

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)*

A polymorph fény-exanthema pathogenezeise – tények és teóriák Pathogenesis of polymorphic light eruption – facts and theories

EMRI GABRIELLA DR., REMENYIK ÉVA DR., HORKAY IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A polymorph fény-exanthema a mérsékelt égövben gyakori előfordulása, az életminőséget jelentősen befolyásoló kórkép. Ma még az idiopathiás photodermatosisek közé soroljuk, de egyre inkább úgy tűnik, hogy egy genetikai háttérrel is rendelkező immunológiai megbetegedésről van szó. A betegek bőrében a napfény ultraibolya vagy látható sugárzása exogén fotoszenzibilizátor nélküli késői típusú túlérzékenységi reakciót indít el, melynek kialakulásához az újabb vizsgálati eredmények szerint az UV-immunsuppresszió fiziológias mechanizmusának defektusa is hozzájárulhat. Az irodalmi összefoglaló egy régóta ismert kórkép pathogenezeisében folytatódó kutatásokban rejlő perspektívákra hívja fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
polymorph fény-exanthema -
UV-immunsuppresszió - nukleotid excíziós
reparáció

SUMMARY

The polymorphic light eruption is a highly prevalent skin disorder in temperate climates which has a high impact on quality of life. It belongs to the idiopathic photodermatoses, but it seems to be rather an immunological skin disease with genetic background. The solar ultraviolet or visible light induces a delayed type hypersensitivity reaction in the skin of the patients without any exogenous photosensibilizer. Recent experimental studies suggest a defect of the mechanism of the physiological UV-immunosuppression which might contribute to the development of the disorder. The present paper is a review of the literature to call attention to the perspectives in the continuing research of the pathogenesis of a skin disorder known for a long time.

Key words:
polymorphic light eruption -
UV-immunosuppression - nucleotide excision
repair

Számos bőrtünet, bőrbetegség háttérében igazolható a napfény ultraibolya (UV) sugárzásának kiváltó vagy aggraváló szerepe. Ezek között sajátos kórképcsoportot alkot a polymorph fény-exanthema (PFE), a solaris urticaria, a hydroa vacciniforme, a dermatitis vernalis aurium és a chronicus actinicus dermatitis, amelyekben sem anyagcsere-eltérés, sem autoimmunitás, sem exogén fotoszenzibilizátor nem mutatható ki a napfény-érzékenység háttérében (2). Ezek az ún. idiopathiás photodermatosisek általában ritka előfordulásúak, kivéve a PFE-t, amely az európai felmérések szerint a lakosság 3-18%-át érinti (16, 36). Saját vizsgálatunkban (tiszántúli régió) a megkérdezett 6 és 24 év közötti korosztályban a gyakorisága 9%-nak adódott (7). Lefolyása általában enyhe, ezért sokszor nem is kerül diagnosztizálásra. A gyakori előfordulás, az életminőséget meglehetősen befolyásoló klinikai tünetek (15) a pathogenetikai kutatások folytatását és a terápia megoldását sürgetik.

A klinikai tünetek és a körlefolyás egyéni különbözőségei miatt a PFE definíciója a mai napig nem egységes (3). Példának okáért Európa egyes részein különválasztják a PFE-től a benignus nyári napfény erupciót (BSLE), amikor inkább csak nyáron, erősebb UV-expozíció után jelentkeznek bőrtünetek, főleg a ruha nyakkivágásának területén, amelyek a nyár folyamán enyhülnek és évről évre

nem súlyosbodnak, illetve önálló kórképként definiálják az actinicus prurigót, amelyet heggel gyógyuló excoriált papulák jellemeznek a napfénynek kitett bőrterületeken. A „klasszikus” PFE-ben a bőrkiütések már rendszerint tavasztól jelentkeznek, a nyár folyamán nincs javulás és a tünetek általában évről évre erősebbek, de ritkán hagynak hátra hegeket. Hazánkban a BSLE-t és actinicus prurigót nem különítjük el a PFE-től. Ugyanakkor nem kizárt, hogy a PFE különböző klinikai alcsoportjaiban pathogenetikai különbség is van (amit vizsgálatok tervezésénél figyelembe kell venni).

