

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK ATOPIÁS
EKZEMA/DERMATITIS SZINDRÓMÁS
BORSOD-ABAÚJ-ZEMPLÉN MEGYEI GYERMEKEK KÖRÉBEN**

Dr. SZAKOS ERZSÉBET

**TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. SIPKA SÁNDOR
PROGRAMVEZETŐ: PROF. DR. SZEGEDI GYULA
DEBRECENI EGYETEM ORVOS ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
III. SZÁMÚ BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA
REGIONÁLIS IMMUNOLÓGIAI LABORATÓRIUM**

DEBRECEN, 2004

TARTALOMJEGYZÉK

I. TARTALOMJEGYZÉK	1
II. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
III. BEVEZETÉS	6
III/1. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma nomenklatúrája és történeti kutatásának áttekintése	6
III/2. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma epidemiológiája	7
III/3. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma pathomechanizmusa	7
III/4. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma diagnózisa	13
III/5. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma lefolyása	14
III/6. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma súlyosságának megítélése	14
III/7. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma terápiája	14
IV. CÉLKITŰZÉSEK	15
V. A KÉRDÉSEK MEGVÁLASZOLÁSÁT CÉLZÓ VIZSGÁLATOK TÉMAKÖRÖNKÉNT	16
<i>V/1. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma gyakoriságának vizsgálata három bükki falu gyermekei körében</i>	16
<i>V/2. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma lefolyását jellemző adatok vizsgálata az általam gondozott gyermekek körében</i>	23
<i>V/3. Az atopiás ekzema/dermatitis szindrómához társuló, illetve szövődményeként kialakuló cataracta gyakoriságának vizsgálata bőrtünetes gyermekeknél, és HLA vizsgálatok a genetikai háttér megismerése céljából</i>	30
<i>V/4. Az epidermis nedvesség tartalmának, valamint az indukált verejték Na⁺ és Cl⁻ koncentrációjának vizsgálata atopiás ekzema/dermatitis szindrómában</i>	34
<i>V/5. A bőr barrier funkciózavarából következő eltérések vizsgálata atopiás ekzema/dermatitis szindrómában</i>	36

<i>V/6.A. Súlyos gyermekkori atopiás ekzema/dermatitis szindrómában alkalmazott, elnyújtott Inosine Pranobex kezelés hatása a gyermekek klinikai állapotára, az immunparaméterek változásának tükrében</i>	47
<i>V/6.B. Cyclosporin-A-val kezelt súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómás betegek klinikai állapotának változása a terápia alatt és a nyomon követés során</i>	51
IX. ÖSSZEFOGLALÁS	50
X. SUMMARY	51
XI. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	53
XII. IRODALOMJEGYZÉK	54
XIII. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	76
XIV. FÜGGELÉK	77
XIV/1. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ, IDÉZHETŐ, FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK, ÉS EGYÉB KÉZIRATOK JEGYZÉKE	77
XIV/2. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FEL NEM HASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK, IDÉZHETŐ, FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK JEGYZÉKE	74
XIV/3. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK, IDÉZHETŐ, FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK ÉS EGYÉB KÉZIRATOK KÜLÖNLENYOMATAI	78

II. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A β 2GPI	anti béta 2 glycoprotein I
ACL	antikardiolipin
AD	atopiás dermatitis
AEDS	atopiás ekzema/dermatitis szindróma
A/G	albumin/globulin
ANF	antinukleáris faktor
APC	antigén prezentáló sejt
APL	antifoszfolipid
C3	komplement 3-as faktor
CCR	kemokin receptor
CD	“cluster defined”-differenciálódási molekula
CLA	“Cutan” Limfocita Antigén
CMV	citomegalovírus
Cy-A	Cyclosporin-A
DC	dendritikus sejt
DNS	dezoxiribonukleinsav
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBV	Ebstein Barr Vírus
ELISA	Enzyme Linked Immuno Assay
Fc ϵ RI	nagy affinitású IgE receptor
GYEK	Gyermekegészségügyi Központ
HLA	Humán Leukocita Antigén
IDEC	Inflammatorikus Dendritikus Epidermális “Cell” (sejt)
IFN	interferon
IgG,-A,-M,-E	immunglobulin G, A ,M, E
IL	interleukin
IL4R α	interleukin 4 receptor alfa lánca
LC	Langerhans sejt
MEIA	Micro Enzyme Immuno Assay
MHC	fő hisztokompatibilitási komplex
NK	natural killer=természetes ölő
nsz	nem szignifikáns

PCR	polimeráz láncreakció
RA	rhinitis allergica
SA	szuperantigén
SASS	Six Area Six Sign
SD	standard deviáció
SEB	Staphylococcus enterotoxin B
sIL-2R	szolubilis IL-2 receptor
SNP	single nucleotide polymorphism -egy nukleotidot érintő génmutáció
Staph.	Staphylococcus
Str.	Streptococcus
Tc	citotoxikus T limfocita
TCR	T sejt receptor
TGF	transzformáló növekedési faktor
Th	helper-segítő T limfocita
TISS	Three Item Severity Score
TNF	tumor nekrozis faktor
T0	naív T limfocita
Ttkg	testtömeg kilogram
Tr	regulatorikus-szabályozó T limfocita
U	unit-egység
UVA, -B	ultraviola A, B fény

III. BEVEZETÉS

III/1. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma felismerésének történeti áttekintése

Az atopia fogalmát 1823-ban Coca és Cooke vezette be, de az elnevezést kérésükre Perry alkotta meg. “A-topos” görög szó, jelentése: helynélküli, nem a helyén lévő. A külső behatások helyétől többnyire független helyen is kialakuló, családi halmozódást mutató túlérzékenységi reakciókat jellemezték ezzel a kifejezéssel. Az atopiás bőrfolyamatot az elmúlt, csaknem kétszáz év alatt sokféle módon nevezték, és jelenleg is zajlik a nomenklatura körüli vita. Az elnevezések részben utalnak a nyálkahártya tünetekre is, illetve a specifikus IgE jelenlétére, vagy hiányára. A *neurodermitis konstitucionalis*, *neurodermitis diffusa*, *ekzema infantum*, *prurigo*, *endogén ekzema*, *atopiás ekzema*, *atopiás dermatitis*, *asztma prurigo*, *asztma-ekzema*, *atopiform dermatitis*, *atopiás ekzema/dermatitis szindróma* egyaránt használt kifejezések. Bos javasolja az atopiform dermatitis fogalom bevezetését az IgE típusú szenzibilizációt nem mutató esetekre. Mások az ekzema/dermatitis kifejezést használják, és szintén csak az IgE típusú szenzibilizáció megléte esetén tartják helyénvalónak az atopiás jelző használatát (34, 65, 73, 122, 192, 253 266, 267, 297).

A jelenleg irányadó allergológiai irodalom az atopia fogalmát a specifikus IgE termeléssel járó folyamatokhoz köti (33, 34, 36, 72).

Az irányadó munkacsoportok álláspontjai a betegség felosztására vonatkozóan:

A. Johansson és mtsai. *Allergy* 2001. szept.(123):

Atopiás ekzema/dermatitis szindróma-AEDS (én a továbbiakban ezt fogom használni):

1. Allergiás forma 1/A. IgE mediált forma
1/B. Nem IgE mediált forma
2. Nem allergiás forma

B. Wütrich és mtsai. *Allergy* 2001. szept.(297):

1. Tiszta atopiás ekzema/dermatitis (légúti tünetek nélkül)
 - 1/A. IgE típusú szenzibilizációt mutató forma (“extrinsic”)
 - 1/B. IgE szenzibilizációt nem mutató forma (“intrinsic”)
2. Kevert forma légúti tünetekkel, valamint IgE szenzibilizációval inhalatív és/vagy nutritív allergénekkal szemben

C. Bos J. Br J Dermatol 2002. szept.(34):

1. Atopiás dermatitis: IgE szenzibilizációt mutató ekzema
2. Atopiform dermatitis: fenotípusosan az előzővel megegyező, de IgE típusú szenzibilizációt nem, vagy még nem mutató forma

D. Ellis C. és mtsai Br J Dermatol. 2003. máj.(66):

Dermatitis: 1.Allergiás kontakt dermatitis

2.Egyéb dermatitis

3.Ekzema 3.A. Atopiás ekzema (IgE szenzibilizációval)

3.B. Nem atopiás ekzema

III/ 2. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma epidemiológiája

Az atopiás betegségek prevalenciája az irodalmi adatok szerint világszerte rohamosan nő (8, 10, 67, 96, 124, 145,179, 187, 290). Az AEDS gyakorisága Nigériában 27 év alatt az 1962-es 0,3 %-ról 1989-re 6,15 %-ra, mintegy 20,5-szeresére emelkedett (77). A Reviáról származó adatok szerint is, a 2-3 %-os AEDS gyakoriság 3-6-szorosára, 9-12%-ra emelkedett 20 év alatt. Az elmúlt évtizedben közölt adatok a földrajzi elhelyezkedés, az életkor, a pont- vagy életprevalencia alapján változnak (61, 68, 78, 81, 97, 116, 117, 129, 148, 180, 209, 214, 215, 220, 279, 280). Például, iskolás gyermekek között 1992-ben Törökországban 2,6 % (125), míg 2004-ben Észak-Norvégiában 23,6 % gyakoriságot találtak (63). Magyarországról 2002-ben közöltek Baranya megyei iskolás gyermekekre vonatkozó 15,1 %-os pontprevalenciát (91, 93).

III/3. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma pathomechanizmusa

A kórkép multifaktoriális. Kialakulásában, a pillanatnyi állapot meghatározásában genetikai, egyéb endogén, pszichés és környezeti, népegészségügyi tényezők egyaránt szerepet játszanak (1, 2, 3, 11, 20, 23, 32, 58, 140, 149, 174, 209, 211, 215, 229, 263, 282, 287, 293). Számos génről feltételezik, némely esetében bizonyítottan, hogy egy nukleotidot érintő polimorfizmusa szerepet játszik az AEDS kialakulásában (1, 35, 48, 49, 119, 135, 145, 172, 236, 237).

Alapvetőek a genetikailag determinált bőrfiziológiai elváltozások (92). Ezek közül a legfontosabb a szfingomyelin deaciláz defektus miatt csökkent ceramid tartalom, ami révén károsodott a hidrolipid "köpeny" (12, 38, 87, 90, 118, 157, 213, 274). A kóros barrier funkció

(154) elősegíti a potenciális allergének, egyéb biológiai, fizikai, kémiai károsító faktorok hatásának érvényesülését.

Az atopiás egyéneknek alacsony a viszketési (177) ingerküszöbe. Ismert, hogy izzadás, gyapjú, egyéb irritánsok, emocionális stressz fokozza a viszketést (201). A viszketés-vakarás kör centrálisan rögzül a krónikusan viszkető, így az AEDS-ban szenvedő betegeknél is. “Szenzibilizálódnak a viszketéssel szemben”. Azok a percepció ingerek is viszketést váltanak ki náluk, melyek a kontrolloknál fájdalmat, vagy más érzetet keltenek (116). A neuronális proteínáz receptor-2 (PAR-2) szerepet játszik a humán bőr viszketésében (233). Az endogén PAR-2 agonista triptáz AEDS-s egyéneknél meghaladja a normál szint négyszeresét. AEDS-s bőrből vett biopsziás mintában az afferens idegrostokon kifejezetten sok a PAR-2. Az endogén PAR-2 agonista atopiás lézionális területre alkalmazott intrakután injekciója fokozza, és időben elnyújtja a viszketést. Kontrollokban a masztocita degranulációt követő viszketés helyi antihisztaminnal megszüntethető, de atopiás bőrben megmarad. A PAR-2 egy lehetséges terápiás target az AEDS-ban jelentkező neurogén bőrgyulladás és viszketés kezelésében. A neurotrofin családhoz tartozó “nerve growth factor” szabályozza többek közt a substance P neuropeptid képződését (113, 262). Szérum szintjük AEDS-ban magasabb a kontrollokhoz képest és korrelál a bőrfolyamat súlyosságával. Feltételezhető a viszketés kiváltásában játszott szerepük.

A nem neuronális acetylcolin termeléséért felelős kolin-acetyltransferáz (ChAT) enzim kimutatható a keratinocitákban, szőrtüszőkben, faggyú- és verejtékmirigyekben, endothel sejtekben és masztocitákban. Atopiás bőrből vett biopsziás mintából az epidermiszben és felső dermiszben 14x, az alsó dermiszben és szubkutiszban 3x nagyobb mennyiségű acetylcolin mutatható ki, mint az egészséges kontrollokban. A vegetatív idegrendszer zavarára utal, hogy mechanikai ingerre, illetve kolinerg hatású szerekre a bőrben vazodilatáció helyett vazokonstriktió, azaz vörös helyett fehér dermografizmus jelentkezik. A háttérben a Szentiványi-elmélet szerint a sejtfelszíni α és β -adrenerg receptorok arányának eltolódása áll. Ez befolyásolja a cAMP szignáltranszdukciós rendszert, előidézve a vegetatív idegrendszer és egyes immunfolyamatok változását (24).

AEDS-s gyermekek bőrfolyamatának akut romlásaa kapcsán végzett vizelet metabolit vizsgálatok szerint az oxidatív stressznek és a csökkent antioxidáns védekezésnek szerepe van az akut exacerbációkban (245, 271).

AEDS-ban a δ -6-deszaturáz defektus következtében a PGE prekursorok képződése elégtelen. Gátolt az ω -6 zsírsavak (linolénsav, γ -linolénsav, dihomó- γ -linolénsav) átalakulása prosztaglandin (PG) E1-é. Bizonyított az esszenciális hosszú láncú ω -6 zsírsavak és az E típusú prosztaglandinok deficienciája. Ezek szükségesek a T limfociták thymikus éréséhez és a thymus

hormonhatáshoz. Az atopiás limfocitákon kevés a PGE₂ receptor, így kevésbé reagálnak a PGE-re. Atopiás monocitákban és AEDS-s epidermisben az PGE₂ képződése csökkent. Ez hivatott az IL-4 indukálta IgE képződés szupprimálására. A 6-deszaturált ω-6 zsírsavak alacsony szintjét észlelték AEDS-s egyének immunkompetens sejtjeinek lipidfrakcióiban (87, 153, 154).

Mikrobák: A baktériumok, vírusok (elsősorban *Molluscum contagiosum*, ritkábban *Herpes simplex*), gombák (197) megtelepedését számos lokális védekező mechanizmus kóros működése segíti elő, pl. csökken a szfingozin, a dermicidin, az antimikrobiális peptid: β defenzin-2, LL-37 vírus ellenes kathelicid szint, továbbá a plazmocitoid dendritikus sejtek, Toll receptorok, mannóz receptorok száma. (12, 61, 104, 184, 195, 208, 247, 295). A Th1 citokin termelés továbbá a T sejt citolitikus funkció csökkenése -perforinhiány révén- fokozza a hajlamot az atopiás bőr recidív fertőzéseire.

-A *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) is gyakran kimutatható az atopiás bőrön, elsősorban a fej-nyak régióra lokalizálódó gyulladás esetén. A betegek egy része specifikus IgE-t termel ezzel a gombával szemben (197,217).

-A vírusinfekciók iránti fogékonyságot AEDS-s egyénekben a monociták csökkent IL-18 és következményes csökkent IFN-γ termelése, valamint a plazmocitoid dendritikus sejtek (295) hiánya fokozza elsősorban, az LL-37 kathelicid hiánya mellett.

-A *Staphylococcus aureus*nak speciális viszonya van az atopiás bőrhöz. A mintavétel módjától, helyétől, a bőrgyulladás aktuális súlyosságától függően a betegségben szenvedők 56-98%-ának bőrén mutatható ki a nem atopiás bőrűekhez viszonyítva több nagyságrenddel magasabb számú baktérium (37, 82, 95, 299). A kolonizáció (210) kialakulását atopiás bőrön segíti a magas interleukin-4 szint miatt fokozottan képződő fibrinogén és fibronectin kötő fehérje, továbbá az alacsony β defenzin szint is (46, 72, 174, 208). A kolonizáció számos úton vezethet az atopiás bőrfolyamat progressziójához. Invazív pyogén bőrfertőzés alakulhat ki (14, 207, 261). A ceramid hiányt a *Staphylococcus*ok tovább fokozzák azáltal, hogy bontják a bőr lipid köpenyében lévő ceramidot (134). Proteolitikus enzimeik is károsítják az epidermist (169). A szuperantigénként (18, 115, 137) működő, tehát az egyszerű antigéneknél több ezerszer erősebb immunreakciót kiváltó *Staphylococcus* toxinokat (enterotoxin A, B, toxikus sokk szindróma toxin, stb.), a kolonizáló baktériumok fele termeli (96, 160, 168). azok számos ponton fokozzák a gyulladásos folyamatokat és AEDS-ban szenvedő egyén szervezetében specifikus IgE termelést indukálhatnak (183, 228).

Limfociták (294): A méhen belül és a születéskor az emberi szervezetre jellemző a Th2 limfocita dominancia, főként IL-4, IL-5, IL-13 termeléssel (26, 74). Elsősorban a B limfociták aktivációjában, az ellenanyag termelésben, a hízósejtek és eozinofilek proliferációjában van

szerepük. Normálisan ez a környezeti hatásokra fokozatosan Th1 dominanciára vált át, amire a TNF- β , IFN- γ és IL-2 termelés a jellemző. A celluláris immunválaszban, a késői típusú túlérzékenységi reakcióban kulcsfontosságot játszanak. Az atopiás egyének perifériás vérében ez a váltás vagy nem következik be, mert már méhen belül is szenzibilizálódtak, vagy hamar visszatér, és tovább fokozódik a Th2-es limfocita túlsúly (7, 13, 22, 161, 176, 216, 265, 275).

-A Th2-es dominancia kialakulását a "higiéné elmélet" szerint (216) elősegíti a családtagok alacsony száma, a "nyugatias életmód", az antibiotikumok gyakori alkalmazása, a pertussis elleni védőoltás, korai infekció respiratory syncytial vírussal. Th2 dominancia ellen hat a probiotikumok alkalmazása, a családtagok magas száma, a "keleties életmód".

-Azonban vannak adatok a Th1-Th2 polarizáció transzkripciós szintű szabályozására. A transzkripciós faktorok T-box családjához tartozó T-bet indukálja a CD4 sejtek Th1 irányú fejlődésének kezdeti fázisát és a CD8 sejtek T_c1 irányú fejlődését. A Th2 sejtekből hiányzik ez a faktor. A T-bet gátolja a Th2 és T_c2 polarizációt a Th1 genetikai program aktiválásán, ill. a Th2 programjának gyengítésén keresztül.

-A keringő limfociták Th2 túlsúlyának kialakulásában fontos szerepet játszik a "skin homing", aktivált memória T sejtek Th1 típusainak fokozott, aktiváció indukált apoptózisa. A Th2 szubtypusok viszont szelektív túlélők.

-Az atopiás bőrfolyamattól szenvedő betegek mononukleáris sejtjeiben fokozott a ciklikus-AMP-foszfodieszteráze enzim aktivitás, alacsony az intracelluláris cAMP szint. Ez a T sejtek IL-4, a B sejtek IgE, a monociták IL-10, PGE₂ termelésének fokozódásához, a T sejtek IFN- γ termelésének csökkenéséhez vezet.

-AEDS-re jellemző a perifériás vérben a T limfociták CD4 populációjának emelkedése következményes CD4/CD8 arányemelkedéssel. A hányados a klinikai tünetek súlyosságával párhuzamosan változik.

-A változásban, illetve az egyensúly fenntartásában a regulatorikus T sejteknek (182) fontos szerepe van. Atopiás egyénekben magas a Tr sejtek száma (189). Az IL-10 révén befolyásolják a Th1-Th2 egyensúlyt. Az IL-12 termelés befolyásolásával a Th1 sejtek IFN γ képzésére hatnak. A szuperantigének gátolják a Tr működését. Ezáltal főként a Th2 irányú eltolódást segítik.

-A bőrben, akut szakban elsősorban Th2 (252, 260), krónikusban Th1 típusú citokinek dominálnak. Az átváltásért az inflammatorikus epidermális dendritikus sejtek felelősek.

Citokinek vonatkozásában általában az AEDS-s egyének perifériás vérében lévő CD4+ és CD8+ T sejtekben az *intracitoplazmatikus* IL-13 és IL-10 magasabb, az IFN- γ alacsonyabb, az IL-4 szintje nem különbözik a kontrollokhhoz képest (7).

-Keringő citokinek: Az IL-18 szérumszintje AEDS-ban szignifikánsan magasabb a kontrollokhöz képest, és korrelál a betegség aktivitásával, az eozinofil számmal, a szérumszolubilis IL-2 receptor (sIL-2R), és az IgE szinttel. Az IL-2 inverz korrelációt mutat az IgE-vel. Az IgE termelés gátolható IL-2-vel. Az IL-12 korrelál az IL-10 szinttel. In vitro IL-12-vel stimulált humán NK és/vagy T sejtekben fokozódik az IL-10 termelés (275).

-Bőrben: A TGF- β 1 kifejeződése fokozott az akutan és különösen a krónikusan infiltrált atopiás bőrben. Az IL-11 csak a krónikus, míg az IL-17 az akut bőrléziókban emelkedett. Az I-es típusú kollagén szignifikánsan emelkedik a krónikus atopiás bőrelváltozásokban. Az I-es típusú kollagén depozíciója és az IL-11 szint korrelálnak egymással és az eozinofil infiltrációval az atopiás bőrben. A TGF β 1, IL-11 és IL-17 fontos szerepet játszik az atopiás bőr szerkezetének az átalakulásában, a "remodelling" folyamatban.

