermatol.* (2003) *148*, 479-88.
13. *Ardern-Jones M. R., Bieber T.*: Biomarkers in atopic dermatitis: it is time to stratify. *Br. J. Dermatol.* (2014) *171*, 207-8.
14. *Oranje A. P., Glazenburg E. J., Wolkerstorfer A. és mtsai*: Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br. J. Dermatol.* (2007) *157*, 645-8.
15. *Mocsai G., Gáspár K., Dajnoki Z. és mtsai*: Investigation of Skin Barrier Functions and Allergic Sensitization in Patients with Hyper-IgE Syndrome. *J. Clin. Immunol.* (2015) *35*, 681-8.
16. *Thyssen J. P., Godoy-Gijon E., Elias P. M.*: Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br. J. Dermatol.* (2013) *168*, 1155-66.
17. *Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y.*: Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* (2011) *365*, 1315-27.
18. *Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T. és mtsai*: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2008) *121*, 1203-9 e1.
19. *Mocsai G., Gáspár K., Nagy G. és mtsai*: Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* (2014) *170*, 617-24.
20. *Dajnoki Z., Beke G., Mocsai G. és mtsai*: Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation. *Acta Derm. Venereol.* (2016) *96*, 645-50.

21. *Werfel T., Allam J. P., Biedermann T. és mtsai:* Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2016) *138*, 336-49.
22. *Novak N., Bieber T.:* Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2003) *112*, 252-62.
23. *Suarez-Farinas M., Dhingra N., Gittler J. és mtsai:* Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2013) *132*, 361-70.
24. *Garmhausen D., Hagemann T., Bieber T. és mtsai:* Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* (2013) *68*, 498-506.
25. *Tanei R., Hasegawa Y.:* Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int* (2016) *16 Suppl 1*, 75-86.
26. *Esaki H., Brunner P. M., Renert-Yuval Y. és mtsai:* Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2016) *138*, 1639-51.
27. *Czarnowicki T., Esaki H., Gonzalez J. és mtsai:* Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH22/TC22 cell subsets. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2015) *136*, 941-51 e3.
28. *Katsarou A., Armenaka M.:* Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2011) *25*, 12-8.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

Hazai hírek

A Bőrgyógyászati Szakképzési Grémium elnöki személyében változás történt. Az új elnök *Dr. Sárdy Miklós* a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika igazgatója.

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