A PFE diagnózisát biztosan alátámasztani a fényprovokációs bőrpróba tudja, ami arteficiális fénnel nem mindig sikeres (31). Ennek oka, hogy egyedi különbségek vannak a kiváltó hullámhossz-tartományban (SSR (290-400 nm), UVB (290-320 nm), UVA (320-400 nm), látható fény), a szükséges irradiált bőrterület nagyságában (másfél cm-től egész test besugárzás) és lokalizációjában (napfénynek kitett bőrfelszín vagy naptól védett). A legeredményesebb az egymás utáni napokon (3x-4x) alkalmazott UV-besugárzás nagyobb teszterületen a korábban exponált bőrön. Tekintve, hogy a különböző hullámhosszúságú UV-sugarak biológiai hatásai eltérőek, ez alapján is lehetnek pathogenetikai alcsoportok, ami ma még szintén tisztázatlan.

PFE – fény-aktivált antigén és késői típusú túlérzékenységi válasz

A PFE klinikai és szövettani megjelenése késői típusú túlérzékenységi reakcióra jellemző (26). A keratinocytákon (KC) ICAM-1, HLA-DR expresszió mutatható ki, az endothelsejteken ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, E-selectin expresszió. A sejtes infiltrátumot kezdetben Langerhans sejtek (LC), neutrophil (Neu), eosinophil sejtek, macrophagok, később CD4+ T-sejtek, majd CD8+ T-sejtek alkotják (18).

A reakciót kiváltó fény-aktivált antigénre (Ag) a legvalószínűbb kandidátusok az UV-fény hatására károsodott (apoptotikus) KC, illetve a sejtek károsodott DNS-e. Ezt figyelembe véve a lupus erythematosushoz (LE) hasonlóan esetleg autoimmun mechanizmus is szerepet játszhat a PFE tüneteinek kifejlődésében, amit a PFE és LE közötti klinikai kapcsoltság (27) is támogatna. Egy szintén nemrégiben megjelent közlemény ugyanakkor jelentősnek tűnő különbséget tárt fel a két körkép patogenezisében (34): immunhisztokémiai módszerrel LE-ben plasmocytoid dendriticus sejtek jelenléte igazolható a létrejövő Th₁-sejtes válasz háttérében, miközben PFE-ben ezek a sejtek hiányoznak.

A bőrben lejátszódó késői típusú túlérzékenységi reakció kifejlődése során az Ag-t általában a LC-ek veszik fel az immunválasz afférens fázisában, majd ezek a sejtfelszíni molekuláris expressziós mintázat megváltozása révén, melyben szerepe van a LC eredetű IL-1 β -nak és a KC eredetű TNF α hatásának, elindulnak az epidermisből a draináló nyirokcsomók (DLN) felé (22, 25). A migráció közben a sejtek érési folyamaton is átmennek, melynek eredményeként a DLN-ban IL-12 túlsúllyal jellemezhető mikro környezetben Th₁ effektor sejtek aktiválódnak (29).

PFE – késői típusú túlérzékenységi válasz és fiziológiás UV-immunsuppresszió

Normál bőrben experimentális körülmények között UVB besugárással a késői típusú túlérzékenységi reakció kivédhető (1, 12, 14, 22, 24, 30). Ennek első lépése az irradációt követően megváltozott morfológiájú, Ag-prezentációs kapacitású és megváltozott apoptotikus érzékenységgű LC migrációja az epidermisből a DLN felé. A LC migrációjával egyidőben CD11b+ myeloid monocyta sejtek vándorolnak be a dermisbe, melyek KC eredetű C3b hatására aktiválódnak, és mint IL-10 expresszáló macrophagok a dermist, majd az epidermist is infiltrálják, emellett megtalálhatóak a DLN-ban is, mivel oda is elvándorolnak (25). Az IL-10 túlsúly hatására Th₁ tolerancia indukálódik, Ag-specifikus regulatorikus T-sejtek aktiválódnak, a LC-ek pedig inkább a Th₂-sejtek felé prezentálnak Ag-t.