IgE asszociált (110) AEDS-ban szenvedő egyének perifériás vérének stimulált mononukleáris sejtjeiben (PBMC) csökkent az IFN- γ termelés az egészséges és nem IgE asszociált egyénekéhez képest. A nem IgE asszociált atopiás dermatitises egyének szérumában jelentősen emelkedett az IL-5 szintje, míg az IgE asszociáltban nem. A szérumsIL-2R az IgE asszociált AEDS-ban magas és korrelál a betegség aktivitásával. A nem IgE asszociáltban ennél alacsonyabb, de a kontrollokhöz képest emelkedett. A szérumszolubilis CD14 szint, mint makrofág aktivációs marker emelkedett az IgE asszociált AEDS-ban. A 16p11.2-12.1 kromoszóma régió felelős az IL-4R α kódolásáért. Az "extrinsic" és "intrinsic" formában ez a lánc az egyik nukleotid polimorfizmusa miatt eltérést mutat. Az IgE mediált AEDS-ben az IL-4 magasabb szintjének alapvető szerepe van az IgE termelésben (29).

Allergiás szenzibilizáció: Felnőtt korban az AEDS 70-80%-a "extrinsic" típusú, azaz a tünetek kialakulásában külső allergének is szerepet játszanak (27, 59, 105, 164, 254). Az allergiás szenzibilizáció már méhen belül is elkezdődhet, és az "extrinsic" esetek nagy része fiatal életkorban manifesztálódik. Ezt követően inkább csak az allergének száma változik, illetve az egyes szervek érintettsége kombinálódik. A korai életkorban szenzibilizálódtak körében serdülőkorban gyakoribb a légúti tünetek társulása. A mesterségesen táplált csecsemők kezdetben a fajidegen táplálék antigénnel találkoznak rendszeresen. Ilyenkor elsősorban a tehéntej, tojás és szója allergizál. Ritkábban női tej is tartalmazhatja a fajidegen fehérjét. Mégis a szoptatás protektív hatással bír a gyomor-bélrendszeren keresztül kialakuló allergizálódással szemben. A táplálék antigének a házi porban is jelen vannak, így nem csak enterális úton juthatnak a szervezetbe. A későbbi életkorban gondolni kell a különböző keresztallergiákra is. Csecsemőkorban kisebb szerepe van a légutakon át történő antigénpenetrációnak (16). Az excesszív antigén (pl. macskaszőr) behatás ebben az időszakban egyes vizsgálatok szerint még

védő hatást is kifejthet. A bőrön keresztül végbemenő szenzibilizáció döntő jelentőségű AEDS-ban már a csecsemőkorban is. A károsodott barrier funkciónak, a szuperantigéneket termelő *Staphylococcus aureus*nak ebben fontos szerepe van.

-Az antigén prezentáció folyamatát nagymértékben elősegítik a Langerhans sejtek, monocyták és különösen az inflammatorikus epidermális dendritikus sejtek nagy affinitású IgE receptorai (147, 222, 232). A masztocitákkal és bazofilekkel szemben a monocitákon és dendritikus sejteken (DC), ideértve az epidermális CD1a(+++)CD11b(-) Langerhans sejteket (LC), a magas affinitású IgE receptorok (FcεRI) nem fejeződnek ki konstitucionálisan és hiányzik a β láncuk, emiatt instabilak (234). Az FcεRI α lánc intracitoplazmatikusan kimutatható mind az egészséges egyének, mind a tünetmentes, mind a tünetes atopiás légúti ill. bőrbetegségben szenvedők LC-jeiben (185). A sejtfelszínen azonban csak a tünetes atopiás légúti vagy bőrbetegek LC-jein sikerült detektálni az IgE kötő FcεRI-et. Tehát általában jellemző az aktív allergiás betegekre. Súlyosbítja a gyulladási folyamatot. Atopiás egyéneknél, az atopiás bőr LC-in sok az FcεRI, azonban az eddig kimutatott legnagyobb számú FcεRI-et expresszáló humán antigénprezentáló sejtek az Inflammatorikus CD1a(+)CD11b(+++) Epidermalis Dendritikus Sejt (IDEC) (131), melyek a bőrfolyamat krónicitásáért felelősek. Akut lézióban az IDEC-k jelenléte már a 72. órában kimutatható mind az "intrinsic", mind az "extrinsic" AEDS-s, mind a kontakt dermatitises léziókban, de még nem expresszálják FcεRI-et. Az idő előrehaladtával az IDEC-k fokozatosan szaporodnak az AEDS mindkét formájában, és az "extrinsic" típusú atopiás bőr krónikus léziójában már nagyszámú FcεRI van a felszínükön, viszont az "intrinsic" típusban nincs.

-A Langerhans sejtek felszínén a CD86 kifejeződése, a B sejteken megjelenő B7.2 kostimulátor, továbbá a Th2 sejtek felszínén lévő CD28 kapcsolódása szükséges a T, ill. B sejtek teljes aktiválódásához, az IgE termeléshez.. (4, 132, 186, 199, 224).

-A protein tyrosine foszfatáz (PTP-áz) enzimek génpolimorfizmusa is összefüggésbe hozható az AEDS-val. Feltehetően a nagyobb enzimaktivitás gátló hatást fejt ki az IgE túltermelésben szerepet játszó szignáltranszdukciós útvonalakra.

A gyulladás súlyosbodása idején az eozinofilek is segítik az IgE termelést. A keringő eozinofilek magas száma jellemző AEDS-ra (225). A sejtekből felszabaduló granulomok toxicus proteinek tartalmazzák, melyek a szérumból, vizeletből kimutathatók, és korrelálnak a betegség aktivitásával. Akut fellobbanás esetén az IL-4 és IL-13 fokozza a fibroblastokban az eotaxin, RANTES és monocita kemotaktikus protein-1 képződését, ami később az eozinofilek és monociták dermisbe vándorlását segítik. Emelkedik a perifériás vérben az IL-5 szintje. Ezek a szelektinokkal szintén elősegítik az eozinofilek kivándorlását (107) a bőrbe. (Ehhez idő kell, így

a gyulladás kezdeti óráiban még nincsenek jelen az eozinofil sejtek az epidermisben.) Itt a toxikus granulumból felszabaduló anyagok (eozinofil kationos protein, eozinofilból származó neurotoxin, “maior” bázikus protein) citolitikus folyamatok révén degradálják az eozinofilek nagy részét. Így az ép eozinofilek száma nem magas az érintett területen.

A memória T sejtek és eozinofilek (225, 283, 298) csökkent, valamint a keratinociták fokozott apoptózisa (151, 204, 206, 290) is lényeges szerepet játszik az AEDS pathomechanizmusában (6, 136, 155).

A legújabb állatkísérletes kutatások szerint az akut fellángolás jeleit már nem mutató, krónikusan infiltrált, 21 héten túl fennálló bőrfolyamatban nem az IgE, hanem a T sejt mediált folyamatok a döntőek.

Az utóbbi évek kutatásai alapján egyes szerzők autoimmun folyamatok lehetőségét is felvetik az AEDS pathomechanizmusában. (276, 296). Az elmélet alapja, hogy néhány hám, ill. egyéb strukturális fehérjével reagáló, IgE típusú ellenanyagot mutattak ki súlyos AEDS extrinsic formájában szenvedő betegek szérumból. (194, 276) Emellett a verejtékben is feltételezhető a specifikus IgE antitestek jelenléte (99).

Összességében tehát egy genetikailag determinált, multifaktoriális kórkép az AEDS (5, 56, 109, 240).

III/4. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma diagnosztizálása

A diagnózis felállítása elsősorban klinikai vizsgálattal történik. Specifikus szövettani elváltozás nincs. A Hanifin és Rajka által 1980-ban felállított és közölt diagnosztikus kritériumok még jelenleg is a leginkább elfogadottak (89, 200). Az angol nemzeti konszenzus Williams nevével jelzett, egyszerűsített kritériumokat ajánl (291). Az utóbbi néhány évben, a pathomechanizmusra vonatkozó ismeretek bővülésével az IgE mediált allergiás szenzibilizáció megléte vagy hiánya alapján bizonyos mértékben átrendeződés folyik a nomenklatúra vonatkozásában. Tehát az “atopiás”, illetve allergiás jelleg diagnosztizálása céljából indokolt a megfelelő in vivo és/vagy in vitro tesztek elvégzése. Prick tesztek, “atopy pach” teszt, klasszikus epikután tesztek, specifikus IgE, kromatin aktivációs tesztek, elvégzése jön szóba (44, 57, 112, 178, 182, 212, 249, 277, 278, 285). A szérumban össz IgE szint önmagában nem mindig informatív (53, 67, 69, 110). A többi (szerológiai, sejtteszt, citokin, egyéb mediátorok, stb) vizsgálat inkább tudományos és nem diagnosztikus jelentőségű (24, 30, 42, 43, 51, 71, 80, 83, 100, 107, 108, 120,

124, 133, 141, 219, 230, 262, 288), hanem a pathomechanizmus jobb megértését, vagy a betegség aktivitásának megítélését szolgálják.

III/5. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma lefolyása

A bőrfolyamat az esetek zömében már a csecsemőkorban megjelenik. A betegség krónikus, recidiváló lefolyást mutat. A tünetek sokszor hónapokra, évekre, olykor évtizedekre elmúlhatnak, sőt, végleg megszűnhetnek. Az atopiás “menetelés” (231) során az IgE típusú szenzibilizáció esetén, enteropátiás, légúti és szemtünetek társulhatnak a dermatitishez, vagy válthatják fel azt (31, 43, 45, 62, 69, 77, 85, 98, 101, 126, 198, 229, 272, 281). Johansson és munkatársai által kidolgozott nomenklatúra a fentiek figyelembe vételén alapul, bár az enteropátiát nem említi külön.

III/6. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma súlyosságának megítélése

A bőrtünetek intenzitása rendkívül változatos a különböző betegeknél, de ugyanannál az egyénnél is gyorsan változhat a folyamat súlyossága. Sajnos vannak betegek, akiknél folyamatosan kifejezettek a tünetek a kezelés ellenére. A dermatitis súlyosságának megítélésére a különböző klinikai jelek, tünetek és szubjektív panaszok figyelembe vételével több pontrendszer is alkalmaznak. Ezek egy része elsősorban a tudományos kutatások kapcsán használatos, mert bonyolult. A jelenlegi gyakorlatban a kiterjedés, az erythema, a lichenifikáció, a xerosis, a nedvedzés, az alvászavar, a viszketés mértékének rögzítése a leginkább használatos. A különböző szerzők e paraméterek változó kombinációja alapján határozzák meg a “score”-okat (70, 76). A leginkább használatos pontrendszerek: a SCORAD Index, EASI, TISS, SASS.

III/7. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma terápiája

Mivel multifaktoriális kórképről van szó, a terápia is sokrétű.

-Alapvető cél a bőr barrier funkciójának (159) helyreállítása a megfelelő fürdető, hidratáló szerekkel.

-Az infiltrált plakkok gyulladásgátló, puhító kezelésére kátrány, glükokortikoidok, szalicil, urea, továbbá antimikrobiális szerek alkalmazhatók helyileg (26, 146, 238, 241, 242, 269).

Immunszuppresszív makrolid tartalmú kenőcsökkel (Tacrolimus, Pimecrolimus) is jók a tapasztalatok (171).

-Per os az antihisztaminok szedáló, vagy nonszedatív formái választhatók tartósan, illetve intermittálva adagolva. Használatukkal kapcsolatban azonban nem egységes az irodalom (114, 264, 265).

-A Staphylococcus aureus kolonizáció miatt a perzisztálóan súlyos, erythrodermába hajló esetekben megfelelő antibiotikumok adása is indokolt időnként. Emellett helyileg alkalmazható antibakteriális és kortikoszteroid keverék együtt.

-A fokozott oxidatív burst miatt antioxidánsok, pl.: E és C-vitamin adásától is láttak jó eredményeket (270).

-Amennyiben az adott esetben igazolódott akár inhalatív, akár nutritív allergénnel szembeni szenzibilizáció, törekedni kell az allergén eliminációjára (175, 190). Specifikus immunterápiának nem indikációja a kizárólag ekcémás tünetekben megnyilvánuló allergia (43, 106).

-A klímakezelés, az életmód tábor hatása az allergének eliminálásán kívül a pszichés áthangolás miatt is előnyös. Indokolt esetben pszichoterápia (232) is szükséges lehet, emellett a betegek és családtagok oktatása is fontos (79). Ezek történhetnek klubfoglalkozások keretein belül. Ilyen alkalmakkor pszichológussal, dietetikussal is lehet konzultálni.

-Szisztémás szteroid alkalmazása gyermekkori esetekben csak kivételesen jön szóba, rövid ideig.

-Az alapvető immunológiai eltérések, s ez által a tünetek több más módon is befolyásolhatók (25, 102, 103, 111, 144, 166, 170, 202, 269). Alkalmas erre a lokális (UVA, UVB, UVA+B fototerápia, lokális immunsuppresszív makrolidek) (205, 235, 243, 244) vagy szisztémás immunmodulálás (192, 218). A Cyclosporin-A (246) szisztémás adása egyéb terápiára nem reagáló esetekben segíthet (31, 39, 42, 54, 94, 203, 273, 301). Vannak próbálkozások anti-IgE, anti-IL-5 (193), gamma interferon, intravénás immunglobulin, transzfer faktor, vagy saját vér alkalmazására is (50, 193, 268).

Az aktuális klinikai kép alapján kell megválasztani a pillanatnyilag legmegfelelőbb komplex kezelést és megtervezni a hosszabb távú terápiás protokollt. Törekedni kell a legkisebb mellékhatások árán elérhető lehető legjobb eredményre. A gondozás része kell, hogy legyen a többi szervrendszert is érintő rendszeres vizsgálat, hogy a társuló egyéb atopiás betegségeket, szövődményeket időben észlelve, azok kezelése elkezdhető legyen. Összességében a beteg életminőségének minél jobb szinten tartása a cél. Ez szoros, kölcsönös bizalmon alapuló tartós orvos-beteg-család együttműködést, s minden fél részéről türelmet feltételez (17, 21, 64, 88, 150, 167, 173, 241, 242, 256).

IV. CÉLKITŰZÉSEK

1991-ben kezdtem foglalkozni a gondozásom alatt álló atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő betegekkel Borsod-Abaúj-Zemplén Megyében. Munkám során célul tűztem ki, hogy adatokat gyűjtsék ezekről a betegekről, vizsgáljam, értékeljem a klinikai megfigyeléseim, tapasztalataim sajátosságait, továbbá összefoglaljam a kollaborációs munkáim eredményeit.

A következő kérdések megválaszolására törekszem:

1. Játshat-e és ha igen, milyen szerepet az atopiás bőrfolyamat kialakulásában, továbbá az atopiás ekzema/dermatitis szindróma progressziójában a betegséget jellemző "bőr barrier" funkciók zavar?
2. Immunológiai laboratóriumi mérésekkel találhatók-e újak számító eltérések atopiás ekzema/dermatitis szindrómás betegekben, és milyen hatásuk lehet ezeknek a klinikai képre?
3. Milyen új elvek és szerek alkalmazhatók a súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekek gyógyításában Magyarországon?

V. BETEGEIM ÉS RAJTUK KERESZTÜL, A BETEGSÉG MÉLYEBB MEGISMERÉSÉT CÉLZÓ VIZSGÁLATOK

V/1. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma gyakoriságának vizsgálata három bükki falu gyermekei körében

Betegek

Bükkszentkereszt és Répáshuta a Bükk hegység elzárt közösségei. Miskolctól 30-40 km-re. Szirmabesenyő a miskolci ipari térségtől 3 km-re fekszik.

A vizsgálat során minden (n:199) gyermek adatait feldolgoztam, aki Bükkszentkereszten és Répáshután a követési időszak (1983 július-1984 június, valamint 1992 január-2002 december) alatt született. A 3 éven keresztül (1992-1994) itt született 56 és Szirmabesenyőn született 178 gyermek adatainak összehasonlító feldolgozására is sor került.

Módszerek

A gyermekeket gyermekgyógyász Mozgó Szakorvosi Szolgálat keretén belül láttam. Rögzítettem a bőrre, az enterális és légúti tünetekre jellemző adatokat. Az első életévben minimum 5 alkalommal, ezt követően 6 éves korig még minimum 4 alkalommal személyesen megvizsgáltam a gyermekeket. Az 1983/84-ben született 21 gyermeknek csak a gondozási kartonban szereplő adatait vettem figyelembe. Személyesen néhányukat vizsgáltam 8 éves kor után. Az 1998-at követően születettek nyomon követése még jelenleg is tart. Az eltérő időben született gyermekek változó nyomon követési ideje miatt a statisztikai analízis során csak az egy éves korig kialakult AEDS-t vettem figyelembe. Ugyanis az esetek nagyobb részében már csecsemőkorban kialakult az atopiás bőrfolyamat.

A statisztikai analízishez GraphPad Software V.2.03 verziót alkalmaztam.

Eredmények

V/1. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma gyakoriságának alakulása Bükkzentkereszten és Répáshután az 1983 - 2002 között született csecsemők körében – Az 1992-94 éves adatok összehasonlítása az ugyanekkor Szirmabesenyőn született gyermekek adataival

A bükki, iparvidéktől elszigetelt, fluktuációt alig mutató, zárt hegyi közösségben 199 gyermek született a vizsgált időszakban (1983 és 2002 között). Közülük 69-nél egy éves kor előtt kialakult az AEDS. Az évekre lebontott feldolgozás során azt tapasztaltam, hogy nem történt statisztikailag szignifikáns változás a betegség előfordulásában. (V/1. A. Táblázat)

1992-94 között vizsgálva a Bükkzentkereszten és Répáshután a két zárt közösségben született gyermekek körében gyakoribb volt az AEDS, mint Szirmabesenyőn, ami bükkaljai iparvidék. 1992-1994 között az iparvidéktől elzárt Bükkzentkereszten és Répáshután 56 gyermek született. Közülük 21-nél alakult ki egy éves korig AEDS (37,5 %). Ugyanebben az időben Szirmabesenyőn, a bükkaljai iparvidéken született 178 gyermek közül 30-nál alakult ki 1 éves korra AEDS (16,8 %). A különbség statisztikailag szignifikáns: $p=0.0026$, Odds hányados:2.96. (V/1.A-B., V./2. Táblázat)

A további évekre vonatkozó összehasonlítás még nem fejeződött be.

V/1./ A. Táblázat

Az összes születésszám és az egy éves életkorig kialakult atopiás ekzema/dermatitiszindrómás esetek száma Szirmabesenyőn 1992-94-ben

<i>Szirmabesenyő</i>		
<i>Születési év</i>	<i>Születés szám</i>	<i>1 éves kor előtt kialakult AEDS</i>
1992	58	10
1993	54	12
1994	66	8
1992-94 összesen	178	30 eset

V/1./1. B. Táblázat

Az összes születésszám és az egy éves életkorig kialakult atopiás ekzema/dermatitiszindrómás esetek Bükkszentkeresztben és Répáshután együtt

<i>Bükkszentkereszt + Répáshuta</i>		
<i>Születési év</i>	<i>Születés szám</i>	<i>1 éves kor előtt kialakult AEDS</i>
1983.július 01. – 1984 június 30.	21	5
1991	17	4
1992	20	8
1993	21	11
1994	15	2
1992-94 összesen	56	21 eset
1995	18	7
1996	12	2
1997	14	4
1998	10	2
1999	13	7
2000	14	8
2001	15	6
2002	11	3
Összesen	199	69

V/1./2. Táblázat

Az 1992-94-ben Répáshután és Bükkszentkeresztben (Rh+Bk) illetve Szirmabesenyőn (Szb) született gyermekek körében csecsemőkorban kialakult atopiás ekzema/dermatitiszindróma gyakorisági adatainak statisztikai értékelése

Jellemzők	Rh+Bk	Szb	p=	Odd's hányados
1 éves korra kialakult AEDS esetek	21	30	0,0026	2.96
Születésszám 1992-1994	56	178		

Konklúzió

A vizsgálatokban levő alacsony szám miatt igazán értékelhető epidemiológiai (74, 173) következtetéseket nem vonhatok le. Adataim azt sugallják, hogy a két zárt hegyi faluban véletlenszerűnek tekinthető egy olyan populáció kialakulása, amiben az AEDS gyakoribb. Ugyanakkor, az figyelemre méltó, hogy itt úgy tűnik, a gyakoriság nem nő, nem változik. Az ország más területéről származó adatokhoz (180, 300) közelítőbb gyakoriságot mutató Szirmabesenyőn az előfordulás gyakoriságának változásait csak 2 év múlva tudjuk adatszerűen feldolgozni.

V/2. Az atopiás ekzema/dermatitis szindróma lefolyását jellemző adatok vizsgálata az általam gondozott gyermekek körében

Betegek

Összesen 713 gyermektől származnak az AEDS lefolyására vonatkozó adatok. A bőrfolyamatra, társuló egyéb atopiás betegségekre, az allergiás szenzibilizáció kialakulására, az atopiás családi anamnézisre összpontosítva történt a feldolgozás. A betegek a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Gyermekegészségügyi Központjának bőrgyógyászati rendelésén, valamint a részben bőrgyógyászati profilú 3-as Gyermekosztályán állnak kezelés és gondozás alatt. A legalább 5 éves korig követett 113 és a legalább 10 éves korig követett 100 gyermek bőrfolyamata középsúlyos. A legalább 14 éves korig követett 500 AEDS-ban szenvedő gyermek dermatitise inhomogén súlyosságú.

Módszerek

Az atopiás bőrfolyamat és társuló egyéb atopiás betegségek, allergiás szenzibilizáció kialakulására vonatkozó adatok a gyermekek gondozási kartonjában szereplő saját bejegyzéseim feldolgozásából származnak.

Statisztikai analízishez Student féle T tesztet, Fisher exact tesztet, Chi2 próbát, Odds hányados számítást, Yates korrekciót, illetve GraphPad Software V.2.03 verziót alkalmaztam (75).

Eredmények

V/2.A/1. Atopiás családi anamnézis

A rendszeresen ellenőrzött AEDS-ban szenvedő gyermekek adatainak elemzése alapján a betegség lefolyására vonatkozóan a következő eredményeket kaptam: A családi anamnézist 713 betegnél elemezve az ekzema előfordulását 36,5 %-nak találtam, ugyanakkor az asztma ill. rhinitis a vizsgált családok 14,4 és 15,3 %-ában fordult elő. Anyai ágon 28,4 %, apai ágon 19,8 %, testvérnél 20,3 % volt az atopiás betegségek előfordulása. (V/2.A/1.1-V/2.A/2. Táblázat)

V/2.A/1.1. Táblázat

Az AEDS-s gyermekek atopiás tüneteket mutató családtagjainak megoszlása családonként

Vizsgált AEDS-s gyermekek

Családoknál előforduló atopiás tünetek	14 év < n= 500	10-14 év n=80	5-9 év n=133	összes n=713 (gyakoriság%)
Ekzema	196	38	62	261 / 713 36.6 %
Asztma	72	20	50	103 / 713 14,4%
Rhinitis	76	4	18	109 / 713 15,3 %
Conjunctivitis	2	-	6	8 / 713 0.01 %
 Pozitív család	289/500	38 / 80	75/133	402 / 713
Összes vizsgált család (pozitív %)	57,8 %	47 %	58 %	56,5 %

V/2.A/1.2. Táblázat

Az AEDS-s gyermekek atopiás tüneteket mutató családtagjainak megoszlása a rokonsági kapcsolat jellege szerint

Atopiás tünetet mutató családtag rokonsági kapcsolatának jellege	Anyai ág	Apai ág	Testvér	pozitív család összes család (%)
Összes érintett/ összes vizsgált család n=713 (gyakoriság%)	210 / 713 29,4 %	141 / 713 19,8 %	145 / 713 20,3 %	402 / 713 56,5 %

Ezek az adatok korrelálnak más felmérések eredményeivel (19,85,125).

V/2. A/2. A bőrtünetek kialakulásának ideje atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél

Hat évig nyomon követett, a GYEK-ben gondozott 263 betegnél az AEDS-s bőrfolyamat 93,8 %-ban 3 éves kor előtt, 74,8 %-ban 1 éves kor előtt, 43,3 %-ban 3 hónapos kor előtt jelent meg. A 10 éves korig nyomon követett 192 esetből 10-nél, tehát 5,2 %-nál kezdődött az AEDS 6 és 10 év között. A 14 éves korig követett 100 gyermek közül 2 tünete jelentkeztek először 10 és 14 év között. (V/2.A/2. Táblázat)

V/2. A/2. Táblázat

A bőrtünetek kialakulásának ideje atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél

A tünet megjelenésének ideje	≤ 3 hó	3 hó < ≤12	1 év < ≤ 3 év	3 év < ≤ 6 év	6 év < ≤10 év	10 év <
14 évig nyomon követett 100 betegnél	33 33%	+ 16 49 %	+ 32 81 %	+ 10 91 %	+ 7 98 %	+2 100 %
10 évig nyomon követett 92 betegnél	32 34,8%	+ 38 76,1 %	+ 14 91.3 %	+ 5 96.7 %	+ 3 100 %	
6 évig nyomon követett 118 betegnél	63 49,2 %	+ 40 80,47%	+ 11 89 %	+ 4 100 %		
6 évig nyomon követett összesen 298 betegnél	128 43.3 %	+94 +31.5 % 74,8 %	+57 +19 % 93,8 %	+19 + 6,4 % 100 %		

Az eredmények egyértelműen jelzik, hogy az AEDS bőrfolyamat az esetek túlnyomó többségében már csecsemőkorban kialakult. Kapu és munkatársa által közölt adatok hasonlóak, ugyanúgy, mint a vizsgált betegcsoport összetétele (126).

V.A/3. Specifikus IgE pozitivitás és az atopiás nyálkahártya tünetek jelenléte különböző életkorú, súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél

Az allergiás szenzibilizációt három korcsoportra osztott, 100 súlyos AEDS-s gyermeknél specifikus IgE meghatározással vizsgáltuk. A súlyosság fogalmának azt tekintetem, hogy folyamatosan volt bőrtünete a betegnek., nem vált rövid időre sem tünetmentessé. A: 26 1,5-5 éves gyermek közül 10 mutatott specifikus IgE pozitívást (38 %), közülük egynek volt asztmája és allergiás rhinitise. B: 37 6-10 éves közül 23-nak (62 %) volt kimutatható specifikus IgE-je. Közöttük 8 (22 %) szenvedett légúti tünetektől is (4 asztmás és rhinitises, 3 asztmás, 1 rhinitises). C: 37 fős 11-17 éves csoportban 25 (68 %) volt a specifikus IgE pozitívás. Kísérő légúti tünetek (6 asztma, 5 rhinoconjunctivitis, 13 asztma és rhinitis) 65 %-uknál jelentkeztek a fenti életkorra. (V/2.A/3. Táblázat)

V/2. A/3. Táblázat

Specifikus IgE pozitívás és atopiás nyálkahártya tünetek jelenléte különböző életkorú, súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél

Életkor	Vizsgált betegek száma	Specifikus IgE pozitívás esetszám (%)	Nyálkahártya tünetek előfordulása esetszám (%)	Nyálkahártya tünetek lokalizációja
1,5 – 5 év	26	10/26 (38 %)	1/26 (3,8 %)	1 asztma+rhinitis
6 – 10 év	37	23/37 (62 %)	8/37 (22 %)	3 asztma 1 rhinitis 4 asztma+rhinitis
11 – 17 év	37	25/37 (68 %)	24/37 (65 %)	6 asztma 5 rhinoconjunctivitis 13 asztma+rhinitis

Az eredmények azt jelzik, hogy 10 éves kor után ebben a súlyos bőrtüneteket mutató csoportban a specifikus IgE pozitívás már alig változik. A társuló légúti tünetek viszont főleg ezután bontakoznak ki.

V/2.A/4. A közepesen súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómához társuló nyálkahártya tünetek kezdete, prick teszt és allergén specifikus IgE vizsgálatok eredményei különböző korcsoportokban

Prick teszttel, és/vagy specifikus IgE meghatározással vizsgáltuk az allergiás szenzibilizációt 200 közepesen súlyos AEDS-s gyermeknél. Közepesen súlyosnak azt tekintetem, akinek intermittáló, a normál napi tevékenységet súlyosan nem zavaró bőrtünetei voltak. Regisztráltam az atopiás nyálkahártya tünetek életkor szerinti megjelenését. A nyálkahártya tünetek gyakorisága az életkor előre haladtával ebben a csoportban is egyre nőtt. Öt éves korig 24/200 (12 %), tíz éves korig 43/200 (21,5 %) betegnek alakult ki atopiás nyálkahártya tünete. A prick teszt pozitívás mindkét korcsoportban szignifikánsan nagyobb

volt, mint a specifikus IgE pozitívitas. Hat éves kor alatt 74-ből 42 (56,7 %) prick és 81-ből 29 (35,8 %) specifikus IgE vizsgálat volt pozitív ($p=0,0102$, Odds hányados:2,353). A 6 év fölöttieket is beszámítva 145 prick tesztből 92 (63,4 %), 116 specifikus IgE vizsgálatból 41 (35,3 %) volt pozitív ($p<0,0001$, Odds hányados:3,175). Az egyes korcsoportokat összehasonlítva, az először tesztelt betegek körében a pozitív eredmények aránya nem mutatott szignifikáns eltérést. (V/2.A.4.1.- V/2.A.4.2.Táblázat)

V/2.A.4.1.Táblázat

Közepesen súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómához társuló nyálkahártya tünetek kezdete

Életkor AEDS-hez társuló atopiás nyálkahártya tünet	< 1 év	1-5 év	6-10 év	> 10 év	Összesen
Újonnan diagnosztizált asztma	-	17	12	1	30/200 (15 %)
Újonnan diagnosztizált rhinitis	1	14	9	1	25/200 (12,5 %)
Újonnan diagnosztizált conjunctivitis	-	5	2	1	8/200 (4 %)
Érintett új betegek száma	1	23	19	2	45/200
Érintett új betegek %	0,5	11,5	9,5	1	22,5 %
Prick teszt pozitívitas	1/1	41/73	46/65	4/6	92/45

V/2. A.4.2. Táblázat

Közepesen súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómában végzett prick és specifikus IgE vizsgálatok eredményei a különböző korcsoportokban

Életkor	< 1 év	1-5 év	6-10 év	> 10 év	Összesen
Specifikus IgE tesztek pozitívitas (esetszám)	4/13	22/58	12/29	0/6	41/116
Specifikus IgE tesztek pozitívitas (%)	30,7	36,7	41,3	-	35,3%
Prick tesztek pozitívitas (esetszám)	1/1	41/73	46/65	4/6	92/145
Prick tesztek pozitívitas (%)	-	56,1	70,7	66,6	63,4%
Odds hányados(Prick teszt pozitívitas- Specifikus IgE pozitívitas)		2,353		3,175	
$p= <$ (Prick teszt pozitívitas-Specifikus IgE pozitívitas)		0,0102		0,0001	

A súlyosabb bőrtüneteket mutató, V/2.A/3. Táblázatban tárgyalt 6-10 éves betegeknél hasonlóan magas a specifikus IgE pozitívitas előfordulása, mint az V/2.A/4.2. Táblázatban mindkét korcsoportnál tapasztalt prick teszt pozitívitas.

A folyamatosan bőrtünetes betegeknél nem végezhető prick teszt, csak a specifikus IgE vizsgálat jön szóba, mint allergénkutatás. Az enyhébb esetekben tünetmentes időszakban célszerűbb a prick tesztet elvégezni, mert az, szignifikánsan gyakrabban pozitív.

V/2.A.5. A 14 éves korban még fennálló atopiás ekzema/dermatitis szindrómához társuló egyéb atopiás tünetek

Annak eldöntésére, hogy a 14 éves korban még zajló, heterogén súlyosságú AEDS-hoz milyen gyakran társulnak nyálkahártya tünetek, 500, 14 éves életkorban heterogén súlyosságú bőrtüneteket mutató AEDS-s gyermek adatait elemeztem. Körükben 40,6 % (203/500) volt a nyálkahártya tünetek előfordulása. Közülük 123 volt asztmás, 81 rhinitises, 56 conjunctivitis (95 asztmás, 58 rhinitis allergiás, 42 conjunctivitis, 14 asztmás és rhinitises, 9 asztmás és rhinoconjunctivitis, 5 asztmás és conjunctivitis). Ebben a csoportban a csak hiányosan rendelkezésemre álló adatok miatt nem értékeltem az allergénkutatás eredményeit. (V/2.A/5. Táblázat)

V/2.A.5. Táblázat

Atopiás ekzema/dermatitis szindrómához 14 éves korban társuló egyéb atopiás tünetek

AEDS-hoz társuló nyálkahártya tünet	Asztma	Rhinitis	Conjunctivitis	Összesen
Előfordulás	123/500	81/500	56/500	203/500
Gyakoriság	24,6%	16,2%	11,2%	40,6%

A három csoport jellemzőit összevetve, látható, hogy súlyosabb bőrfolyamathoz 10 éves életkor után gyakrabban társul nyálkahártya tünet, mint a kevésbé súlyosabbhoz (20, 82, 126).

Megbeszélés

Az általam vizsgált AEDS-s gyermekek családi anamnézise atopia irányában 60% körül pozitív. Az anyai ág gyakrabban érintett, mint az apai. A testvéreknél az apai ághoz közelítő gyakorisággal fordulnak elő atopiás betegségek. A családtagok körében leggyakoribb atopiás betegség a dermatitis. Ezek az eredmények nagyon hasonlóak a már ismert irodalmi adatokhoz.(20, 86) Bemutatásukkal a beteganyagom jellemzése volt a célom.

Csecsemőkortól AEDS-ban szenvedő gyermekek allergénjeinek kutatása, bőr-, nyálkahártya atopiás tüneteire vonatkozó megfigyelések szerint az allergiás szenzibilizáció már korai életkorban kimutatható volt betegeinknél is. Tíz éves életkorig követve, a kevésbé súlyos bőrfolyamattal jellemezhető betegeknél a prick teszt hamarabb jelzi a szenzibilizációt, szignifikánsan gyakrabban mutat pozitivitást, mint a specifikus IgE vizsgálat. A folyamatosan súlyos dermatitisben szenvedő gyermekeknél a specifikus IgE pozitívítás 10 éves korra eléri az enyhébb bőrtüneteket mutató csoportban észlelt prick teszt pozitívítás gyakoriságát. Ezek a betegek a bőr állapota miatt in vivo csak kivételesen tesztelhetőek, mert nem kerülnek remisszióba. A szenzibilizáció kialakulását többnyire évekkel később követi a légúti atopiás tünetek megjelenése. Magyarázatként az szolgálhat, hogy a szenzibilizáció fő mechanizmusa a bőr Langerhans és Inflammatorikus Epidermális Dendritikus (IDEC) sejtjeinek nagy affinitású receptorai (FcεRI) segítségével következik be, csak fáziskéséssel vezet a légúti gyulladás kialakulásához, miközben a bőrfolyamat már zajlik. Ez azt is indokolhatja, hogy miért a súlyosabb bőrtüneteket mutató betegeknél jelentkezik gyakrabban az asztma. A nagy felületen gyulladt bőrön könnyebben és nagyobb mennyiségű potenciális allergén penetrálhat, több antigénprezentáló sejthez kapcsolódhat, így több memória T sejt alakulhat ki, kifejezettebb lehet az IgE termelés. A kevésbé gyulladt bőrön ez a folyamat nem olyan intenzív. Emellett mindkét csoportban potenciálisan a nyálkahártyákon is létrejöhet szenzibilizáció. Utóbbi esetben nyilván hamarabb manifesztálódnak az atopiás nyálkahártya tünetek. Dániában 1990-ben 5-16 éves AEDS-ban szenvedőknél az asztma előfordulása 4,5 %, a rhinitisé 0,5 %, az urticariáé 3,2 % volt. Angliában 1993-as adatok szerint az AEDS-sok 76 %-a fulladt. 1994-ben közöltek szerint Norvégia Oroszországhoz közeli területén AEDS 23 %-ában fordult elő, asztma 12,3-, rhinoconjunctivitis 20,6-, urticaria 13,1 %-ban. Kapu és munkatársa 1-20 évesek között 15,77 %-nak találta ekzema mellett az asztma előfordulását.(126) A bőrpanaszok abban a csoportban is 80 %-ban megjelentek 1 éves korra. Ez a betegcsoport összehasonlítható az általam vizsgálttal. Az eltelt 23 év alatt úgy tűnik, hogy gyakoribbá vált a légúti tünetek társulása. A rhinoconjunctivitis fiúknál, az asztma és az ekzema lányoknál volt gyakoribb. Törökországban,

Észak-Európában (Dánia, Németország, Norvégia) és Baranyában is a lányoknál találták gyakoribbnak az AEDS-t.

V/3. Az atopiás ekzema/dermatitis szindrómához társuló, illetve szövődményeként kialakuló cataracta gyakoriságának vizsgálata a gondozott, tartósan bőrtünetes gyermekeknél, a HLA genetikai háttér megismerésének céljából

Betegek

Intézetünk gyermek bőrgyógyászati rendelésére rendszeresen visszajáró, Hanifin és Rajka kritériumai szerint diagnosztizált AEDS-ban szenvedő gyermekek közül 1993. december 15-től 2004. július 30-ig 612 tartósan tünetes betegnél történt célzott szemészeti szakvizsgálat. Életkoruk az első vizsgálat időpontjában 1,1-17 (átlagosan:5,2) év volt. A bőrfolyamat átlagosan 2,2 éve (0,6-10) állt fenn. Kontroll csoport: az intézet gyermek szemészeti gondozójában 10482 nyilvántartott, 2 hó-14 év életkorú beteg.

A cataractában is szenvedő 25 AEDS-s beteg közül 24, valamint 11 nem cataractás AEDS-s gyermeknél HLA genetikai vizsgálat történt. A 35 beteg és 913 egészséges magyar kontroll személy HLA- antigénjeit határoztuk meg.

Módszerek

A szemészeti szakorvosi vizsgálatok (töröközeg, fundus, kooperációtól függően visus) a Borsod-A-Z Megyei Kórház Szemészeti Osztályának Ambulanciáján és Ortoptikai Rendelésén történtek. Kezdetben csak a 3 évnél idősebb, később az 1 év feletti közép súlyos és súlyos betegek közül a hét bizonyos napjain megjelenőket küldtük vizsgálatra. Negatív lelet esetén eleinte 1, majd 2 évenként, pozitív esetén kezdetben fél, később 1 év múlva végeztünk újabb vizsgálatot.

A genetikai vizsgálatok elvégzésére az Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet Molekulárgenetikai Laboratóriumában került sor. A HLA-ABC meghatározása szerológiai módszerrel, a DRB1, DQA1 és DQB1 allélek-é molekuláris genetikai módszerrel (PCR) történt. Az eredményeket 913 egészséges véradóéval hasonlítottuk össze.

Statisztikai analízishez Chi2 próbát, Odds hányados számítást, Yates korrekciót, illetve GraphPad Software V.2.03 verziót alkalmaztam.

Eredmények

V/3.A. A cataracta előfordulásának gyakorisága gyermekkori atopiás ekzema/dermatitis szindrómában és gyermekszemészetben megjelent nem AEDS-s betegekben

A cataracta és keratoconus az AEDS minor diagnosztikus kritériumai. Kíváncsi voltam betegeim körében az elváltozások gyakoriságára. Középsúlyos és súlyos AEDS-ban szenvedő 612 gyermeknél (301=49,1 % lány, 311=50,9 % 304 fiú) kerestünk keratoconust és cataractát, mint minor diagnosztikus jeleket. Az átlagéletkor az első szemészeti vizitkor 5,3 év (1,1-17) volt. Ekkor a bőrfolyamat átlagosan 2,2 éve (0,6-10) állt fenn. A cataracta 4,08 % (25/612) gyakoriságot mutatott. A kontroll 10482 gyermek közül 11 szenved congenitalis cataractában (0,104 %). Náluk a lencseelszürkülések különböző mértékűek, a ponszerútól a teljes homályig terjednek. (V/3.A. Táblázat)

VII/3.A. Táblázat

Cataracta előfordulása gyermekkori atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekekben és gyermekszemészetben random jelleggel megjelent gyermekek között

Vizsgált populáció	AEDS n:612	Kontroll. n: 10482	p<	Chi 2 Yates korrekcióval 1. szabadsági fok
Cataractás betegek száma	25 (4,08 %)	11	0,0001	298,25

AEDS-hoz ebben az életkorban nem társult keratoconus egyetlen betegnél sem. 25 betegnél összesen 28 szemén lehetett észlelni cataractát. A lencsehomályban (255) szenvedő gyermekek átlagéletkora az első pozitív eredményt adó vizsgálat idején 7,9 év (4-16,5) volt. A bőrfolyamat átlagosan 5,8 éve (0,5-14,5) állt fenn. A betegek közül heten asztmásak is. SCORAD Indexüket

az adott időpontban átlag 51-nek (36-91) számítottuk. Szemészetileg 4 éves kortól ellenőrzött, korábban épnek talált lencsékben egy 15 éves, csecsemőkortól súlyos “extrinsic” AEDS-ban szenvedő, de légúti tünetektől mentes leánynál mindkét oldalon találtunk kis centrális homályokat. A többi előzőleg ép szemű betegnél a kontrollok nem mutattak eltérést. A korábban homályosnak talált lencsékben a nyomon követés során eddig progressziót nem észleltünk, viszont két betegnél feltisztult a homály a több (3, ill. 7) éves nyomon követés során.

V/3. B. HLA-ABC, -DRB1, -DQA1, -DQB1 allélok előfordulása cataractában szenvedő atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekek és kontrollok körében

Az AEDS-ban szenvedő, cataractás gyermekek körében végzett HLA tipizálás során a normál népességgel összehasonlítva a betegcsoportban bizonyos HLA allélek gyakorisága eltérő volt. A normál populációhoz viszonyítva a következő allélek fordultak elő gyakrabban: HLA-A3 (37,5 a 20,8 %- hoz képest), B62(15) (25 vs.10,7 %), B27 (18,8 vs 10,1 %), HLA-DR1 (37,5 vs 18,8 %), DR4 (31,2 vs17,9 %), DQ1 (81,3 vs 61 %), DQ3 (81,3 vs 56 %) a betegcsoportban. A kisebb gyakorisággal előforduló allélek: HLA-B8 (4,1 vs. 21,5 %) HLA-A1 (6,3 vs 28,5 %), A10 (6,3 vs 18,6 %), B7 (6,3 vs 16,6 %), DR17(3) (12,5 vs 28,1%), DR7 (12,5 vs 26,2 %). A HLA tipizáláson átesett 35 AEDS-s gyermek között 2 hordozza a B8-as allélt (5,7%). A kontrollokhoz képest ez szignifikánsan alacsonyabb ($p=0,0198$, Odds hányados=4,51). A cataractás AEDS-s betegek körében még ritkább a HLA B8 előfordulása (1/24, 4,1 %). Ha a nem cataractás AEDS-sok HLA B8 előfordulását (1/11) viszonyítjuk akár a cataractás, akár a kontroll csoporthoz, nem kapunk statisztikailag szignifikáns különbséget. (VII/3. B. Táblázat)

Az eredmények felvetik a HLA-B8 allél protektív hatását, AEDS-val és különösen az AEDS-hoz társuló anterior subcapsularis cataractával szemben, de ennek epidemiológiai bizonyításához nagyobb esetszám szükséges.