Az elmúlt években néhány kísérletes közlemény beszámolt arról, hogy a PFE-s betegek bőrén UVB besugárást követően a LC kivándorlása és a CD11b+ sejtek epidermisbe történő bevándorlása is csökkent (10, 11, 20). A CD11b+ sejteket tovább karakterizálva kiderült, hogy a kontroll UVB-irradiált bőrben ezek a sejtek részben

CD11b+ CD36+ CD1a- DR+ macrophagok, részben azonban CD11b+ CD36- CD68- CD15+ elastase+ Neu sejtek, és főként a Neu sejtek migrációja az, ami PFE-ben elmarad (23, 21). A csökkent Neu bevándorlás a macrophag eredetű IL-10 csökkenése mellett csökkent IL-4 jelenlétéhez is vezet (10). LE-ben nem lehetett kimutatni hasonló LC rezisztenciát és nem marad el a macrophag és Neu bevándorlás sem (8). Mindez azt veti fel, hogy a PFE kifejlődésében, legalábbis a betegek egy részénél (UVB által provokálható tünetek esetén), szerepe lehet azon sejtek megváltozott UV-válaszának, melyeknek fontos szerep jut a fiziológiás UV-immunsuppresszióban. Ezt egy klinikai vizsgálat is megerősíteni látszik, ahol PFE-s betegekben vizsgálták a késői típusú (kontakt) túlérzékenységi reakció UV besugárással való gátlhatóságát, és a kontrollhoz képest annak csökkent voltát tapasztalták, azonban érdekes módon csak egy keskeny dózis sávban 1 MED körül (19, 32). Továbbra sem tudjuk azonban, hogy mi az oka a megváltozott immunreakciónak.

PFE – fiziológiás UV-immunsuppresszió és nukleotid excíziós reparáció

Az UVB-sugárzás által indukált cyclobutan-pyrimidin dimerek (CPD) és az UVB immunmodulációs hatásának összefüggését kísérletek bizonyítják (13, 28, 35). Ha az UVB által indukált CPD-et kijavítjuk (pl. liposómában bejuttatott reparációs enzimmel), elmarad a LC migráció, a macrophagok epidermisbe történő bevándorlása, emellett a KC TNF α -expressziójának kései fázisa is. A KC szintén szerepet játszanak az UVB besugárást követő immunreakció kialakulásában. Ezekben a sejtekben a keletkezett CPD egy MAPK útvonalat indítanak el, amely PGE₂ felszabaduláshoz vezet. A PGE₂-nek vazodilatációt, illetve adhéziós molekula expressziót indukáló hatása hozzájárul az UVB-erythema kifejlődéséhez, illetve a Neu, monocyta/macrophag sejtek bevándorlásához. Ez utóbbiak, amellett, hogy a fentebb említett immun-suppresszív citokinek felszabadítása révén védik bőrünket a túlzott gyulladástól, illetve autoimmunitás kifejlődésétől, eltávolítják a keletkezett apoptotikus KC-t és oxidatív károsodott sejtfelszíni lipideket tartalmazó sejteket. A CPD kijavításával ez az útvonal is gátlható. A DNS-reparáció és az immunfunkciók kapcsolatára utalnak a zöld tea catechinekkel folytatott kísérletek is (9). Ezek a vegyületek, úgy tűnik, képesek fokozni a nukleotid excíziós reparációt (NER), miközben védnek az immun-suppressziótól. A NER végzi az UV-sugárzás okozta CPD eliminálását (28), két formája a transzkripcióhoz kapcsolódó és a globális genom reparáció. Ha a CPD kijavítása csökkent a transzkripcióra kerülő DNS-szálon, alacsonyabb UVB dózis szükséges az UV-erythema kialakulásához, több apoptotikus sejt figyelhető meg, de nem fokozódik az immun-suppresszió (17). Ha azonban a globális genom reparáció aktivitása csökkent, fokozódik az UV immun-suppresszív hatása. Ez arra utal, hogy az immunválasz kialakulásában az is lényeges, hogy a CPD hol helyezkednek el a genomon belül. A PFE-vel kapcsolo-

latban a NER aktivitásának normáltól való eltérése mint lehetséges kóroki tényező elsőként az Intézetünkben folyó experimentális vizsgálatok alapján merült fel. PFE-s betegek epidermalis sejtjeiben ugyan a reparáció aktivitása (UDS) a kontrollal megegyezőnek bizonyult (5, 6), a betegek lymphocytáiban viszont csökkent NER-aktivitás volt mérhető (4). Említésre méltó továbbá, hogy a bőrdaganat kialakulásának rizikója a késői életkorban a PFE-s betegekben alacsonyabbnak tűnik (3).

Összefoglalva: a PFE egy, a mérsékelt égövben gyakori kórkép, amelynek genetikai hátterét a családi halmozódás, illetve az ikertanulmányok eredményei bizonyítják (3). Ma még nem tisztázott, vajon egy UV-fény hatására létrejött, csak ezekben az egyénekben megjelenő új antigén indítja-e el az immunreakciót, vagy egészségesekben is indukálódó fotoantigén(ek)re adott túlérzékenységi válaszreakcióról van-e szó. Újabb kísérletes adatok felvetik a fiziológiás UV-immunsuppresszió kialakulásának defektusát is a tünetek megjelenésének hátterében. A további pathogenetikai vizsgálatok gondos tervezést igényelnek, tekintetbe véve, hogy a kapott eredményeket a vizsgált betegek életkora, neme, akciós spektruma jelentősen befolyásolhatja (33). Mindenesetre a PFE patomechanizmusának jobb megismerése új információkat fog jelenteni a bőr immunrendszerének működéséről, a napfény immunológiai hatásairól, perspektivikusan az UV-sugárzás okozta bőrtumor-képződésről és a bőr tumor elleni immunvédekezéséről is.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az OTKA pályázat (Biokémiai, molekuláris biológiai és genetikai vizsgálatok napfény okozta bőrkárosodásokban, K 68401) és az Apponyi Albert Program (Fotodermatológia, fotobiológia 2008, PH_REM08) keretében elnyert pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

- Aubin, F.: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol* (2003) *13*, 515-523.
- Ferguson, J.: Diagnosis and treatment of the common idiopathic photodermatoses. *Austral J Dermatol* (2003) *44*, 90-96.
- Hawk, J.: Benign summer light eruption and polymorphic light eruption: genetic and functional studies suggest that a revised nomenclature is required. *J Cosmet Dermatol* (2004) *3*, 173-175.
- Horkay, I., Tamási, P., Csongor, J.: UV-light induced DNA damage and repair in lymphocytes in photodermatoses. *Acta Derm Venereol* (1973) *53*, 105-108.
- Horkay, I., Varga, L., Tamási, P., Gundy, S.: Repair of DNA-damage in light sensitive human skin diseases. *Arch Dermatol Res* (1978) *263*, 307-315.
- Horkay, I., Topaloglou, A., Teherani, D.K., Kósa, Á., Altmann, H.: Poly(ADP-ribose)-synthesis and excision repair in light sensitive skin disorders. *Acta Biol Hung* (1990) *41*, 93-100.
- Horkay, I.: Klinikai fotodermatológia. *Medicina Könyvkiadó Zrt.* (2008) 111-143.
- Janssens, A. S., Lashley, E. E. L. O., Out-Luiting, C. J., Willemze, R., Pavel, S., de Grujil, F. R.: UVB-induced leucocyte trafficking in the epidermis of photosensitive lupus erythematosus patients: Normal depletion of Langerhans cells. *Exp Dermatol* (2005) *14*, 138-142.
- Katlyar, S., Elmets, C.A., Katlyar, S.K.: Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. *J Nutr Biochem* (2007) *18*, 287-296.
- Kölgen, W., van Meurs, M., Jongasma, M., van Weelden, H., Bruijnzeel-Koomen, C. A., Knol, E. F., van Vloten, W. A., Laman, J., de Grujil, F. R.: Differential expression of cytokines in UV-B-exposed skin of patients with polymorphous light eruption: correlation with Langerhans cell migration and immunosuppression. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 295-302.
- Kölgen, W., van Weelden, H., Hengst, S. D., Guikers, K. L. H., Kiekens, R. C. M., Knol, E. F., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., van Vloten, W. A., de Grujil, F. R.: CD11b+ cells and ultraviolet-B-resistant CD1a+ cells in skin of patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* (1999) *113*, 4-10.
- Krippl, M. L.: Photobiology School: Photoimmunology. *Photochem Photobiol* (1990) 919-924.
- Kuchel, J. M., Barnetson, R. C., Halliday, G. M.: Cyclobutane pyrimidine dimer formation is a molecular trigger for solar-simulated ultraviolet radiation-induced suppression of memory immunity in humans. *Photochem Photobiol Sci* (2005) *4*, 577-582.
- Leitenberger, J., Jacobs, H. T., Cruz Jr., P. D.: Photoimmunology—illuminating the immune system through photobiology. *Semin Immunopathol* (2007) *29*, 65-70.
- Ling, T. C., Richards, H. L., Janssens, A. S., Anastassopoulou, L., Antoniou, C., Aubin, F., Diepgen, T. L., Fuzakerley, R., de Grujil, F. R., Jansen, C. T., Pavel, S., Smedley, A., Stratigos, A. J., Webb, A. R., Gibbs, N. K., Rhodes, L. E.: Seasonal and latitudinal impact of polymorphic light eruption on quality of life. *J Invest Dermatol* (2006) *126*, 1648-1651.
- Millard, T. P., Hawk, J. L. M.: Photosensitivity disorders. Cause, effect and management. *Am J Clin Dermatol* (2002) *3*, 239-246.
- Mullenders, L. H. F., Berneburg, M.: Photoimmunology and nucleotide excision repair: impact of transcription coupled and global genome excision repair. *J Photochem Photobiol B: Biol* (2001) *56*, 97-100.
- Norris, P. G., Barker, J. N. W. N., Allen, M. H., Leiferman, K. M., MacDonald, D. M., Haskard, D. O., Hawk, J. L. M.: Adhesion molecule expression in polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* (1992) *99*, 504-508.
- Palmer, R. A., Friedmann, P. S.: Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol* (2004) *122*, 291-294.
- Rhodes, L.: Polymorphic light eruption reassessed. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 351-352.
- Rhodes, L. E.: Polymorphic light eruption: does a neutrophil defect contribute to the pathogenesis? *J Invest Dermatol* (2004) *123*, XII-XV.
- Schade, N., Esser, C., Krutmann, J.: Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochem Photobiol Sci* (2005) *3*, 699-708.
- Schorrnagel, I. J., Sigurdsson, V., Nijhuis, E. H. J., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., Knol, E. F.: Decreased neutrophil skin infiltration after UVB exposure in patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* (2004) *123*, 202-206.
- Seite, S., Zucchi, H., Moyal, D., Tison, S., Compan, D., Christiaens, F., Gueniche, A., Fournatier, A.: Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br J Dermatol* (2003) *148*, 291-299.
- Taichi, E., McCormick, T. S., Cooper, K. D.: Cell surface and cytokine phenotypes of skin immunocompetent cells involved in ultraviolet-induced immunosuppression. *Methods* (2002) *28*, 104-110.
- Tutrone, W. D., Spann, C. T., Scheinfeld, N., Deleo, V. A.: Polymorphic light eruption. *Dermatol Ther* (2003) *16*, 28-39.
- Tzaneva, S., Volc-Platzer, B., Kitler, H., Hönigsmann, H., Tanew, A.: Antinuclear antibodies in patients with polymorphic light eruption: a long-term follow-up study. *British J Dermatol* (2008) *158*, 1050-1054.
- Ueda, M., Matsunaga, T., Bito, T., Nikaido, O., Ichihashi, M.: Higher cyclobutane pyrimidine dimer and (6-4) photoproduct yields in epidermis of normal humans with increased sensitivity to ultraviolet B radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (1996) *12*, 22-26.
- Ullrich, S. E., Schmitt, D. A.: The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J Dermatol Sci* (2000) *23*, S10-S12.