V/3 B. Táblázat

HLA-ABC, -DRB1, -DQA1, -DQB1 allélok előfordulása cataractában szenvedő atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekek és egészséges magyar véradók körében

Vizsgált allélek	AEDS-s cataractás n:24	Egészséges véradók n:913	p=
HLA-A ₃	37,5%	18,8 %	nsz
-B62 ₍₁₅₎	25 %	10,7 %	nsz
-B27	18%	10,1 %	nsz
-DR ₁	37,5 %	18,8 %	nsz
-DR ₄	31,2 %	17,9 %	nsz
-DQ ₁	81,3 %	61 %	nsz
-DQ ₃	81,3 %	56 %	nsz
-B8	4,1%	21,5%	0,0408 Odds:6,28
-A ₁	6,3 %	28,5 %	nsz
-A ₁₀	6,3 %	18,6 %	nsz
-B ₇	6,3 %	16,6 %	nsz
-DR17 ₍₃₎	12,5 %	28,1 %	nsz
-BR7	12,5 %	26,2 %	nsz

Megbeszélés

Az AEDS-s gyermekeknél intézetünkben bevezetett rendszeres szemészeti szűrés eredményeiről nagy beteganyag kapcsán számoltunk be. Amellett, hogy a cataracta előfordulási gyakoriságát anyagunkban betegeinknél 4,08 %-nak találtuk, megállapíthatjuk, hogy keratoconus megjelenése a gyermekkorban még nem jellemző. A cataracta sem progrediál gyorsan, és a mi eseteinkben nem olyan súlyos fokú, mint egy korábban közölt hazai Andogsky szindrómás betegé (245). Az időben kiszűrt cataractás gyerekek pályaválasztásánál célszerű figyelembe venni azt a tény, hogy a folyamat kiterjedésének fokozódása esetén látáscsökkenés léphet fel. A rendszeres nyomon követést fontosnak tartjuk az esetleg szükséges beavatkozás idejének megválasztása miatt. Az életkor alapján összehasonlítható, Ibarra-Duran által vizsgált 68 fős csoportban 4,4 % volt a cataracta gyakorisága gyermekkori AEDS-ban. Más szerzők 0-25 % közötti előfordulást közöltek.

Az összes AEDS-ra vonatkozóan, de a cataractások esetében különösen szignifikánsan alacsonyabb a HLA B8 előfordulása, mint a kontrollokban. A nem cataractás AEDS-sokra vonatkozóan ez a különbség statisztikailag nem szignifikáns. Itt azonban alacsony (n:11) az esetszám. Coeliakiában magas a HLA B8 allél előfordulása. Atopiás tüneteket mutató coeliakiasok esetében ezt Versalko és Kárpáti is alacsonyabbnak találta (127, 128, 286).

Konklúzió

Az általunk elvégzett genetikai vizsgálatok eredményei arra engednek következtetni, hogy a HLA B8-as allél jelenléte esetleg véd az atopiás dermatitis, illetve a lencsehomály kialakulásával szemben.

V/4. Az epidermis nedvességtartalmának, valamint az indukált verejték Na⁺ és Cl⁻ koncentrációjának vizsgálata atopiás ekzema/dermatitis szindrómában

Betegek

A bőr nedvességtartalmának, valamint a verejték Na⁺ és Cl⁻ tartalmának (221) összehasonlító vizsgálatát 23 AEDS-ban szenvedő, valamint 20 egészséges, 0-16 éves gyermeknél végeztük el. Az atopiás betegek (12 fiú, 11 lány) átlagos életkora 6,3, a kontrolloké (11 fiú és 9 lány) 7,2 év volt.

Módszerek

A bőr nedvességtartalmának meghatározása SCALAR MY-707S nedvességmérő (corneometer) készüléssel történt. Szeptembertől áprilisig terjedő időszakban az orca és a kar hajlító felszínének bőrén mértem az epidermis nedvességtartalmát. Az eredményeket százalékban jelezte a készülék. A verejtékezés indukciója, a verejték gyűjtése a kar hajlító felszínéről iontoforézissel, SS-023 Pilogél lemez használatával történt. Macroduct Verejtékgyűjtő Rendszert (3700 SYS Webster) használtunk. A verejték Na⁺ és Cl⁻ tartalmának mérése Wescor 3100 verejtékmérő készüléssel történt. Az eredményeket mmol/liter-ben jelezte a kijelző.

Statisztikai analízishez Fisher exakt tesztet, Odds hányados számítást, Yates korrekciót, illetve GraphPad Software V.2.03 verziót alkalmaztam.

Eredmények

Az atopiás és kontroll bőrökön vizsgált bőrfiziológiai paraméterek eltérést mutattak. (V/4. Táblázat)

V/4. Táblázat

Az epidermis nedvességtartalma és az indukált verejték Na⁺ és Cl⁻ koncentrációja atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekekben és egészséges kontrollokban

Vizsgált paraméterek	AEDS (n:23)	Kontrollok (n:20)	p ≤
Facialis epidermis nedvesség tartalma (%) (szélső értékek, átlag) corneometer	(6,7 – 28.4) 21.1	(29,4 – 37,2) 34.8	0,005
Brachialis epidermis nedvesség tartalma (%) (szélső értékek, átlag) corneometer	(21 - 32.1) 28.5	(32.1 – 37,5) 34.3	0.05
Indukált verejték Na ⁺ ,Cl ⁻ koncentráció mmol/l, macroduct (szélső értékek, átlag)	(23-49) 37	(20-42) 31	0,05
Sikertelen verejtékindukció (pilocarpin) előfordulása	3 / 23	0 / 20	nsz

Atopiás bőrben az epidermis nedvességtartalma szignifikánsan kisebb, mint a kontrollokban. Ez a különbség különösen az arcon kifejezett. AEDS-s gyermekek verejtékében magasabb a Na⁺ és Cl⁻ koncentráció, mint a kortárs egészségesekében (37mmol/l vs. 31mmol/l, p<0,05). Viszonylag gyakran (3/23 vs. 0/20), nem nyerhető tőlük verejték. Ezek az eredmények a csökkent verejtékezés mellett szólnak AEDS-ban.

Megbeszélés-Konklúzió

Az atopiás bőrű egyének verejték Na⁺ és Cl⁻ tartalmának (213) vizsgálatáról nincsenek irodalmi adatok. Az indukálható verejték mennyiségét illetően ellentmondóak a közlések (65, 200). Általunk az atopiás bőrből nyert verejték Na⁺ és Cl⁻ tartalma a kontrollokhoz képest szignifikánsan magasabb volt. Ezen kívül a 23 beteg közül 3-nál nem sikerült a pilocarpinnal verejtéket indukálni. A talált adatok a csökkent verejtéktermelés indirekt jelei lehetnek AEDS-ban. Ezt a bőr szerkezeti és farmakológiai eltérésén kívül a verejték ellenes antitestek hatása is magyarázhatja (99). A bőrfiziológiai vizsgálatok eredményei megerősítik a barrier funkciót javító kezelések fontosságát és szükségességét AEDS-ban.

V/5. A bőr barrier funkciózavarából következő eltérések vizsgálata atopiás ekzema/dermatitis szindrómában

V/5.A. Bakteriális bőrfekció előfordulása atopiás ekzema/dermatitis szindrómában

Betegek

1985. január 01. és 1993. április 30. között bőrpanaszokkal 7400 0-18 éves gyermeket kezeltünk. Ebből 675 (9,1 %) pyodermás esetet diagnosztizáltunk. Közülük 218/675, 31,4 % AEDS-ban szenvedett. Összehasonlításként 162, 2000-ben vizsgált 0-18 éves pyodermás eset adatai szolgáltak.

Súlyos, illetve középsúlyos AEDS-ban szenvedő 72 (2-17 éves) ((átlagéletkor 8 év)) gyermek (34 fiú, 38 lány) adatai kerültek feldolgozásra a Staphylococcus aureus kolonizáció, allergén specifikus, valamint nem allergén specifikus antitestek és a klinikai állapot kapcsolatára vonatkozó vizsgálatok során. A kontroll csoport 22 egészséges, 1,5-14 éves gyermekből állt (10 fiú és 12 lány, átlagéletkor 8,6 év).

Módszerek

Az atopiás bőr pyogén szuperinfekciójára vonatkozó kutatás során retrospektív úton áttanulmányoztam a gondozási kartonokat és a kórlapokat. Rendszereztem az alaphetegségre, életkorra, kórokozókra, antibiotikum-érzékenységre, évszakos előfordulásra, terápiára vonatkozó adatokat.

A mikrobiológiai vizsgálatokhoz a mintavétel tünetes bőrről steril vattatamponnal történt a gyermek bőrgyógyászati rendelőben. Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei ÁNTSZ Bakteriológiai Laboratóriumában került sor a tenyésztésre és azonosításra. A vattatampon CM (főtt hús) bouillon táptalajba mártottuk, majd szilárd (csokoládé agar, véres agar, eosin-metilénkék agar) táptalajra szélesztettük. 37 Celsius fokon 24 órán át inkubáltuk. Kórokozóra gyanús telepek esetén elindítottuk az azonosítást (biokémiai, egyéb reakciók). A rezisztencia vizsgálatok korongdiffúziós módszerrel történtek. A csíraszám meghatározását szemikvantitatív módszerrel végeztük.

A DEOEC III. Sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában az ANF antitestek kimutatása indirekt immunfluoreszcens módszerrel HEp2 sejteken, az antikardiolipin és anti β_2 glycoprotein I mérése ELISA módszerrel történt (152). A szérum össz IgE vizsgálatához lézer nefelometriát alkalmaztunk. Az allergén-specifikus IgE meghatározására immunoblot vizsgálattal került sor (INTEX Basel) (226).

Statisztikai analízishez Student féle t tesztet, Fisher exact tesztet, Odds hányados számítást, Yates korrekciót, illetve GraphPad Software V.2.03 verziót alkalmaztam.

Eredmények

V/5.A. Az atopiás pyodermás esetek és a leggyakoribb kórokozók előfordulása hosszútávú nyomon követés során

A pyodermás betegek sebváladékából készült mikrobiológiai vizsgálatok eredményeit azért elemeztem, hogy adatokat nyerjek az AEDS felülfertőződésének gyakoriságáról, és a későbbiek során antibiotikum érzékenység nélkül elindítandó terápia kiválasztásához segítsenek a tapasztalatok. Az elemzett pyodermás esetek között a primer impetigón kívül az atopiás bőr felülfertőződése volt a leggyakoribb: 218/675 eset (31,4 %). 494 esetben volt pozitív a bakteriológiai vizsgálat eredménye. A 2000 évben kapott 162 pyodermás pozitív bakteriológiai eredmény közül 39/162, 24,5 % volt atopiás bőrbetegeké. (V/5.A. Táblázat)

V/5. A. Táblázat

Az atopiás pyodermás esetek és a leggyakoribb kórokozók előfordulásának hosszú távú nyomon követése

Vizsgált időszak	<u>Ekzema/</u> <u>pyoderma</u>	Staphylococcus aureus/ AEDS-s pyodermák	Staphylococcus aureus+ Streptococcus pyogenes AEDS-s pyodermáknál	Streptococcus pyogenes AEDS-s pyodermáknál
1984 – 1993	155/494 31,4 %	115/155 74,2 %	34/155 21,9 %	59/155 38 %
2000	39/162 24,5 %	34/39 87,18 %	12/39 30,77%	18/39 46,1 %
P=	nsz	nsz	nsz	nsz
Odds hányados	1.42	0,4228	0.63	0,71

A váladékból kitenyészett baktériumok előfordulási gyakoriságát a *Staphylococcus aureus* és a *Streptococcus pyogenes* túlsúlya jellemezte. Jelentős volt a két mikroba együttes előfordulása. Az atopiás fertőzött bőrről gyakrabban tenyésztett ki a *Staphylococcus aureus*, mint a nem atopiás bőrfertőzésekről. Az atopiások körében a *Staphylococcus* kimutathatósága a sebváladékból 74,2 %-ról 87,18 %-ra, statisztikailag nem szignifikáns mértékben nőtt 2000-re. A gyakoribbá vált (21,9 vs. 30,77 %) kevert típusú fertőzések klinikailag súlyosabb lefolyást mutattak.

V/5.B. Az atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő gyermekek bőrfelületéről kitenyészett baktériumok (kolonizáció és/vagy infekció)

Az irodalomból ismert nagy arányú *Staphylococcus aureus* kolonizáltság mértékére és ennek az AEDS-s betegek klinikai és laboratóriumi paramétereire kifejtett hatására voltam kíváncsi. Közepesen súlyos, ill. súlyos (SCORAD Index: 24-90, átlag: 48,3), 8 év átlagéletkorú, AEDS-ban szenvedő gyermekek körében a tünetes bőr bakteriális kolonizációját 41/72, azaz 57 %-osnak találtuk. Az esetek túlnyomó többségében (40/41) *Staphylococcus aureus*, 3 esetben *Streptococcus pyogenes*, ebből 2 esetben mindkettő kitenyészett a bőr felszínéről vett mintából. Klinikailag 5 esetben mutatkozott pyoderma. Ezek között volt mindhárom *Str. pyogenes* pozitív beteg. (V/5.B. Táblázat)

VII/5. B. Táblázat

Az atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő gyermekek bőrfelületéről kitenyészett baktériumok (kolonizáció és/vagy infekció)

Kitenyészett baktérium	Pozitív esetek	Pyoderma
<i>Staphylococcus aureus</i>	38/72 (52,8%)	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/72 (14,%)	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i>	2/72 (2,8%)	2
Bakteriális pozitivitás	41/72 (57%)	5/41 (12%)

Az irodalomból ismert, magasabb életkorú AEDS-s betegek körében a 90%-ot is meghaladó Staphylococcus aureus kolonizációt az általunk alkalmazott módszerrel ebben a korcsoportban alacsonyabbnak találtuk. A kolonizáltak 12%-ánál jelentkezett pyoderma.

V/5.C.1. A nem allergén specifikus antitestek előfordulása gyermekkori atopiás ekzema/dermatitis szindrómában

A 72 betegnél vizsgáltuk a nem allergén-specifikus IgG és IgM antitestek előfordulását. Emelkedett antikardiolipin IgM 12, IgG 2, anti β_2 glycoprotein I IgM 6, IgG 3 és ANF 10 gyermeknél volt kimutatható. A két antifoszfolipid antitest kórosan magas szintje szignifikánsan gyakrabban fordult elő AEDS-s betegeknel (18/72, 25 %), mint a kontrolloknál (1/22), $p=0,0378$. Az Odds hányados 7 volt. Kifejezve, hogy az antifoszfolipid (főként antikardiolipin IgM) antitestek kóros emelkedése 7x gyakoribb AEDS-s gyermekek, mint az egészségesek körében. Az ANF pozitivitás előfordulása 10/72, 14 %, statisztikailag nem szignifikáns mértékben volt gyakoribb az AEDS-s betegek esetében az egészséges kontrollokhöz (2/22) képest. (VII/5.C/1. Táblázat)

V/5. C.1. Táblázat

Nem allergén specifikus (ANF, antifoszfolipid) IgG és IgM típusú antitestek előfordulása atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő és egészséges gyermekek körében

Antitest pozitivitás	Atopiás ekzema/dermatitis (n:72)	Egészséges kontrollok (n:22)	p=	Odds hányados
ANF IgG (IF)	10 (14 %) 9 granuláris, 1 nukleoláris	2 1 granuláris, 1 nukleoláris	nsz	1,52
Antikardiolipin IgM (ELISA)	12 (16%)	1	nsz	4,2
Antikardiolipin IgG (ELISA)	2 (2,7%)	0	nsz	1,596
Anti β_2 glycoprotein I IgM (ELISA)	6 (8,3 %)	0	nsz	4,398
Anti β_2 glycoprotein I IgG (ELISA)	3 (4,1 %)	0	nsz	2,266
Nem-allergén specifikus (ANF, APL) IgG és/vagy IgM antitest pozitív betegek	21 (29,3 %)	2	nsz	4,118
Antifoszfolipid (ACL, A β 2GPI) IgG és/vagy IgM antitest pozitív betegek	18 (25 %)	1	0,0378	7

V/5.C.2. Nem allergén specifikus antitestek, össz és allergén specifikus IgE előfordulása atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő gyermekek szérumban

A nem allergén-specifikus antitestek mellett vizsgáltuk az össz- és allergén-specifikus IgE előfordulását, egymáshoz való viszonyát atopiás ekcéma/dermatitis szindrómás és egészséges kontroll gyermekek szérumban.

A nem allergén-specifikus antitestek előfordulása (11/31=35 %) szignifikánsan magasabb volt a normál szérum össz IgE-t mutató AEDS-s betegeknél, mint az egészséges kontrolloknál (1/20), $p=0,0169$, Odds hányados 10,45. A magas szérum össz IgE-t (10/41=24%, vs.1/2 $p=0,1579$) mutató AEDS-s gyermekeknél ez a különbség nem szignifikáns. Az AEDS-s betegeknél a magas szérum össz IgE 41/72=57 %, a specifikus IgE előfordulása 37/72=51 % volt. (V/5.C.2. Táblázat)

V/5. C.2. Táblázat

Nem allergén specifikus antitestek, össz és allergén specifikus IgE előfordulása atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő és kontroll gyermekek szérumban

Laboratóriumi paraméterek	AEDS-s gyermekek	Egészséges kontrollok(n:22)	p<=	Odds hányados
Nem allergén specifikus (ANF, APL) IgG és IgM antitestek/normál szérum össz IgE	11/31 (35 %)	1/20	0.0169	10.45
Nem allergén specifikus (ANF, APL) IgG és IgM antitestek/magas szérum össz IgE	10/41 (24 %)	1/2	nsz	0.32
Antifoszfolipid pozitívitas/allergén specifikus IgE negatívitas	7/35 (20 %)	1/22	nsz	6.222
Antifoszfolipid pozitívitas/allergén specifikus IgE pozitívitas	9/37 (27 %)	0/0	-	-
Magas szérum össz IgE szint	41/72 (57 %)	2/22	0.0001	13.226
Allergén specifikus IgE pozitívitas	37/72 (51 %)	0/22	0.0001	44.535

A normál szérum össz IgE-hez tehát szignifikánsan gyakrabban társulnak a nem allergén specifikus antitestek, mint az emelkedett szérum össz IgE-hez.

V/5.C.3. Az emelkedett antikardiolipin, anti β 2 glycoprotein I, ANF antitestek és a szérum össz IgE, valamint az allergén specifikus IgE társulása az atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő egyes gyermekeknél

A 13 magas antikardiolipin (11 IgM, 1 IgG és IgM, 1 IgG izotípus) szintet mutató beteg közül 8-nak magas volt a szérum össz IgE szintje (53). Ebből a 8-ból 6-nál specifikus IgE pozitívitas mutatkozott. Két esetben normál össz IgE szint mellett volt kimutatható specifikus IgE. (V/5.C.3. táblázat)

V/5.C.3. Táblázat

Az emelkedett antikardiolipin, anti β 2 glycoprotein I, ANF antitestek és a szérum össz IgE, valamint az allergén specifikus IgE társulása az atopiás ekzema/dermatitis szindrómás egyes gyermekeknél

Betegek	Antikardiolipin IgM és IgG (norm.: IgG<22, IgM<16U/ml)	Anti β 2 glycoprotein I IgM és IgG (norm.:IgG<14.6, IgM<34U/ml)	Szérum össz IgE (norm.:100<U/ml)	Allergén specifikus IgE pozitívitas jellege
1.	IgM: 21.9		78.7	inhalatív
2.	IgM: 22.5		3234.0	inhalatív + nutritív
3.	IgM: 44.8		142.1	-
4.	IgM: 34.1		2388.0	inhalatív
5.	IgM: 33.2		212.6	Inhalatív
6.	IgM: 28.9		54.9	-
7.	IgM: 21.1		819.6	inhalatív
8.	IgM: 118.5 IgG: 36.3		17.5	-
9.	IgG: 25.4	IgM: 45.3 IgG: 32.3	17.5	inhalatív + nutritív
10.	IgM: 24.3	IgM: 37.2	268.4	inhalatív
11.	IgM: 29.4	IgM: 121.7	225.7	-
12.	IgM: 18.9		525.6	inhalatív+nutritív
13.	IgM: 25.9		17.5	-
Pozitívitas aránya	13/13	3/13	8/13	8/13

A 8 betegből 5 csak inhalatív allergénnel szemben, 3 inhalatív és táplálék allergénnel szemben is mutatott specifikus IgE pozitivitást.

V/5.C.4. Normál és emelkedett szérumban antikardiolipin antitestek mellett kimutatható allergének típusai atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél

A magas antikardiolipin antitestekkel jellemezhető 13 beteg közül 6, ezzel szemben az 59 normál antikardiolipin szinttel jellemezhető beteg közül csak 10 termelt atka specifikus IgE-t (Dermatophagoides Pteronissinus, Dermatophagoides Farinae). Odds hányados:4,2, p=0.0322. (V/5.C.4. táblázat)

V/5. C.4. Táblázat

A normál és emelkedett szérumban antikardiolipin antitestek mellett kimutatható allergének típusai atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél (n:72)

Allergén specifikus IgE	AEDS-s betegek magas antikardiolipin antitesttel (13/72=18%)	AEDS-s betegek normál antikardiolipin antitesttel (59/72=82%)	p< =	Odds hányados
Rozs	6/13	18/59	nsz	1,95
Atka	6*/13	10/59	0,0322*	4,2
Gyom	5/13	11/59	nsz	2,7
Fű	2/13	12/59	nsz	0,72
Macska és/vagy kutya	2/13	12/59	nsz	0,72
Fák	2/13	6/59	nsz	1,6
Kukorica pollen	2/13	4/59	nsz	2,5
Szója	2/13	4/59	nsz	2,5
Paradicsom	2/13	3/59	nsz	3,39
Érintett esetek	8/13	29/59	nsz	1,65
Az allergén specifikus IgE összes típusa/ betegszám	35/8	93/29	nsz	1,708

Tehát a kórosan magas szérumban antikardiolipin szintekhez szignifikánsan gyakrabban társult atka (223) szenzibilizáció, mint a normál szérumban antikardiolipin szintekhez. A gyom- és rozspollen specifikus IgE pozitívitás is gyakrabban fordult elő emelkedett antikardiolipin szintekkel, bár nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (gyom:5/13 vs 11/59, Odds hányados:2.7, rozspollen:6/13 vs. 18/59, Odds hányados:1.95). Ezek az allergének mind inhalatív típusúak.