30. *Ullrich, S. E.*: Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res* (2005) *571*, 185-205.
31. *van de Pas, C. B., Hawk, J. L., Young, A. R., Walker, S. L.*: An optimal method for experimental provocation of polymorphic light eruption. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 286-292.
32. *van de Pas, C. B., Kelly, D. A., Seed, P. T., Young, A. R., Hawk, J. L., Walker, S. L.*: Ultraviolet-radiation-induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* (2004) *122*, 295-299.
33. *Wackernagel, A., Bäck, B., Quehenberger, F., Cerroni, L., Kerl, H., Wolf, P.*: Langerhans cell resistance, CD11b+ cell influx, and cytokine mRNA expression in skin after UV exposure in patients with polymorphous light eruption as compared with healthy control subjects. *J Invest Dermatol* (2004) *122*, 1342-1344.
34. *Wackernagel, A., Massone, C., Hoefler, G., Steinbauer, E., Kerl, H., Wolf, P.*: Plasmacytoid dendritic cells are absent in skin lesions of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (2007) *23*, 24-28.
35. *Yarosh, D. B., Boumakis, S., Brown, A. B., Canning, M. T., Galvin, J. W., Both, D. M., Kraus, E., O'Connor, A., Brown, D. A.*: Measurement of UVB-Induced DNA damage and its consequences in models of immunosuppression. *Methods* (2002) *28*, 55-62.
36. *Yashar, S., Lim, H.*: Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol Ther* (2003) *16*, 1-7.