V/5.D.1. ANF, antifoszfolipid és allergén specifikus antitestek előfordulása bakteriálisan kolonizált és nem kolonizált bőrű atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő gyermekeknél

ANF, antifoszfolipid és allergén-specifikus IgE antitestek előfordulása eltérést mutatott baktériummal kolonizált és nem kolonizált bőrű atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél. (V/5.D.1. Táblázat) Az egyes antitesteket vizsgálva ez az átlagosan 2,4-szeres Odds hányadossal jellemezhető különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Másrészt szignifikánsan magasabb volt a kimutatható allergén specifikus IgE típusainak össz száma a 20 kolonizált bőrű betegnél (92/20), mint a 17 nem kolonizált bőrűnél (36/17), $p=0,0474$, Odds hányados:2,172. Említésre méltó, hogy a rozspollen specifikus IgE előfordulása szignifikánsan gyakoribb a kolonizált betegek körében ((17/41), mint a nem kolonizáltak között (7/31), $p=0,0184$, Odds hányados 4,25.

V/5. D.1. Táblázat

ANF, antifoszfolipid, és allergén specifikus antitestek előfordulása bakteriálisan kolonizált és nem kolonizált bőrű atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő gyermekeknél

Antitest pozitívitás	Baktériálisan kolonizált bőrű betegek (41, 56%)	Baktériálisan negatív bőrű betegek (31, 44%)	p<=	Odds hányados
Nem-allergén specifikus: ANF	8 (19.5%)	2 (6,4 %)	nsz	3,5
Antikardiolipin	9 (22%)	4 (13 %)	snz	1,89
ANF+antikardiolipin	5 (12.2%)	2 (6,4 %)	nsz	3,515
Antifoszfolipid (antikardiolipin és/vagy anti β 2-glycoprotein I)	12 (29,2%)	6 (19 %)	nsz	1,724
Nem-allergén specifikus antitest (ANF és/vagy ACL és/vagy A β 2GPI) pozitív betegek	15 (36,5 %)	6 (19,2 %)	nsz	2,404
Nem-allergén specifikus antitestek össz száma	22/15	11/6	nsz	0,8

Antitest pozitívitas	Bakteriálisan kolonizált bőrű betegek (41, 56%)	Bakteriálisan negatív bőrű betegek (31, 44%)	p<=	Odds hányados
Allergén specifikus IgE:				
Rozs pollen	17 (41,5%)	7 (22,6 %)	0.0184	4,25
Atka	12 (29,3%)	4 (13 %)	nsz	2,793
Gyom pollen	11 (26,8%)	5 (16,1%)	nsz	1,907
Kutya-, macska hám	11 (26,8 %)	3 (9,7 %)	nsz	3,42
Fű pollen	10 (24,4 %)	4 (13 %)	nsz	2,177
Fa pollen	5 (12,2 %)	3 (9,7 %)	nsz	1,296
Kukorica pollen	4 (9,7 %)	2 (6,4 %)	nsz	1,56
Szója	3 (7,3 %)	3 (9,7 %)	nsz	0,7368
Paradicsom	3 (7,3 %)	2 (6,4 %)	nsz	1,145
Allergén specifikus IgE pozitív betegek:	20 (48,8 %)	17 (54,8 %)	nsz	0,7843
Allergén specifikus IgE össz száma/érintett betegek száma	92/20	36/17	0.0474	2,172

Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy AEDS-s betegek bőrén a bakteriális kolonizáció elősegíti a poliszenzibilizáció kialakulását, elsősorban inhalatív allergénekkal szemben.

V/5. D.2. A bőr bakteriális kolonizáció, nem-allergén specifikus, allergén specifikus antitestek előfordulása 72 atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő, az átlag alatti és feletti SCORAD Indexű gyermeknél

Vizsgáltuk a bakteriális kolonizáció, ANF, antifoszfolipid, allergén-specifikus IgE pozitívitas és a SCORAD Index kapcsolatát atopiás ekcéma/dermatitis szindrómás gyermekeknél. A SCORAD Indexek átlaga 48,3 volt a vizsgált 72 AEDS-s gyermeknél. Nem mutatkozott szignifikáns különbség a bakteriális kolonizációval (53,2), ANF (52,9), antikardiolipin (52,3), antifoszfolipid (antikardiolipin, anti β_2 glycoprotein I) (49,9), kombinált ANF és/vagy antifoszfolipid (50,18) és allergén-specifikus IgE pozitívitasal jellemezhető betegek esetében. (V/5.D.2. Táblázat)

V/5. D.2. Táblázat

A bőr bakteriális kolonizáció, nem-allergén specifikus, allergén specifikus antitestek előfordulása 72 atopiás ekzema/dermatitisz szindrómában szenvedő, az átlag (48,3) alatti és feletti SCORAD Indexű gyermeknél

Betegek jellemzői	48,3 feletti SCORAD Index n:31	48,3 alatti SCORAD Index n:41	p<=
Bakteriális kolonizáció (n: 41)	25	16	0.0007
ANF pozitívitas (n:10)	5	5	nsz.
Antifoszfolipid pozitívitas (n:18)	6	12	nsz.
ANF és/vagy antifoszfolipid pozitívitas (n:21)	9	12	nsz.
Allergén specifikus IgE pozitívitas (n:37)	18	19	nsz.

Másrészt az átlagosnál magasabb SCORAD Index előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a bakteriális kolonizációt mutató betegek körében, mint a nem kolonizáltakéban ($p=0,0007$, Odds hányados 6,5). Az ANF pozitívitas és a specifikus IgE előfordulása enyhe, statisztikailag nem szignifikáns összefüggést mutatott a betegség súlyosságával (Odds hányados 2,22 és 1,603). Az antikardiolipin antitestek kóros szintje általában nem mutatott összefüggést a SCORAD Index-el. A legsúlyosabb (SCORAD>75) AEDS-s esetek azonban szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő a magas (4/13), mint a normál (2/59) antikardiolipin szintű betegek között. Odds hányados: 9.077, $p=0.0185$.

Fentiek alapján megállapítható, hogy a bakteriálisan kolonizált bőrűek körében gyakoribb a súlyos bőrfolyamat, mint a bakteriálisan nem kolonizáltak között.

Megbeszélés

I.

A pyogén bőrfertőzések trendjét vizsgálva megközelítően 10 év alatt a felülfertőzött atopiás dermatitiszes betegek aránya csökkent az összes pyodermás eset között. Ezzel szemben az

atopiás sebvádékokból a Staphylococcusok kimutathatósága, valamint a klinikailag súlyosabb, kevert típusú fertőzések aránya nőtt.

A Staphylococcus aureus és az allergének együttes jelenléte súlyosítja a gyulladást. Saját beteganyagon a kolonizált betegeknél az átlagos inhalatív allergén szám szignifikánsan magasabb volt, mint a nem kolonizáltaknál. Itt a szuperantigének és a károsodott barrier együttes hatásai érvényesülhetnek. Ezt a Staphylococcusok által facilitált poliszenzibilizációt előtűnk az irodalomban még nem közölték. Az átlagnál magasabb, 48,3 fölötti SCORAD Indexszel jellemezhető súlyosabb állapot gyakrabban fordult elő a bakteriálisan kolonizáltak körében.

Az atopiás bőrfolyamat terápiaájában fontos szerepe van az antistaphylococcus kezelésnek. Ez lehet szisztémás antibiotikum, mely mind a kután, mind a nazális kolonizációt mérsékli, vagy megszünteti. A helyileg alkalmazott antibakteriális és kortikoszteroid kombináció, valamint kalcineurin inhibitorok (Tacrolimus, Pimecrolimus) a bőr bakteriális kolonizációját és a nem pyogén, részben szuperantigének által provokált gyulladást is csökkentik

II.

Az irodalomban először mi közöltünk olyan adatokat, amelyek az antikardiolipin és antinuklearis antitestek (80) előfordulására vonatkoznak, továbbá érintik a bőr bakteriális kolonizációját, a szérumban össz és inhalatív allergén specifikus IgE-t atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő gyermekeknél. Eredményeink azt mutatják, hogy az antifoszfolipid (főként antikardiolipin IgM) és ANA IgG a kontrollokhoz képest a két leggyakrabban előforduló nem allergén-specifikus antitest a gyermekkori AEDS-ban. Ambrozic nutritív allergének szerepét vetette fel fiatalabb AEDS-s betegek emelkedett anti- β 2 mikroglobulin szintjeinek háttérében (9). A kardiolipin szerű foszfolipidek az inozit-foszfátidek különböző típusai lehetnek, melyek állati és növényi szövetekben egyaránt előfordulnak. Feltételezzük, hogy egyes inhalatív allergének lipidkomponensei (a vizsgálataink alapján főként az atkák és a rozs), az atkák által károsított, részlegesen emésztett emberi hámsejtek foszfolipid komponensei, a Pseudomonas törzsek staphylolytikus proteázai által felszabadított kardiolipin és foszfatidilglicerol, továbbá még nem meghatározott, belső antigének az antigén mimikri útján antifoszfolipid (főleg antikardiolipin IgM) antitesttermelést indíthatnak el (47, 158, 162, 250, 251, 284). A foszfolipid és nukleáris antigénekkal szembeni antitestek megjelenése az atopiás karaktertől függetlennek tűnik, inkább az AEDS "intrinsic" típusához látszik kötődni. Lehetséges, hogy az antitesteknek ezek a típusai az AEDS-ban genetikai okokból károsodott barrierű bőrhöz kötődnő, bizonyos külső antigének foszfolipid és nukleoprotein (légúti allergén, illetve baktérium alkotórész)

komponenseivel szemben termelődnek, míg az “extrinsic típusú AEDS-ban az allergén-specifikus IgE válasz alakul ki.

V/6.A. Súlyos, gyermekkori atopiás ekzema/dermatitis szindrómában alkalmazott, elnyújtott Inosine Pranobex kezelés hatása a gyermekek klinikai állapotára az immunparaméterek változása tükrében

Betegek

1991. májusától 1992. júliusáig tartó vizsgálati időszakban 22, klinikailag súlyos állapotban lévő AEDS-s beteget kezeltünk fél éven át Isoprinosine-al (41). A 10 fiúból és 12 lányból álló csoport átlag életkora 4,8 év, a legfiatalabb 1, a legidősebb 13.5 éves volt. Húsz Isoprinosine-al nem kezelt, AEDS-s beteg szolgált kontrollként. Átlag életkoruk 4,3 év (1-14 év) volt. Kilenc fiúból és 11 lányból állt a csoport. Náluk is elvégeztük 2 alkalommal, fél éves időközönbséggel, 1998-2000 között, a kezelt betegeknél szignifikáns változást mutató paraméterek vizsgálatát.

Módszerek

AEDS-ban az Inosine Pranobex-et eltérő módon adagoltuk a vizsgálat során 2 életkori csoportban. I. csoport: 2 év felettiak, az első héten 3x500, a 2. héten 2x500, a 3. héttől 500 mg-ot, II. csoport: 2 év alattiak, az első héten 2x500, a 2. héten 3x250, a 3. héttől 500 mg-ot kaptak naponta az Isoprinosine (500 mg inosiplex) tablettából (BIOGAL Debrecen). A kúra kezdetén és végén 5-ös vizuális analóg skálán rögzítettük a klinikai állapot következő jellemzőit: érintett testfelszín %, viszketés, nedvedzés, pörkösödés, lichenifikáció. A társuló légúti (rhinitises, asztmás, infekciós) tünetek gyakoriságát, tartamát megelőző egy évben és a követés során a szülő elmondása alapján értékeltük. A celluláris, humorális immunrendszer paramétereinek vizsgálatát a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Központi Klinikai Laboratóriumában (19) végeztük. Klinikai vizsgálat a közti időben először 4 hét múlva, majd minimum 8 hetente, szérumszén-dioxid szint meghatározás a kezelés kezdetén és végén történt.

Klinikailag 1994 márciusáig (18-32 hónapon át) követtük nyomon a betegeket. Az életkori (128) változások figyelembe vételéhez 20 fős kontroll csoportot vizsgáltunk. Elvégeztük a szignifikáns változást mutató paraméterek vizsgálatát az Isoprinosine-al nem kezelt, 4,3 év átlag életkorú (1-

14 év), 9 fiúból és 11 lányból álló AEDS-s betegcsoportnál is 1998-2000 között fél éves időkülönbséggel, két alkalommal.

Eredmények

V/6.A.1. Isoprinosine-al végzett immunmodulálás hatása atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekek klinikai állapotára

Prolongált immunmoduláló kezelés során (Inosine Pranobex) AEDS-s gyermekek klinikai állapota egyértelműen javult. A társuló légúti tünetek (recidív obstruktív bronchitis 6 eset, asztma 3 eset, rhinitis allergica 1 eset, recidív légúti hurutok 2 eset) 12 esetben enyhültek, ritkultak vagy megszűntek. Egy asztmás, rhinitises esetben változatlanok maradtak. 9 esetben légúti tünetek nem társultak a bőrfolyamathoz. A bőrről a nedvedző, pörkös erupciók eltűntek, a viszketés mértéke csökkent, bár nem szűnt meg. Az infiltrált testfelület százalékos aránya szignifikánsan, az átlag 44,3-ról 13,9-re csökkent ($p < 0,001$). (V/6.A.1. Táblázat)

V/6. A.1. Táblázat

Isoprinosine-al végzett immunmodulálás hatása atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekek klinikai állapotára

Ekzemás tünetek	Th előtt	Th után	p<=
Kiterjedés: testfelszín %-a	44,3	13,9	0,001
Viszketés *	3,52	1,7	nsz.
Lichenificatio*	2,1	0,7	nsz.
Pörk*	2,26	0,95	nsz.
Nedvedzés*	0,9	0,068	nsz.

*score: 0-4, 0: a legenyhébb, 4: a legsúlyosabb

V/6.A.2. Isoprinosine-al végzett immunmodulálás hatása atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekek immunparamétereire

Kórosan emelkedett össz IgE szintet a szérumban 14 betegnél találtunk. E paraméternél nem észleltünk csökkenést a terápia végéig. A szérum IgG szintek átlaga 9,154 g/l-ről 11,566

g/l-re ($p < 0,05$), az IgA szinteké 0,938 g/l-ről 1,850 g/l-re, statisztikailag szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,01$). (V/6.A.2. Táblázat)

V/6.A.3. Isoprinosine terápiában nem részesített atopiás ekzema/dermatitis szindrómában szenvedő gyermekek immunparamétereinek változása 6 hónapos nyomon követés során

Az 1998-2000-ben vizsgált 20 gyermek által alkotott, Isoprinosine-nal nem kezelt kontroll csoportnál ezek a paraméterek fél év alatt nem mutattak szignifikáns változást, jelezve, hogy az Isoprinosine-al kezelt gyermekeknél talált változások nem a növekedésből adódnak, hanem a gyógyszeres kezeléshez köthetőek.

V/6.A.2. Táblázat

Isoprinosine-al végzett immunmodulálás hatásának mérése atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekeknél

Paraméter	Mérték-egység	Kornak megfelelő értékek	Eset-szám	Terápia előtt	+ - SD	Eset-szám	Terápia után	+ - SD	p <=
Szérum IgG	g/l	4,30-11,58	22	9,154	2,62	21	11,566	3,73	0,05
IgA	g/l	0,02-2,00	22	0,938	0,51	21	1,85	1,06	0,01
IgM	g/l	0,11-0,99	22	<i>1,128</i>	0,35	21	<i>1,004</i>	0,4646	nsz
Komplement összaktivitás	CH50 /ml	0,65-1,18	15	<i>57,5</i>	46	18	<i>68,9</i>	37	nsz
C3	g/l	0,80-1,50	20	<i>0,994</i>	0,58	21	<i>0,996</i>	0,41	nsz
Immun-komplex	O.D.	-0,04	21	<i>0,033</i>	0	20	<i>0,023</i>	0	nsz
A/G		0,95-2,2	21	<i>1,52</i>	1	20	<i>1,7</i>	1	nsz

A/G: albumin/globulin, C3: 3-as komplement faktor

V/6.A.3. Táblázat

Isoprinosine terápiában nem részesített atopiás ekzema/dermatitis szindrómás gyermekek immunparamétereinek változása 6 hónapos nyomon követés során

Para- méter	Mérték- egység	Kornak megfelelő érték	Eset- szám	1. vizsg.	+ - SD	Eset- szám	2. vizsg.	+ - SD	p <
Szérum IgG	g/l	4,30-11,58	20	9,154	2,14	19	9,201	2,19	nsz
IgA	g/l	0,02-2,00	20	0,887	0,42	19	0,923	1,02	nsz
IgM	g/l	0,11-0,99	20	1,154	32	19	1,004	0,41	nsz

Megbeszélés-Konklúzió

Egy korábban magasabb átlagéletkorú AEDS-ben szenvedő betegcsoportnál Inosine Pranobex-el Husz és mtsai által sikeresen végzett prolongált immunmoduláló kezelés eredményeire (111), valamint egyéb kórképekben leírtakra (28, 52, 84, 122, 143, 156, 181, 191, 248, 257, 258, 259, 289) támaszkodva kezdtük alkalmazni a készítményt. Ebben a fiatal korcsoportban gyakoriak voltak a légúti infekciók. Az AEDS-s gyermekek bőrfolyamatának javulását, a társuló légúti tünetek (infekciók, atopiás légúti panaszok) gyakoriságának csökkenését, súlyosságának mérséklődését, a szérum IgA és IgG szint szignifikáns emelkedését tapasztaltuk (130, 176). Említésre méltó mellékhatást nem észleltünk.

V/6.B. Cyclosporin-A-val kezelt, súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómás betegek klinikai állapotának változása a terápia alatt és a nyomon követés során

Betegek

Hat tartósan súlyos, egyéb terápiára rezisztens AEDS-ban szenvedő 4-16 éves gyermeket részesítettünk Cy-A kezelésben. Közülük kettő a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika Immunológiai rendelésén áll gondozás alatt ma is. A betegek fele fiú, fele leány, átlagos életkoruk a terápia kezdetén 9,6 év, a fiúknál 11,3 és a lányoknál 8,6 év volt.

Módszerek

A Cyclosporin-A-t, (Sandimmun Neoral, Novartis) (40, 160, 165, 227, 236) a csecsemőkortól hullámzó intenzitással zajló, összességében súlyos, kiterjedt, a hagyományos terápiára nem reagáló atopiás bőrfolyamatban 12-85 héten keresztül 6 esetben alkalmaztunk az előzetes külföldi tapasztalatok alapján. A maximális napi adag 3,5-5 mg/ttkg volt. A betegek klinikai állapotát a nyomon követés során SCORAD Index meghatározással rögzítettük. Rendszeresen ellenőriztük a tenziót és a szérum kreatinin, valamint Cyclosporin-A szinteket (MEIA módszerrel AXIM készüléken).

Eredmények

A Cy-A terápiában részesített betegek induló SCORAD Indexének átlaga 70, a fiúk esetében 92, a lányok esetében 49 volt. A 6-ból 5 esetben pozitív az atopiás családi anamnézis, 3 anyai, 2 apai ágon. Négy esetben csecsemőkortól, illetve minden esetben 2 éves kor alatt kezdődött az AEDS. Minden beteg polyszenzibilizált, a szérum össz IgE szintje magas, 5 esetben extrém mértékben emelkedett volt. A 6 gyermek közül 4-nél légúti atopiás tünetek is társultak a bőrfolyamathoz. Az AEDS kevert típusában szenvedtek. (V/6.B/1.,V/6.B/2. Táblázat)

V/6. B.1. Táblázat

A Cyclosporin-A-val kezelt atopiás ekzema/dermatitis szindrómás betegek klinikai állapotának változása a terápia alatt és a nyomon követés során

Beteg	1. 5 éves leány	2. 13 éves fiú	3. 8 éves fiú	4. 13 éves fiú	5. 5 éves leány	6. 16 éves leány	Átlag
Induló SCORAD	62	84	96	96	45	40	70
SCORAD A terápia végén	26	28	34	30	30	0	27
SCORAD a nyomon követés során (terápia mentes hét)	8 hét 0	4 hét 40 12 hét 46	4 hét 48 12 hét 58	17 hét 40	4 hét 45	30 hét 26	
Újabb romlás SCORAD	5 év után 36	1,5 év után 40	15 hó után 96	1 év után 30			

V/6. B.2. Táblázat

A Cyclosporin-A adagolása súlyos atopiás ekzema/dermatitis szindrómás betegeknek, a terápia alatt észlelt mellékhatások

Beteg	1. 5 éves leány	2. 13 éves fiú	3. 8 éves fiú	4. 13 éves fiú	5. 5 éves leány	6. 16 éves leány
Sandimmun Neoral dózis induló mg/tskg/nap	2,5	4,5	4,5	3,6	3,2	3,5
Sandimmun Neoral dózis maximális mg/tskg/nap	3,5	4,5	4,5	3,6	3,2	3,5
Sandimmun Neoral dózis minimális mg/tskg/nap	1	1	1	0,425	3,2	3,5
Kezelés tartalma /hét	13	13	13	86	17	40
Mellékhatások	+ 3% testsúly (fiziológias +0.3kg)	-	EBV,CMV inf.ectio nyaki lymphadenitissel, +10% testsúly (fiziológias + 2,5 kg.)	Hypertrichosis. +8% testsúly, (fiziológias +4,5 kg)	-	+1 % testsúly (fiziológias +0.25kg)

Konklúzió

Cyclosporin-A-val kezelt súlyos, egyéb terápiára rezisztens AEDS-s gyermekeknél a rövid ideig tartó adagolással átmeneti, az elnyújtott, alacsony dózisú adagolás mellett súlyos mellékhatások nélkül tartós remissziót tudunk elérni. Mások által egyéb dermatózisok (15, 55, 60, 121, 142, 163, 188, 239) kapcsán leírtak mellett az AEDS-ben szerzett tapasztalatokról Magyarországon elsőként tudunk beszámolni.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS

Bükkszentkereszten és Répáshután, valamint Szirmabesenyőn 13 éve kezdtem az atopiás ekzema/dermatitis szindróma gyakoriságának vizsgálatát. A két rendszerben történő változások összehasonlító értékelése 2 év múlva záródik le. AEDS-ban szenvedő gyermekek körében intézetünkben országosan elsőként bevezetett, rendszeres szemészeti szűrővizsgálat alapján nem jellemző rájuk a keratoconus kialakulása. A cataracta előfordulása ebben a korcsoportban 4% körül ingadozik. A genetikai vizsgálatok eredményei felvetik, hogy a HLA B8 allél jelenléte esetleg véd az AEDS, illetve különösen a társuló cataracta kialakulásával szemben. Ennek bizonyításához azonban nagyobb esetszám lenne szükséges.

Kérdéseimre az alábbi válaszokat tudom adni:

1.A. A nem atopiás gyermekekéhez képest szignifikánsan alacsonyabb víztartalmú atopiás gyermekbőrőről indukált verejték Na^+ és Cl^- ion koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint a kontrolloké. Gyakoribb a verejtékezés elmaradása. Ezek indirekt jelei lehetnek a csökkent verejtéktermelésnek gyermekkori AEDS-ban. Az egyéb ismert okokon kívül ez is hozzájárulhat a barrier funkciók zavarhoz. *Általunk tett új megfigyelés.*

1.B. A *Staphylococcus aureus* bőrkolonizáció a helyi gyulladásos folyamatok fokozása, ezáltal a barrier funkció további rontása, az epidermisen keresztül történő antigén bejutás segítése révén főként inhalatív típusú antigénekkal szemben elősegíti a polyszenzibilizáció kialakulását gyermekkori AEDS-ban. A baktérium által facilitált polyszenzibilizációt, mint új megfigyelést, *elsőként közöltük az irodalomban.*

2.A. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása szignifikánsan magasabb gyermekkori AEDS-ban a hasonló életkorú kontrollokhoz képest. Ez különösen feltűnő a normál szérum össz IgE-t mutató betegcsoportban.

2.B. Az extrinsic típusú AEDS-ban emelkedett antikardiolipin antitest szintekhez szignifikánsan gyakrabban társul atka szenzibilizáció, mint a normál antikardiolipin szintekhez. *Általunk tett új megfigyelés.*

3.A. Az inosine pranobex immunmoduláló kezelés mellett gyermekkori AEDS-ban szignifikánsan emelkedett a szérum IgA, valamint IgG szint. A légúti infekciók és légúti atopiás tünetek ritkábbá, enyhébbé válása, a mikrobiális provokáló tényezők hatásának csökkenése is hozzájárulhatott az AEDS-s gyermekek klinikai állapotának javulásához.

3.B. Cyclosporin-A-val kezelt súlyos, egyéb terápiára rezisztens AEDS-s gyermekeknél a rövid ideig tartó adagolással átmeneti, a kezdetben terápiás adagú, majd elnyújtott, alacsony dóziszú adagolás mellett tartós remissziót lehetett elérni súlyos mellékhatások nélkül.

VII. SUMMARY

I began the examination and testing of the frequency of occurrence of atopic eczema/dermatitis in Bükkszentkereszt, Répáshuta and Szirmabesenyő about 13 years ago. The final valuation of the current study, will be finished in the next two years.

The development of keratoconus is not typical among the children suffering from AEDS, based on the regular eye tests that we were the first to introduce nation wide in this age–group. The results of the genetic test imply that the presence of HLA B8 allele may provide protection to the forming of AEDS or/and especially to the development of accompanying cataract. The number of cases is not sufficient.

The answers to my questions, new findings and results:

1.A. The Na^+ and Cl^- ion concentration of the sweat induced from the atopic skins of children with significantly lower moisture content in their skin compared to non–atopic children's shows significantly higher values, than that of the control children. More often than not there is no sweat induced at all. (New finding made by us). These might be the signs of reduced sweat production in childhood AEDS.

1.B. The Staphylococcus aureus colonization, the dysfunction of the skin barrier helps the forming of polysensitisation in childhood AEDS. It was us who first published on “the polysensitisation facilitated by bacteria“ as new observation in the scientific literature.

2.A. The occurrence of antiphospholipid antibodies in childhood AEDS cases is significantly higher than that in case of the control children of the same age. This is especially outstanding at the group of patients with normal serum total IgE.

2.B. The increased anticardiolipin antibody levels are significantly more frequently accompanied by mite sensibility than in cases without that. (New finding carried out by us).

3.A. During the inosine pranobex treatment in childhood AEDS the serum IgA and IgG levels have risen. The mitigation and falling frequency of airway's infections, the atopic symptoms of airway and the decrease of microbial provoking factors may also have added to the improvement of AEDS children's clinical state.

3.B. Among the AEDS children treated with Cyclosporin–A we could achieve temporary remission with short–term doses, and long–lasting remission by dosing the medicine according to therapeutic requirements at the beginning and by using smaller doses for a longer drawn period of time without serious side effects.

VIII. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Megköszönöm Dr. Hunyadi János professzornak és Dr. Szegedi Gyula akadémikus egyetemi tanárnak, hogy támogatták a Ph.D. munkám elindítását. Hálásan köszönöm meg Dr. Sipka Sándor professzornak, témavezetőmnek, hogy a munkáim tervezésében, kivitelezésében, a közlemények megírásában, az értekezés elkészítésében maximális segítséget adott. Köszönettel tartozom továbbá minden miskolci, debreceni és budapesti kollegámnak, aki a kollaborációkban segített.

Megkülönböztetett köszönettel tartozom dr. Sólyom Enikő tanárnőnek és a Borsod-A-Z Megyei Kórház Igazgatóságának, hogy folyamatosan támogatták és jelenleg is segítik tudományos aktivitásomat.

Végül, de nem utolsó sorban hálás szeretettel mondok köszönetet férjemnek és fiaimnak, hogy türelemmel és megértéssel figyelték és segítették a tudományos munkáim elkészülését.

IX. IRODALOMJEGYZÉK

1. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, Heeg K, Neumaier M, Renz H. The Toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:565-567
2. Ádány R. A magyar lakosság egészségi állapota az ezredfordulón. *Medicina*, Budakeszi, 2003
3. Ádány R, Hajdu PV, Szekes G, Voko Z, Kósa K. Public health challenges of the 21st century and the role of schools of public health in Central and Eastern Europe. *Public Health Rev.* 2002;30:15-33
4. Aiba S, Manome H, Yoshino Y, Tagami H. Alteration in the production of IL-10 and IL-12 and aberrant expression of CD23, CD83 and CD86 by monocytes or monocyte-derived dendritic cells from atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2003;12:86-95
5. Akdis CA, Akdis M, Trautmann A. Immune regulation in atopic dermatitis. *Curr Opinion in Immunol* 2000;12:641-646
6. Akdis M, Trautmann A, Klunker S, Daigle I, Kucuksezer UC, Deglmann W, Disch R, Blaser K, Akdis CA. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *FASEB J.* 2003;17:1026-1035
7. Alexa M, Irinyi B, Lukács A, Antal-Szalmás P, Hunyadi J, Szegedi A. Increased frequency of intracellular interleukin (IL)-13 and IL-10, but not IL-4, expressing CD4+ and CD8+ peripheral T cells of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:1135-1141
8. Al-Riyami BM, Al-Rawas OA, Al-Riyami AA, Jasim LG, Mohammed AJ. A relatively high prevalence and severity of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in schoolchildren in the Sultanate of Oman. *Respirology.* 2003;8:69-76
9. Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, Kveder T, Matsuura E, Hojnik M, Atsumi T, Rozman B, Koike T. Anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int Immunol.* 2002;14:823-30
10. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax .* 1992;47:537-42

11. Angeli V, Staumont D, Charbonnier AS, Hammad H, Gosset P, Pichavant M, Lambrecht BN, Capron M, Dombrowicz D, Trottein F. Activation of the D prostanoid receptor 1 regulates immune and skin allergic responses. *J Immunol.* 2004;172:3822-3829
12. Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol.* 2002;119:433-439
13. Arakawa S, Hatano Y, Katagiri K. Differential expression of mRNA for Th1 and Th2 cytokine-associated transcription factors and suppressors of cytokine signalling in peripheral blood mononuclear cells of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:505-510
14. Arkwright PD, Daniel TO, Sanyal D, David TJ, Patel L. Age-related prevalence and antibiotic resistance of pathogenic staphylococci and streptococci in children with infected atopic dermatitis at a single-specialty center. *Arch Dermatol.* 2002;138:939-941
15. Asbóth D, Seres K, Szalai Cs. A juvenilis dermatomyositis Cyclosporin A terápiája. *Bőrgyógy Vener Szle.* 1997;73:301-304
16. Atherton DJ. The role of house dust mites in the etiology of Atopic Dermatitis. *Eur.J. Pediat.dermatol.* 1991;1:41-44
17. Atherton DJ, Sheehan M.P, Rustin MHA. Treatment of Atopic Eczema with Traditional Chinese Plants. *Pediat.Dermatol.* 1992; 9:373-375
18. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus* superantigens and airway disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2:252-258
19. Backhausz, R.: Immundiffuzion und immunelektroforese. Akademia Budapest, 1967; 200-226.
20. Bakos N, Mészáros Cs, Hunyadi J. Prognosztikai faktorok vizsgálata atopiás dermatitisben. *Bőrgyógy Vener Szle.* 1997;73:119-124
21. Bakos N, Nékám K. Az atopiás dermatitis kezelése *Orv Hetil.* 2003;144:1689-1691
22. Bakos N, Szemere P. Immunopathológiai eltérések atopias dermatitisben. *Orv Hetil.* 1997;138:587-592
23. Balogh K, Koppány J, Augusztinovitz M, Réthy LA. Vidéki életforma és atópia, következtetések egy pest megyei felmérésből. *AKI* 2004;7:72
24. Baló-Banga J M, Rácz I. Adrenerg receptorok kimutatásának jelentősége radioaktív ligandumok segítségével. A vizsgálatok jelentősége atopiás dermatitisben. *Bőrgyógy Vener Szle.* 1990;66:90-93

25. Balo-Banga M Matushevskaja EV, Skriabina EG, Kubanova AA. An in-vitro system study of the immunomodulating activity of taktivin in atopic dermatitis. *Vestn Dermatol Venerol.* 1990;:9-11
26. Becker K. Gyermekbőrápolás, gyermekkori pyoderma, pelenkadermatitis. *Háziorv Továbbk Szle.* 1996;1:408-411
27. Benkő I, Surányi P, Maródi L. és mtsai. T-lymphocytá subpopulációk megoszlása érett újszülöttek és koraszülöttek perifériás és köldökzsinórvérében. *Gyermekgyógyászat.* 1986;37:133-137
28. Beltrani VS. The role of house dust mites and other aeroallergens in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003;21:177-178
29. Berényi E, Kiss E, Illés Á. és mtsai. Isoprinosine in vivo hatása teljes remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegek immunreaktivására. *Magyar Belorv Arch.* 1997;43:1-7
30. Berg T, Johansson, SGO. IgE concentrations in Children with Atopic Diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;66:305-313
31. Berta A, Papp Z. Az allergiás conjunctivitisek felosztása, patomechanizmusa, diagnosztikája és terépiája. *AKI.* 1999;2:95-99
32. Berth-Jones J, George S, Graham-Brown RA. Predictors of atopic dermatitis in Leicester children. *Br J Dermatol.* 1997;136:498-501
33. Bos JD, Van Lent EJ, Sillevius Smitt JH. The Millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Experim Dermatol.* 1998;7:132-138
34. Bos JD. Atopiform dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002;147:426-429.
35. Bottini N, Otsu A, Borgiani P, Saccucci P, Stefanini L, Greco E, Fontana L, Hopkins JM, Mao XQ. Genetic control of serum IgE levels: a study of low molecular weight protein tyrosine phosphatase. *Clin Genet.* 2003;63:228-231
36. Bousquet J, Dutau G, Grimfeld A, Prost Y. From atopic dermatitis to asthma. *Expansion Scientifique Francaise Paris 2002;*
37. Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002;147:55-61
38. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:198-208

39. Chawla M, Ali M, Marks R. Comparison of the steady state pharmacokinetics of two formulations of cyclosporin in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1996;135: Suppl 48:9-14
40. Campbell DE, Kemp AS. Cyclosporine restores cytokine imbalance in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:857-859
41. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine Pranobex A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 1986;32:383-424
42. Caproni M, D'Agata A, Cappelli G, Fabbri P. Modulation of serum eosinophil cationic protein levels by cyclosporin in severe atopic dermatitis (letter) *Br J Dermatol.* 1996;135:336-337
43. Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B. *Gyermekkori légzőszervi betegségek.* Medicina, Budapest, 2003
44. Cserhalmi P, Becker K, Temesvári E, Horváth A. Allergiás szenzibilizáció atopiás dermatitisben. *BőrgyógyVener Szle.* 1996;72:221-224
45. Cservenyák J, Tamási K, Mónus Á, Sólyom E. A szemielementáris diéta jelentősége klinikai tünetekkel kísért csecsemőkori atópiás betegségekben. *Táplálkozás, allergia, diéta* 2000;5:10-13
46. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:269-264.
47. Constantin T, Ponyi A, Varga E, Kiss E, Fekete Gy, Kovács G. Antifoszfolipid szindróma juvenilis szisztémás lupus erythematosesban. *AKI.* 2004;7:73
48. Cookson W. Genetics and genomics of asthma and allergic diseases. *Immunol Rev.* 2002;190:195-206
49. Cookson WO, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:383-387.
50. Cordero Miranda MA, Flores Sandoval G, Orea Solano M, Estrada Parra S, Serrano Miranda E. Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor. *Rev Allerg.* 1999;46:49-57
51. Csoma Zs, Kemény L, Boda K, Dobozi A. A késői típusú túlérzékenység vizsgálata atópiás egyéneknél. *Orv Hetil* 2002;143:2235-2239
52. Csontos Z, Sebők B, Karg E, Schneider I. Bilateral, asymmetric herpes zoster (herpes zoster duplex asymmetricus) *Hautarzt.* 2001;52:817-819

53. Csorba S, Jezemiczky J, Ilyés I. és mtsai. Immunglobulin E in the sera of infants and children. *Acta Pediatr Acad Sci Hung.* 1976;17:207-214
54. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:653-659
55. Dankó K, Szegedi Gy. Cyclosporin A treatment of dermatomyositis. *Arthrit Rheumatism.* 1991;34:933-934
56. Daróczy J, Majtényi P. Dermatitis, ekcéma. *Hippocrates.* 2000;2:145-147
57. Darsow U, Ring J. Atopic patch test. *Atopic eczema and allergy Hautarzt.* 2003;54:930-936
58. Decaminada F, Mazzetti M. Psychosomatic aspects in atopic dermatitis. *Eur J Pediat Dermatol.* 1991;4:236-237
59. Di Bernardino L, Angrisano A, Pissacroia C. Mites and Atopic Dermatitis. *Eur. J. Pediat. Dermatol.* 1991;1:51-53.
60. Dobozy A, Farkas B, Morvay M. Ciklosporin kezelés psoriasis vulgarisban. *Bőrgyógy Vener Szle.* 1991;67:59-61
61. Dobozy A, Szolnoky G, Gyulai R, Kenderessy AS, Marodi L, Kemeny L. Mannose receptors are implicated in the *Candida albicans* killing activity of epidermal cells. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 1996;43:93-95
62. Dotterud LK, Kvammen B, Lund E, Falk ES. Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varanger. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:50-53
63. Dotterud L, Odland J, Falk E. Atopic dermatitis and respiratory symptoms in Russian and northern Norwegian school children: a comparison study in two arctic areas and the impact of environmental factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:131-136
64. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy.* 2004;59,S78:86-92
65. Eishi K, Lee JB, Bae SJ, Takenaka M, Katayama I. Impaired sweating function in adult atopic dermatitis: results of the quantitative sudomotor axon reflex test. *Br J Dermatol.* 2002;147:683-688.
66. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, Eichenfield LF, Ferrandiz C, Giannetti A, Hanifin J, Koo JY, Leung D, Lynde C, Ring J, Ruiz-Maldonado R, Saurat JH; ICCAD II Faculty International Consensus Conference on Atopic

- Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol.* 2003;148,S63:3-10
67. Endre L, Sóti L, Mezey Gy és mtsai. Különböző életkorú, allergiában nem szenvedő magyar gyermekek szérum össz IgE koncentrációinak a világ más gyermekeivel történő összehasonlítása. *AKI.* 2002;5:65-70
 68. Endre L, Vámos A, Bobvos J, Farkas I, Sóti L, Mész II. A gyermekkori asztma bronchiális prevalenciájának növekedése Budapesten 1995 és 2003 között. *AKI.* 2004;7:74-75
 69. Erdős M, Maródi L. Klinikai manifesztációk Hyper IgE szindrómában. *Gyermekgyógyászat* 2004;55:161-171
 70. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186:23-31
 71. Farrell AM, Antrobus P, Simpson D, Powell S, Chapel HM, Ferry BL. A rapid flow cytometric assay to detect CD4+ and CD8+ T-helper (Th) 0, Th1 and Th2 cells in whole blood and its application to study cytokine levels in atopic dermatitis before and after cyclosporin therapy. *Br J Dermatol.* 2001;144:24
 72. Fellermann K, Wehkamp J, Stange EF. Antimicrobial peptides in the skin. *N Engl J Med.* 2003;348:361-363
 73. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:150-158.
 74. Freza M, Erkeller-Yuksel Deneys V, Yuksel B. Age related changes in human blood lymphocyte subpopulations. *J of Pediatrics.* 1992;216-222
 75. Fülöp I. Egészségügyi szervezéstani gyakorlati alapismeretek. *Medicina,* 1975; 13-127
 76. Gelmetti C, Colonna C. The value of SCORAD and beyond. Towards a standardized evaluation of severity? *Allergy.* 2004;59,S78:61-65
 77. Gelmetti, C. Extracutaneous Manifestations of Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 1992; 9:380-382
 78. George AO. Atopic dermatitis in Nigeria. *Int J Dermatol.* 1989;28:237-239
 79. Gieler U, Kohnlein B, Schauer U, Freiling G, Stangier U. Parent Counseling for children with Atopic Dermatitis. *Hautarzt.* 1992;43,S11:37-42
 80. Ginel P J, Lucena R. Investigation of antinuclear antibodies in canine atopic dermatitis. *J Veterin Med.* 2001;48:193-198

81. Girolomoni G, Abeni D, Masini C, Sera F, Ayala F, Belloni-Fortina A, Bonifazi E, Fabbri P, Gelmetti C, Monfrecola G, Peserico A, Seidenari S, Giannetti A. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren. *Allergy*. 2003;58:420-425
82. Goh CL, Wong JS, Giam YC. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients seen at the National Skin Centre, Singapore. *Int J Dermatol*. 1997;36:653-657
83. Gyimesi E, Sipka S, Danko K, Kiss E, Hidvegi B, Gal M, Hunyadi J, Irinyi B, Szegedi A. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol*. 2004;151:388-396.
84. Haidushka I, Zlatev S. Isoprinosine in patient with systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1987;153:
85. Halász A, Cserhádi E. Az asthma bronchiale és a társuló allergiás tünetek alakulása gyermekkortól felnőttkorig. *Orv Hetil*. 2001;142:1725-1729
86. Halász A, Cserhádi E. Atópiás betegségek előfordulása gyermekkori asztma bronchialeban szenvedő szülők gyermekeinél. *AKI*. 2002;5:9-13
87. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41:72-77
88. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, Schachner LA, Sidbury R, Whitmore SE, Sieck CK, Van Voorhees AS. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:391-404
89. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92,S:44-47
90. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2000;115:406-413
91. Harangi F, Hartmann A, Lőrinczy K, Schneider I, Sebők B. Atópiás dermatitis előfordulási gyakorisága Baranya megyei iskolás gyermekek körében. *Orv Hetil*. 2003;144:429-433
92. Harangi F, Morava É, Adonyi M. X-kromoszómához kötött ichthyosis és atópiás betegségek együttes előfordulása. *Orv Hetil*. 2000; 141:1301-1303
93. Harangi F, Schneider I, Sebők B. Atópiás dermatitis gyermekkorban: Baranya megyei felmérés. *Gyermekgyógyászat* 2002; 53:569-577
94. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AZ, Wilson NJ, Graham-Brown RA, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J. Cyclosporin for

- severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000;142:52-58
95. Hauser C, Wuethrich B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend W, Schopfer K. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica.* 1985;170:35-39
 96. Heaton T, Mallon D, Venaille T, Holt P. Staphylococcal enterotoxin induced IL-5 stimulation as a cofactor in the pathogenesis of atopic disease: the hygiene hypothesis in reverse? *Allergy.* 2003;58:252-256
 97. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J.* 2002;19:1040-1046
 98. Hide DW; Matthews S; Tariq S; Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy.* 1996;51:89-93
 99. Hide M, Tanaka T, Yamamura Y, Koro O, Yamamoto S. IgE-mediated Hypersensitivity Against Human Sweat Antigen in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:335-340
 100. Hidvegi B, Nagy E, Szabo T, Temesvari E, Marschalko M, Karpati S, Horvath A, Gergely P. Correlation between T-cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;132:177-182
 101. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:255-261
 102. Horkay I, Krajczar J, Bodolay E, Debreczeni M, Begany A. A study on cell-mediated immunity in polymorphic light eruption. *Dermatologica.* 1983;166:75-80
 103. Horkay I, Simics E. Chronikus actinicus dermatitis (photosensitiv dermatitis, actinicus reticuloid) *Börgegy Vener Szle.* 1995;71:35-39
 104. Howell MD, Jones JF, Kisich KO, Streib JE, Gallo RL, Leung DY. Selective killing of vaccinia virus by LL-37: implications for eczema vaccinatum. *J Immunol.* 2004;172:1763-1767
 105. Huang JL, Chen CC, Kuo ML, Hsieh KA. Exposure to a high concentration of mite allergen in early infancy is a risk factor for developing atopic dermatitis: a 3-year follow-up study. *Ped Allergy Immunol.* 2001;12:11-16
 106. Huggins JL, Looney RJ. Allergen immunotherapy. *Am Fam Physician.* 2004;70:689-696

107. Hunyadi J. Gyulladás-dermatitis-eczema: 1,2,3,4,5 Bőrgy Vener Szle 2004;80:S1,2,3,4,5
108. Hunyadi J, Simon M Jr, Kenderessy AS, Dobozy A. Expression of monocyte-macrophage markers (CD13, CD14, CD68) on human keratinocytes in healthy diseased skin. *J Dermatol* 1993; 20:341-345
109. Hunyadi J, Szabó I. Atópiás dermatitis. *Háziorvos továbbképző szemle* 1996 1:375-377
110. Husz S, Frecska I, Meretey K. Serum IgE levels and IgE immune complexes in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Monatsschr.* 1988;174:671-673
111. Husz S, Krizsa J, Kiss M, Dobozy A. Elhúzódo Isoprinosine kezelés atópiás dermatitisben. *Gyógyszereink.* 1991;40:217-220
112. Husz S, Judák R, Kiss M, Molnár K, Dobozy A. Ételallergia atópiás dermatitisben és krónikus urticariában szenvedő betegekben. *AKI.* 1998;1:30-34
113. Husz S, Kiss M, Tóth Kása I, Stanisz A, Dobozy A. Plazma substance P és nerve growth factor koncentrációk bőrgyógyászati betegségekben. *Bőrgy Vener Szle.* 1998;74:215-217
114. Husz S. Allergiás bőrbetegségek cetirizin (Zyrtec) kezelése. *Medicus Univerzalis.* 2001; 34:29-31
115. Ide F, Matsubara T, Kaneko M, Ichiyama T, Mukouyama T, Furukawa S. Staphylococcal enterotoxin-specific IgE antibodies in atopic dermatitis. *Pediatr Int.* 2004;46:337-341
116. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology.* 2004; 62:212-217
117. Inanir I, Sahin MT, Gunduz K, Dinc G, Turel A, Ozturkcan S. Prevalence of skin conditions in primary school children in Turkey: differences based on socioeconomic factors. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:307-311
118. Ishibashi M, Arikawa J, Okamoto R, Kawashima M, Takagi Y, Ohguchi K, Imokawa G. Abnormal expression of the novel epidermal enzyme, glucosylceramide deacylase, and the accumulation of its enzymatic reaction product, glucosylsphingosine, in the skin of patients with atopic dermatitis. *Lab Invest.* 2003;83:397-408
119. Iwanaga T, McEuen A, Walls AF, Clough JB, Keith TP, Rorke S, Barton SJ, Holgate ST, Holloway JW. Polymorphism of the mast cell chymase gene (CMA1) promoter region: lack of association with asthma but association with serum total immunoglobulin E levels in adult atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1037-1042
120. Irinyi B, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Sipka S, Hunyadi J, Szegedi A. Cytokine production of CD4+ and CD8+ peripheral T lymphocytes in patients with chronic idiopathic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82:249-253

121. Irinyi B, Zeher M, Hunyadi J, Szegedi A. Autoimmun urticaria Cyclosporin A kezelése. *Magyar Immunológia*;
122. Jakab G, Komoly S, Juhász E. Herpes zoster infekcióhoz társuló akut vizeletretenció. *Orv Hetil.* 1990;131:529-530
123. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Hahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wütrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:818-824
124. Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wütrich B. Soluble E-selectin correlates with disease activity in cyclosporin a-treated patients with atopic dermatitis. *Allergy.* 1999;54:57-63
125. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, Coplu L, Sahin AA, Baris YI. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy.* 1994; 49:485-488
126. Kapu E, Bozsó K. Atópiás dermatitis és asztma bronchiale társulása a gyermekkorban. *Pneumol Hung.* 1982;35:364-367
127. Kárpáti S, Kosnai I, Verkasalo M, Kuitunen P, Simon Z, Koskimies S, Reunala T, Gyódi É, Török É. HLA antigens, jejunal morphology and associated diseases in children with dermatitis herpetiformis. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75:297-301
128. Kapitány A, Korponay Szabó I, Tóth L, Tumpek J, Csípő I, Woolley N, Partanez J, Szegedi Gy, Sipka S. HLA DQ allélekdiagnosztikus jelentősége szuboptimális módon felállított coeliakia diagnózis esetén. *Gyermekgyógyászat.* 2004;55:443-448
129. Kása M. Streptococcus és staphylococcus toxinok által okozott bőrbetegségek a gyermekkorban. *Bőrgy Vener Szle* 1999; 75:255-260
130. Kelenhegyi K, Osváth P, Veres B. Immunológiai vizsgálatok recidiváló laryngitis subglotticában. *Gyermekgyógyászat.* 1984;35:505-508
131. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;11:869-874
132. Kimata H. Enhancement of IgE production in B cells by neutrophils via galectin-3 in IgE-associated atopic eczema/dermatitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:168-170
133. Kimura M, Yamaide A, Tsuruta S, Okafuji I, Yoshida T. Development of the capacity of peripheral blood mononuclear cells to produce IL-4, IL-5 and IFN-gamma upon

- stimulation with house dust mite in children with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127:191-197
134. Kita K, Sueyoshi N, Okino N, Inagaki M, Ishida H, Kiso M, Imayama S, Nakamura T, Ito M. Activation of bacterial ceramidase by anionic glycerophospholipids: possible involvement in ceramide hydrolysis on atopic skin by *Pseudomonas* ceramidase. *Biochem J.* 2002;362(Pt 3):619-626
135. Klüken H, Wienker T, Bieber T. Atopic eczema/dermatitis syndrome – a genetically complex disease. New advances in discovering the genetic contribution. *Allergy.* 2003; 58:5-12
136. Klunker S, Trautmann A, Akdis M, Verhagen J, Schmid-Grendelmeier P, Blaser K, Akdis CA. A second step of chemotaxis after transendothelial migration: keratinocytes undergoing apoptosis release IFN-gamma-inducible protein 10, monokine induced by IFN-gamma, and IFN-gamma-inducible alpha-chemoattractant for T cell chemotaxis toward epidermis in atopic dermatitis. *J Immunol.* 2003;171:1078-1084
137. Kocsis B. A szuperantigének. *Therapia antimicrobialis.* 2002; 3:3-10
138. Koreck A, Csoma Z, Boros-Gyevi M, Ignacz T, Bodolai L, Dobozy A, Kemeny L. Inhibition of immediate type hypersensitivity reaction by combined irradiation with ultraviolet and visible light. *J Photochem Photobiol B.* 2004;77:93-96
139. Korponay Szabó I, Opre J, Oláh É. Tehéntejfehérje allergia vizsgálata kettősvak, placebo-kontrollált terheléssel. *Gyermekgyógyászat.* 2004;55:473-478
140. Kósa L, Kovács N, Halász A, Farkas M. Csecsemőkori immunizáció hatása az atopia kialakulására: okozhat a korai immunizáció allergiás reakciót? *MOTESZ Magazin.* 2003; 3:15-18
141. Kovács I, Cser MÁ, Stocker A. A gyulladás markereinek vizsgálata atópiás kórképekben. *Medicina Thoracalis.* 2000; 53:16-20
142. Kovács J, Marschalkó M, Somlai B, Désaknai M, Hársing J, Horváth A. Pemphigus vulgaris cyclosporin A kezelése. *Bőrgyógy Vener Szle* 2000;76:219-221
143. Kovacs J. A., Powel F., Voeller D. és mtsa.: Inhibition of *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthetase by para-acetaminobenzoic acid: possible mechanism of action of isoprinosine in human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1227-1231
144. Kotlan B, Bock G, Rajnavolgyi E, Benczur M, Matyus L, Gyodi E, Huber C, Petranyi Gy. The different effect of alpha and gamma interferons and interleukin 2 on the

- expression of CD2, CD3, CD4 and CD8 antigens in comparison to histocompatibility antigens of human lymphocytes. *Immunol Lett.* 1988;18:259-268
145. Kozma GT, Falus A, Bojszkó Á, Krikovszky D, Szabó T, Nagy A, Szalai Cs. Lack of association between atopic eczema/dermatitis syndrome and polymorphisms in the promoter region of RANTES and regulatory region of MCP-1. *Allergy.* 2002;57:160-153
146. Körmendi M. Linolsav tartalmú készítmények szerepe az atópiás dermatitis helyi kezelésében. *Gyermekorvos továbbképzés.* 2002;1:55-56
147. Kraft S, Novak N, Katoh N, Bieber T, Rupec RA. Aggregation of the high-affinity IgE receptor Fc(epsilon)RI on human monocytes and dendritic cells induces NF-kappaB activation. *J Invest Dermatol.* 2002;118:830-837.
148. Krause T, Koch A, Friborg J, Poulsen LK, Kristensen B, Melbye M. Frequency of atopy in the Arctic in 1987 and 1998. *Lancet.* 2002;360(9334):691-692
149. Kuehr J; Frischer T; Karmaus W; Meinert R; Barth R; Urbanek R Clinical atopy and associated factors in primary-school pupils. *Allergy.* 1992;47:650-655
150. Kuhnyár Á, Hunyadi J. A bőrápolás szerepe a beteg és az egészséges bőr kezelésében: a fokozott napfényexpozíció hatása a bőrre. *Medicus anonymus.* 2001;9,6:16-17
151. Lakos G, Szegedi Gy. Az apoptózis fiziológias és pathológias körülmények között. *Lege Artis Medicinae.* 1998;8:246-253
152. Lakos G, Szöllősi L, Kovács E, Sipka S, Szegedi Gy. Antinukleáris antitestek meghatározása ELISA-val. *Klin Kísérl Lab Med.* 2001;28:51-57
153. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2003; 361:151-160
154. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113:651-657.
155. Lin YT, Wang CT, Hsu CT, Wang LF, Shau WY, Yang YH, Chiang BL. Differential susceptibility to staphylococcal superantigen (SsAg)-induced apoptosis of CD4+ T cells from atopic dermatitis patients and healthy subjects: the inhibitory effect of IL-4 on SsAg-induced apoptosis. *J Immunol.* 2003;171:1102-1108
156. Linhares RE, Rebello MA, Nozawa CM. Effect of isoprinosine on rotavirus replication in vitro. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29:219-222
157. Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2002;119:166-173
158. Mc Nally T, Purdy G, Mackie IJ et al. The use of an anti- β_2 -glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. *Br J Haematol.* 1995;91:471-473

159. Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'etre" of the epidermis. *J Invest Dermatol.* 2003;121:231-241
160. Maródi L, Káposzta R, Rozgonyi F, Bergdoll MS. Staphylococcal enterotoxin A involvement in the illness of a 20-month-old burn patient. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:632-634
161. Maródi L, Goda K, Palicz A, Szabó G. Cytokine receptor signalling in neonatal macrophages: defective STAT-1 phosphorylation in response to stimulation with IFN-gamma. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:456-460.
162. Marschalkó M, Ablonczy É, Horváth A. Antikardiolipin ellenanyagok bőrgyógyászati jelentősége. *Bőrgy Venerol Szle.* 1994;70:13-18
163. Marschalkó M, Papp I, Cserhalmi P, Bíró J, Jakab É, Horváth A. Cyclosporin kezelés dermatomyositisben. *Magyar Belorvosi Archivum.* 1994; 405-406
164. Mascia F, Mariani V, Giannetti A, Girolomoni G, Pastore S. House dust mite allergen exerts no direct proinflammatory effects on human 8 keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:532-538
165. Mátyus L, Balázs M, Aszalos A, Mulhern S, Damjanovich S. Cyclosporin A depolarizes cytoplasmic membrane potential and interacts with Ca²⁺ ionophores. *Biochim Biophys Acta.* 1986;886:353-360.
166. Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, Benzing S, Kramer HJ, Schill WB, Seeger W, Grimminger F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26:151-158
167. Medgyesi E. Az atópiás dermatitis a keleti és a nyugati orvoslásban. *Komplementer medicina.* 1999; 3,8:29-32
168. Mempel M, Lina G, Hojka M, Schnopp C, Seidl HP, Schafer T, Ring J, Vandenesch F, Abeck D. High prevalence of superantigens associated with the egc locus in *Staphylococcus aureus* isolates from patients with atopic eczema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:306-309
169. Miedzobrodzki J, Kaszycki P, Bialecka A, Kasprovicz A. Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:269-276
170. Miraglia del Giudice M, De Luca MG. The role of probiotics in the clinical management of food allergy and atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38,6S:84-85

171. Michel G, Kemeny L, Homey B, Ruzicka T. FK506 in the treatment of inflammatory skin disorders: promises and perspectives. *Immunol Today*. 1996;17:106-108
172. Moffatt M. SPINK5: A gene for atopic dermatitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:325-327
173. Molnár L. Az allergiás bőrbetegségek diagnosztikája és terápiája. *Medicus Anonimus* 2001; 9,4:37-38
174. Nagy B, Katona E, Erdei J, Karmazsin L, Facht J. Fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid and plasma of dogs with acute inflammation of the lungs. *APMIS*. 1991;99:387-90
175. Nagy B, Gönczi F, Lakos G, Papp J, Polgár M, Oláh É, Lakatos K, Szegedi Gy, Sipka S. A gyermekkori táplálékallergia szekunder prevenciós modell bemutatása. *Gyermekgyógyászat*. 2000;51:31-38
176. Nagy B. A légzőrendszer védelmi mechanizmusai és a légúti allergia patofiziológiája. *AKI*. 1998;1:129-132
177. Neville WA, Tisler C, Bhattacharya A, Anklam K, Gilbertson-White S, Hamilton R, Adler K, Dasilva DF, Roberg KA, Carlson-Dakes KT, Anderson E, Yoshihara D, Gangnon R, Mikus LD, Rosenthal LA, Gern JE, Lemanske RF Jr. Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:740-746.
178. Nebenführer L. A viszketés. *Praxis*. 1998;7:49-54
179. Nékám K. A klinikai farmakológiai és epidemiológiai vizsgálatok gyakorlati etikája az allergológiában. *AKI*; 5:135-139
180. Nékám K, Andrasofszki Z, Gönczi Zs, Tornoczi L, Papp G, Gyeney L, Virányi M. Allergography of Solomvar, Hungary, preliminary results. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;118:242-244
181. Nékám K, Török K, Lang I és mtsai. Isoprinosine: terápiás hatás és vizsgálatok recurráló herpesben. *Orv Hetil*. 1980;121:1393-1395
182. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000;55:281-285
183. Novak N, Allam JP, Bieber T. Allergic hyperreactivity to microbial components: a trigger factor of "intrinsic" atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:215-216
184. Novak N, Allam JP, Hagemann T, Jenneck C, Laffer S, Valenta R, Kochan J, Bieber T. Characterization of FcεRI-bearing CD123 blood dendritic cell antigen-2 plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:364-370

185. Novak N, Bierber T, Kraft S. Immunglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004; 4:263-269.
186. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:252-262
187. Oláh É. Gyermekgyógyászat az ezredforduló előtt. *Orv Hetil.* 1995;136:2491-2496
188. Olasz K, Török L. Terápiarezisztens autoimmun patogenezisű, krónikus urticaria sikeres kezelése cyclosporin A-val 3 eset kapcsán. *Bőrgy Vener Szle.* 2001; 77:19-21
189. Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens, *Allergy Clin Immunol.* 2004;113:756-763
190. Páll G, Szövetes M, Márton H, Molnár L, Pásti G, Szathmári E, Sipka S, Ilyés I, Szegedi Gy. A primer allergiaprevenció elveinek megfelelő csecsemőtáplálás megvalósulása a család szociális helyzetének függvényében. *Gyermekgyógyászat.* 2003;54:29-35
191. Pár A, Beró T, Brasch G, Gogl A, Kamaras G, Mehesfalvi E, Ozsvár Z, Paal M, Szipocs I, Telegdy L. Krónikus C hepatitis Isoprinosine kezelése. *Orv Hetil.* 1993;134:1015-1019
192. Petrányi Gy, Dobozy A, Gergely P, Pálóczi K, Szegedi Gy, Szemere P. *Klinikai Immunológia. Medicina.* 2000; Budapest
193. Phipps S, Flood-Page P, Menzies-Gow A, Ong YE, Kay AB. Intravenous anti-IL-5 monoclonal antibody reduces eosinophils and tenascin deposition in allergen-challenged human atopic skin. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1406-1412
194. Pini C, Afferini C, Barletta B, Butteroni C, Lacovacci P, Tinghino R et al. Mite-allergic subjects recognize human recombinant Hsp-70. *Allergy.* 2002;57,S73:128
195. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, Kenderessy-Szabó A, Koreck A, Szell M, Beer Z, Bata-Csörgő Z, Magócsi M, Rajnavolgyi E, Dobozy A, Kemeny L. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol.* 2003;15:721-730.
196. Pivarcsi A, Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Lauerma A, Kubitzka R, Meller S, Rieker J, Müller A, Da Cunha L, Haahtela A, Sonkoly E, Fridman WH, Alenius H, Kemeny L, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. CC chemokine ligand 18, an atopic dermatitis-associated and dendritic cell-derived chemokine, is regulated by staphylococcal products and allergen exposure. *J Immunol.* 2004;173:5810-5817
197. Podányi B. Malssezia infékción megjelenési formái és terápiája. *Gyógyszereink* 2001; 51:149-150
198. Polgár M. *Allegia csecsemő- és gyermekkorban.* Springer-Verlag. 1996; Budapest

199. Poulsen LK. Regulation of the IgE allergic immune response by humoral and cellular factors. *APMIS* 2000;108,S98:7-44
200. Rajka, G. Essential aspects of Atopic Dermatitis. Springer-Verlag. 1989; Berlin, Heidelberg, New York
201. Rajka, G. Adatok a viszketés kérdéséhez atopiás dermatitiszben. *Bőrgy Vener Szle.* 1995; 71:143-146
202. Ramgolam V, Ang SG, Lai YH, Loh CS, Yap HK. Traditional Chinese medicines as immunosuppressive agents. *Ann Acad Med Singapore.* 2000; 29:11-16
203. Reinhard T, Moller M, Sundmacher R. Penetrating keratoplasty in patients with atopic dermatitis with and without systemic cyclosporin A. *Cornea.* 1999;18:645-651
204. Remenyik É. Apoptózis és psoriasis. *Bőrgy Vener Szle.* 1998;74:3-7
205. Remenyik E, Wikonkal NM, Zhang W, Paliwal V, Brash DE. Antigen-specific immunity does not mediate acute regression of UVB-induced p53-mutant clones. *Oncogene.* 2003;22(41):6369-6376.
206. Réthy L, Baló-Banga M. Haptén indukálta T lymphocytá apoptózis gyógyszerallergiásokban. *AKI* 2002; 5:2-8
207. Ricci G, Patrizi A, Neri I, Bendandi B, Masi M. Frequency and clinical role of *Staphylococcus aureus* overinfection in atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:389-392
208. Rieg S, Garbe C, Sauer B, Kalbacher H, Schittek B. Dermcidin is constitutively produced by eccrine sweat glands and is not induced in epidermal cells under inflammatory skin conditions. *Br J Dermatol.* 2004;151:534-539
209. Robertson CF; Dalton MF; Peat JK; Haby MM; Bauman A; Kennedy JD; Landau LI Asthma and other atopic diseases in Australian children. Australian arm of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Med J Aust.* 1998;168:434-438
210. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:373-378
211. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004;112:352-363
212. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90,S6:71-76

213. Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:352-358
214. Saval P; Fuglsang G; Madsen C; Osterballe O. Prevalence of atopic disease among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993; 4:117-122
215. Schafer T, Vieluf D, Behrendt H, Kramer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy.* 1996; 51: 532-539
216. Sherriff A, Golding J; Alspac Study Team. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Arch Dis Child.* 2002;87:26-29
217. Scheynius A, Johansson C, Buentke E, Zargari A, Linder MT. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:161-169
218. Schmitt J, Wozel G, Pfeiffer C. Leflunomide as a novel treatment option in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150:1182-1185
219. Schneider I, Magyarlaki M, Sebök B, R. Tóth K, Somos Zs. Az eosinofilok, az eosinophil cationos protein szerepe az atopiás dermatitisben. *Bőrgy Vener Szle* 2000; 76:49-53
220. Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:760-764
221. Seki T, Morimatsu S, Nagahori H, Morohashi M. Free residual chlorine in bathing water reduces the water-holding capacity of the stratum corneum in atopic skin. *J Dermatol.* 2003;30:196-202
222. Semper AE, Heron K, Woollard AC, Kochan JP, Friedmann PS, Church MK, Reischl IG. Surface expression of Fc epsilon RI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:411-419
223. Shah D, Hales J, Cooper D, Camp R. Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: a new approach? *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:1012-1018
224. Simon D, Borelli S, Braathen LR, Simon HU. Peripheral blood mononuclear cells from IgE- and non-IgE-associated allergic atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) demonstrate increased capacity of generating interleukin-13 but differ in their potential of synthesizing interferon-gamma. *Allergy.* 2002;57:431-435

225. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59:561-570
226. Sipka S. Az in vitro laboratóriumi módszerek helye az allergológiában. *MOTESZ Mag* 2003;3:19-21
227. Sipka S, Szántó S, Kiss E, Szúcs K, Kovács I, Gergely P, Szegedi Gy. Új közös biokémiai utak a glükokortikoszteroidok és a ciklosporin A immunszuppresszív hatásaiban: együttes gátlóhatás a citoplazma foszfolipáz A2 és kalcineurin enzimekre. *M Belorvo Arch*. 1998;51:295-299
228. Sohn MH, Kim CH, Kim WK, Jang GC, Kim KE. Effect of staphylococcal enterotoxin B on specific antibody production in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:67-71
229. Sólyom E, Tamási K, Pálinkás A, Vámosi I. A csecsemőkori tejallergia kórlefolyása. *Gyermekgyógyászat*. 1997; 48:544-552
230. Somos S, Schneider I, Farkas B. Immunoglobulins in tears and sera in patients with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22:81-86
231. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112S6:118-127
232. Stangier U, Ehlers A, Gieler U. Predicting long-term outcome in group treatment of atopic dermatitis. *Psychother Psychosom*. 2004;73:293-301
233. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003;23:6176-6180
234. Stingl G, Maurer D: IgE-mediated allergen presentation via Fc epsilon RI on antigen-presenting cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;113:24-29
235. Sugár Á, Károlyi Zs. PUVA fürdő kezeléssel szerzett tapasztalataink. *Bőrgy Vener Szle*. 1997;73:151-155
236. Sümegi A, Dankó K, Kiss E, Szegedi A, Tar T, Ponyi A, Szegedi Gy. A CD14, TLR2 és TLR4 gének polimorfizmusainak vizsgálata autoimmun és immunpatomechanizmusú betegségekben. *Magyar Immunológia* 2004; 3:69
237. Szalai Cs, Kozma GT, Nagy A, Bojszko Á, Falus A. Az atópiás megbetegedések genomikai megközelítése, lehetőségek és távlatok. *Orv Hetil*. 2002;143:381-390
238. Szalai Zs. A bőrszárazságtól az atópiás dermatitis kezeléséig- Új terápiás lehetőségek, gondozási feladatok. *Gyermekorvos továbbképzés* 2004; 3SA:12-15

239. Szarka B, Török L. Erosiv-ulcerosus szájnyálkahártya lichen planus sikeres kezelése cyclosporin A-val. *Bőrgyógy Vener Szle* 1996; 72:145-147
240. Szegedi A, Aleksza M, Irinyi B, Hunyadi J. Az atópiás dermatitis immunológiai háttere. *Bőrgy Vener Szle* 2004; 80:113-137
241. Szegedi A. A dermatitis és az ekcéma kezelése. *Medicus anonymus*. 2000; 8:37-40
242. Szegedi A. Ajánlás a helyi kortikoszteroid kezeléstről. *Medicus Univerzalis*. 2001;34: 105-108
243. Szegedi A, Hunyadi J. Teljes test fóliás fürdő-PUVA kezelés psoriasis vulgarisban. *Bőrgy Vener Szle*. 1998;74:73-76
244. Szegedi A, Begany A, Hunyadi J. Successful treatment of generalized granuloma annulare with polyethylene sheet bath PUVA. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:84-85
245. Szegedi A, Jeney V, Dobolyi A, Balla J, Hunyadi J, Balla Gy. Humán endothel sejtek és keratinocyták oxidatív károsító hatásokkal szemben mutatott érzékenységének vizsgálata és összehasonlítása. *Bőrgy Vener Szle*. 1999;75:201-208
246. Szegedi Gy. A cyclosporin-A immunológiai hatása. In: Cyclosporin az autoimmun betegségekben (Kerekasztal Konferencia, Balatonkenese) 1994;. 4-8
247. Szegedi Gy. A Toll-receptorok és az epithelialis sejtek. *Magyar Immunológia*. 2004;3:4-8
248. Szekanecz Z., Illés Á., Somló P. és mtsai.: Az Isoprinosine hatásai a celluláris és humorális immunitásra Hodgkin-kórban és rheumatoid arthritisben. *AKI*. 2001;4:48-59
249. Szemere P, Nékám K. Gyakorlati allergológia. Springer-Verlag 1996; Budapest
250. Szodoray P, Bacsko G, Lakos G, Zeher M. Combined therapy in pregnancy with primary antiphospholipid syndrome] *Orv Hetil*. 2003;144:2411-2413.
251. Tarr T, Pittlik E, Soltész P, Veres K, Zeher M, Szegedi Gy, Kiss E. Primer antifoszfolipid szindróma az SLE előfutára? *AKI*. 2004;7:100
252. Temesvári E, Nemeth I, Baló-Banga MJ, Husz S, Kohanka V, Somos Z, Judak R, Remenyik EV, Szegedi A, Nebenfuhrer L, Meszaros C, Horvath A. Multicentre study of fragrance allergy in Hungary. Immediate and late type reactions. *Contact Dermatitis*. 2002;46:325-30
253. Temesvári E. Atópiás dermatitis, teóriák és terápiás lehetőségek. *Magyar Belorvosi Archivum*. 1994; 401-403
254. Temesvári E. Kontakt-dermatitis, ekzema. *Medicus anonymus*. 2003;11:13-15
255. Temesvári E, Fodor M, Salacz Gy. Andogsky syndroma és egyéb fejlődési rendellenességek társulása. *Bőrgy Vener Szle*. 1994;70:277-281
256. Temesvári E, Soós Gy. Atópiás dermatitis kezelése. *Gyógyszereink*. 1994; 44:213-216

257. Thiers B H. Isoprinosine treatment of alopecia areata. *J. Invest. Dermatol.* 1996;96,S:72-73
258. Tímár L, Budai J, Nyerges G, Szigeti R, Hollos I, Sonkoly I. Progressive vaccinia: immunological aspects and transfer factor therapy. *Infection.* 1978;6:149-153
259. Tímár L, Káli G, Budai J. Rubeolát követő progresszív panencephalitis. *Orv Hetil.* 1984; 125:769-774
260. Toda M, Leung DY, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, Christodoulopoulos P, Fukuda T, Elias JA, Hamid QA. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:875-881
261. Torma K, Szalai Zs, Török É, Kondorosi I. Bőr- és légyszínfertőzések gyermekkorban. *Gyermekorvos továbbképzés.* 2004; 3,SA:16-20
262. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002;147:71-79
263. Török É. Miért emelkedik az atopiás dermatitisben (veleszületett alkati ekcémában) szenvedők száma? *Esszencia.* 1997;3:7-8
264. Török É. Csecsemő és gyermekkori atopiás dermatitis: korszerű és folyamatos komplex kezelés és az életminőség kedvező alakulása. *Gyermekorvos Továbbképzés.* 2004; 3:176-179
265. Török É, Katona M. Fenistil bei juckenden Hauterkrankungen im Kindesalter. *Arch Arzneither.* 1977;1:257-259
266. Török É, Rutkai K. *Gyermekbőrgyógyászat. Medicina, 1995; Budapest*
267. Török L. *Ekcemás betegségek. Medicina, 1989; Budapest*
268. Török L. Interferon terápia a bőrgyógyászatban. *Bőrgy Vener Szle.* 1993; 69:385-390
269. Török L. Helyi korticosteroid kezelés. *Gyógyszereink.* 1999;49:63-67
270. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol.* 2002;41:146-150
271. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y, Todoroki Y, Sato S, Ohta N, Hiraoka M, Yoshida A, Nishima S, Mayumi M. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sci.* 2003;72:2509-2516
272. Uhreczki G. ETAC: az atopiás gyermekek korai kezelése: Bele tudunk-e szólni az atopiás menetekbe? *Medicus Universalis.* 2001;34:32-33

273. Yamada H, Kurashimo S, Chihara J, Matsukura M, Yudate T, Tezuka T. Overexpression of CD11b on eosinophils in atopic dermatitis: downregulation by cyclosporin A and upregulation by interleukin 5. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;120,S1:100-103
274. Yoshizawa Y, Kitamura K, Kawana S, Maibach HI. Water, salts and skin barrier of normal skin. *Skin Res Technol.* 2003;9:31-33
275. Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:225-229
276. Valenta R, Natter S, Seiberler S, Roschanak M, Mothes N, Mahler V és mtsai. Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *Curr Probl Dermatol.* 1999;28:45-50
277. Várszegi D, Mojzes J. A kontakt szenzibilizáció gyakorisága Baranya Megyében. *Bőrgy Venerol Szle.* 1996;72:9-13
278. Vaszil L, Kalmár Á, Ficzer M. Hogyan igazoljuk az allergiás szenzibilizációt atópiás dermatitisben? *AKI.* 2004;7:124-128
279. Visscher MO; Hanifin JM; Bowman WJ; Reed BR. Atopic dermatitis and atopy in non-clinical populations. *Acta Derm Venereol.* 1989;144,S:34-40
280. Von Linstow ML, Porsbjerg C, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Prevalence and predictors of atopy among young Danish adults. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:520-525
281. Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8,S10:16-20
282. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child.* 1994;70:183-186
283. Wedi B, Wiczorek D, Stunkel T, Breuer K, Kapp A. Staphylococcal exotoxins exert proinflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increased surface antigen expression (CD11b, CD45, CD54, and CD69), and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:477-484
284. Wenzel J, Bierber T. Anti-cardiolipin antibodies in atopic dermatitis. *Allergy.* 2004;59:162-163
285. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:379-385
286. Verkasalo M, Tiilikainen A, Kuitunen P, Savilahti E, Backman A. HLA antigens and atopy in children with coeliac disease. *Gut.* 1983;24:306-310.

287. Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T. The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany. *Br J Dermatol.* 2002;147:95-104
288. Wessler I, Reinheimer T, Kilbinger H, Bittinger F, Kirkpatrick CJ, Saloga J, Knop J. Increased acetylcholine levels in skin biopsies of patients with atopic dermatitis *Life Sci.* 2003;72:2169-172
289. Wiedermann D, Wiedermannova D, Lokaj J. Immunorestitution in children with recurrent respiratory infections treated with isoprinosine. *Int J Immunopharmacol.* 1987;9: 947-949
290. Wikonkal NM, Berg RJ, van Haselen CW, Horkay I, Remenyik E, Begany A, Hunyadi J, van Vloten WA, de Gruijl FR. bcl-2 vs p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. *Arch Dermatol.* 1997;133:599-602
291. Williams H, Robertstson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R Asher I et al. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;102:125-138
292. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AZ, Pembroke AC, Graham-Brown RA. The UK Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. 1994;131:388-396
293. Virágh Z, Rudnai P, Varró MJ, Középesy Sz. Allergiás tünetek és lakókörnyezeti tényezők közötti összefüggések 7-11 éves városi és falusi gyermekek körében végzett vizsgálataink alapján. (1997-2002). *AKI* 2004;7:102-103
294. Wohlfahrt JG, Kunzmann S, Menz G, Kneist W, Akdis CA, Blaser K, Schmidt-Weber CB. T cell phenotype in allergic asthma and atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;131:272-282
295. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, Rothenfusser S, Wetzel S, Endres S, Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1096-1102
296. Wu X, Daniels T, Molinaro C, Lilly MB, Casiano CA. Caspase cleavage of the nuclear autoantigen LEDGF/p75 abrogates its pro-survival function: implications for autoimmunity in atopic disorders. *Cell Death Differ.* 2002;9:915-925

297. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2003;13:1-5
298. Zeher M, Szodoray P, Gyimesi E, Szondy Z. Correlation of increased susceptibility to apoptosis of CD4+ T cells with lymphocyte activation and activity of disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1673-1681
299. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, Von Mallinckrodt C, Wagner TO, Brade V et al. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Experim Allergy*. 2000; 30:994-1000.
300. Zsigmondi Gy, Novák Z, Kósa L. Gyermekkori allergiás betegségek gyakoriságának vizsgálata nemzetközi felméréshez. *AKI*;7:104
301. Zurbriggen B, Wütrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology*. 1999;198:56-60

X. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Szakos E, Bikszádi I, Sólyom E. Atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek komplex gondozása intézetünkben. *Gyermekgyógyászat*. 1995;46,S5:107-108
2. Szakos E, Bikszádi I, Farkas M, Puskás E, Sólyom E. Superinficiált atópiás dermatitis helye a pyodermák között. *Gyermekgyógyászat*. 1997; 48:538-543
3. Szakos E, Tamási S, Bikszádi I, Korompai K, Nazáth L, Sólyom E. Atópiás dermatitises gyermekek szemelváltozásai. *Bőrgy Vener Szle*. 1997;73:115-118
4. Szakos E, Sólyom E. A bőr barrier funkcióját javító kezelés hatása gyermekkori atópiás dermatitisben. *Gyermekgyógyászat*. 2001;52:583-589
5. Szakos E, Hunyadi J. Jelen és közeljövő a gyermekkori atópiás ekcéma/dermatitis szindróma terápiájában. *AKI*. *in press*
6. Szakos E, Lakos G, Aleksza M, Hunyadi J, Farkas M, Sólyom E, Sipka S. Relation of the occurrence of skin bacterial colonization to the appearance of allergen- and non-allergen specific antibodies in sera of children with atopic eczema/dermatitis syndrome. **Acta Dermatovenereol. 2004;84:32-36 Impact factor:1,545**
7. Szakos E, Lakos G, Aleksza M, Gyimesi E, Páll G, Fodor B, Hunyadi J, Sólyom E, Sipka S. Linkage between the occurrence of the anticardiolipin IgM and mite allergen specific IgE antibodies in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. **Allergy. 2004;59:164-167 Impact factor:3,666**
8. Szakos E, Szegedi A, Sólyom E, Hunyadi J. Tapasztalataink gyermekkori terápia rezisztens atópiás dermatitis cyclosporin-A kezelésével. *Magyar Immunológia* 2004;3:46-51
9. Szakos E, Fodor B, Vámosi I, Sólyom E. Prolongált immunmodulálás hatása atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek klinikai állapotára, valamint humorális és celluláris immunparamétereire. *AKI*. 2004;7:227-232
10. Szakos E, Szegedi A, Hunyadi J. Az atópiás ekcéma/dermatitis szindróma patomechanizmusa. I-II *Magyar Immunológia*. *Folyamatban*

XI. FÜGGELÉK

XI/1. Az értekezéshez felhasznált, idézhető, folyóiratban megjelent absztraktok, egyéb kéziratok jegyzéke:

11. Szakos E, Veres J, Gál L-né. Incidence of atopic diseases among children and in their families in the village of the Bükk mountains. **Allergy. 1999;54,S52:79**
12. Szakos E, Hunyadi J, Szegedi Gy, Lakos G, Sipka S. Occurrence of autoantibodies in children suffering from atopic dermatitis. **Allergy. 2000;55,S63:235**
13. Szakos E, Taliga B, Bikszádi I, Sólyom E. The contraction of endogenous eczema with other atopic diseases. **Pediatric Dermatology. 2001;18,4 :31-32**
14. Szakos E, Förster Gy, Minik K, Sólyom E. Unilateral erythema nodosum migrans and other vascular complications in the case of children with atopic dermatitis. **Pediatric Dermatology.2001;18,4:78-79**
15. Szakos E, Hunyadi J, Alexa M, Lakos G, Sipka S. Antiphospholipid antibodies in children with atopic dermatitis. **Allergy. 2002;55,S63:235**
16. Szakos E, Sólyom E. The way from atopiform to atopic dermatitis. **Ann Dermatol Venereol. 2002;129,1S:423**
17. Szakos E, Sólyom E. Determination of skin moisture and sweat NaCl content in atopic dermatitis, cystic fibrosis and healthy controls in childhood. **Eur J of Pediatric Dermatology. 2002,12:20**
18. Szakos E, Lakos G, Aleksza M, Gyimesi E, Hunyadi J, Sólyom E, Sipka S. Linkage between the occurrence of the anticardiolipin IgM and mite allergen specific IgE antibodies in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. **Allergy and Clin Immunol Int. 2003;15,S1:82-83**
19. Szakos E, Bikszádi I, Farkas M. Pyodermites chez l' enfant. Symposium de Dermatologie Pédiatrique en l' honneur du Professeur Jean Maleville Bordeaux 1995; p:98
20. Szakos E, Bikszádi I, Sólyom E, Vámosi I. Lymphocytmarker examinations in different dermatoses. European Society for Pediatric Dermatology VIth Congress Rotterdam 1996; p:233
21. Szakos E, Tamási S, Bikszádi I, Korompay K, Nazáth L, Sólyom E. Changes in the eyes of children suffering from atopic dermatitis. European Society for Pediatric Dermatology VIth Congress Rotterdam 1996; p:232

22. Szakos E, Tamási S, Korompay K, Nazáth L, Bikszádi I, Sólyom E. Changes in the eyes of children suffering from atopic dermatitis. XIth Congress of the European society of Ophthalmology Budapest 1997; p:529
23. Szakos E, Gyódi É, Rajczy K, Tamási S. Genetical examinations carried out for children suffering from cataract which joins atopic dermatitis. VIIth Congress of the European Society for Pediatric Dermatology and 3rd International Days on Pediatric Dermatology Róma 1999; p:310
24. Szakos E, Lakos G, Alexa M, Hunyadi J, Sólyom E, Sipka S. The diagnostic value of anti-phospholipid antibodies in children with atopic dermatitis. In: Csaba B., Szilágyi J. TAIM Nemzetközi Alapítvány VI. Tudományos Kongresszusa 2001;p:99-101
25. Szakos E, Lakos G, Aleksza M, Hunyadi J, Farkas M, Sólyom E, Sipka S. Relation of the occurrence of skin bacterial colonization to the appearance of allergen- and non-allergen specific antibodies in sera of children with atopic eczema/dermatitis syndrome. XXII. Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology Párizs 2003;p: 24
26. Szakos E, Sólyom E, Sipka S. Does it change the age related incidence of atopic dermatitis among the infants of villages in hungarian Bükk mountains? XXIII. Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology Amsterdam 2004;p:259-260
27. Szakos E, Bikszádi I, Sólyom E, Vámosi I. Lymphocytamarker vizsgálatok különböző dermatosisokban. *Medicina Thoracalis*. 1995;48,S10:48
28. Szakos E, Bikszádi I, Sólyom E, Vámosi I. Lymphocytamarker vizsgálatok különböző dermatosisokban. *Gyermekgyógyászat*. 1996;47,S6:89
29. Szakos E, Bikszádi I, Sólyom E. Atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek komplex gondozása intézetünkben. *Medicina Thoracalis*. 1997;50,S5:299
30. Szakos E, Bikszádi I, Sólyom E, Farkas M, Puskás E. Superinficiált atópiás dermatitis helye a pyodermák között. *Medicina Thoracalis*. 1997;50,S5:300
31. Szakos E, Gyódi É, Rajczy K, Tamási S. Genetikai vizsgálatok atópiás dermatitishez társuló cataractában szenvedő gyermekeknél. Táplálkozás Allergia Diéta. 1999;4,2:40-41
32. Szakos E, Bikszádi I. Életmódtábor hatása atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek állapotára. *Bőrgy Vener Szle*. 1999;75:183
33. Szakos E. Atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek állapotának javítása életmódtábor során. *AKI*. 2000;3,2:46
34. Szakos E. A gyermekkori atópiás dermatitis terápiajának választását befolyásoló tényezők. *AKI*. 2000;3,2:47

35. Szakos E, Lakos G, Alexa M, Hunyadi J, Sólyom E, Sipka S. Antifoszfolipid antitestek jelentősége gyermekkori atópiás dermatitisben. *Táplálkozás Allergia Diéta*. 2001;6,2:24
36. Szakos E, Taliga B, Bikszádi I, Sólyom E. Endogén ekcéma társulása más atópiás betegségekkel. *Táplálkozás Allergia Diéta*. 2001;6,2:23
37. Szakos E, Sólyom E. Az atopiform dermatitistől az atópiásig vezető út. *AKI*. 2002;5:59
38. Szakos E. A Staphylococcus szuperantigének hatása atópiás dermatitisben. *AKI*. 2003;6:118
39. Szakos E. A Staphylococcus aureus hatásai atópiás dermatitisben. *Bőrgy Vener Szle*. 2003;79:263-264
40. Szakos E, Sólyom E, Sipka S. Változik-e az atópiás dermatitis gyakorisága bükki falvak gyermekei körében? *AKI*. 2004;2:96

XI/2. Az értekezéshez fel nem használt közlemények, idézhető, folyóiratban megjelent absztraktok jegyzéke:

41. Páll G, Szövetes M, Mérton H, Molnár Iné, Vokó Z, Szakos E, Sipka S, Ilyés I, Szegedi Gy, Pásti G. Relation between the socio-economic status of the family and primary allergy prevention in infant feeding in Hajdú-Bihar County, Hungary. **European Journal of Public Health**. Közlésre elfogadva. **Impakt faktor:1,281**
42. Szakos E, Bikszádi I. Recidiváló Lyell szindróma esete. *Bőrgy Vener Szle*.1993;69:
43. Szabó L, Lombay B, Vissy Á, Velkey I, Mikos B, Szakos E. Computer tomography in Pediatric hypertensive encephalopathy. **Year Book of Pediatric Radiology**. 1995;7:39-43
44. Szakos E, Réti Gy, Minik K, Bikszádi I, Csizy I. Childhood phimosis caused by lichen sclerosus et atrophicus. **Australasian J Dermatol**. 1997;38,S2:27
45. Szakos E, Réti Gy, Lakos G, Vámosi I, Bikszádi I. Vizsgálatok lichen sclerosus et atrophicus okozta phimosisban szenvedő gyermekeknél. *Táplálkozás Allergia Diéta*. 1998;3,2: 46
46. Szakos E, Réti Gy, Minik K, Bikszádi I, Csizy I. Lichen sclerosus et atrophicus okozta gyermekkori phimosisok, *Bőrgy Vener Szle* 1998;74:165-168
47. Szakos E, Réti Gy, Bikszádi I, Lakos G. Examinations of children suffering from phimosis caused by lichen sclerosus et atrophicus. **Ann Dermatol Venereol**. 1998;125,SI:183
48. Szakos E, Sólyom E, Szabó L, Lautsek J-né. Borsod-Abaúj-Zemplén Megyében élő kisdetek sphincter kontrolljának érését befolyásoló tényezők. *Gyermekgyógyászat*. 2001;52:76-82

49. **Szakos E.** Uro-Vaxom kapszula immunmoduláló hatása kislányok recidiváló trichomoniasisában. *OM Hírlevél.* 2002;4,1:3-4
50. Huszanyik I, **Szakos E,** Hegedűs F, Huszanyik E, Róde L. Orthopedic relations in treatment of sole hyperkeratosis. **Ann Dermatol Venereol.** 2002;129:1S:758
51. **Szakos E,** Sólyom E. Palmoplantar keratoderma with onychodystrophy, clinodactyly, hyperhidrosis, periodontosis, high-arched palate, coloboma iridis, praeauricular tuberculum, histidinaemia and mental retardation does it a variant of Papillon-Léfavre syndrome? **Pediatric Dermatol.** 2004;21:404
52. **Szakos E,** Muntyánné U I, Sólyom E. A gastrointestinalis mucosa károsodásának szerepe a gyermekkori urticaria pathomechanizmusában. *Bőrgy Vener Szle.* 2004;80:292-293
53. Bikszádi I, **Szakos E,** Foerster Gy. Incontinentia pigmenti esete. *Bőrgy Vener Szle.* 2004;80:299
54. **Szakos E,** Sólyom E. Az urticaria és a gastrointestinalis rendszer kapcsolatának vizsgálata gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat. Lektorálás alatt.*

**XI/3. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK, IDÉZHETŐ,
FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK ÉS EGYÉB
KÉZIRATOK KÜLÖNLENYOMATAI**