

*Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Dr. Hunyadi János egyetemi tanár) közleménye*

## A fotodermatológia 50 éve 50 years of photodermatology

DR. HORKAY IRÉN

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A közlemény áttekinti a fotodermatológia fejlődésének főbb állomásait, az experimentális és klinikai kutatások legfontosabb mozzanatait az elmúlt 50 évben. Ezzel párhuzamosan összefoglalja, hogy a debreceni Bőrklinika, Szodoray professzor úr iskolája, hogyan tudott csatlakozni ezekhez a fő áramlatokhoz és milyen új eredményekkel tudta gazdagítani ismereteinket.*

**Kulcsszavak:**  
**fotodermatológia-  
fényérzékeny bőrbetegségek**

### SUMMARY

*The paper surveys the main trends in experimental and clinical photodermatology and demonstrates the results of the Department of Dermatology, Debrecen, in photodermatology contributing to the above as part of the school of Professor Szodoray.*

**Key words:**  
**photodermatology-  
light sensitivity skin disorders**

A címben szereplő évszám nem véletlen. Szodoray Lajos professzor úr ugyanis éppen fél évszázada, az 1944-es Dermatologicában (30) vetette fel elsőként az alkohol, a syphilis és az általuk okozott hepatopathia lehetséges etiológiai szerepét porphyria cutanea tardában. Széleskörű, gazdag életművében később is számtalan helyen bukkanunk rá fotodermatológiai vonatkozású kísérleti adatokra, klinikai és epidemiológiai megfigyelésekre.

Arra, hogy az Alföldön, Debrecen körzetében szükség van és érdemes behatóan foglalkozni a napfény-okozta dermatosisokkal, már 1953-ban felhívta a figyelmet (31). Egy jóval korábbi, az 1930-as évekből származó összehasonlító aktinometriás mérésorozat ugyanis azt mutatta, hogy vidékünkön fokozottan érvényesül és UV-spektrumban igen gazdag a természetes inszoláció, aminek egyenes következménye volt és ma is az,

hogy a debreceni Bőrklinika beteganyagában az országos átlaghoz viszonyítva mindig nagyobb számban fordultak elő photodermatosisek. Szodoray professzor úr egy későbbi (34) statisztikai felmérése dolgozatában azt is kiemelte, hogy nem csak az agrárlakosság, hanem a városban élők között is feltűnően megszaporodtak a fénykárosodások, ami egyebek között a környezetünkben mindennél előforduló mind több exogén fotoszenzibilizátornak (vegyszerek, gyógyszerek, kozmetikumok, stb.) tulajdonítható. Ez a tendencia ma is tart. 25 év óta gyűjtött photodermatositis (PD)-eseteink száma ma már az akkori többszöröse. Jelenleg a többbezes anyagban például 285 polymorph fény-exanthemas (PFE), 253 porphyria cutanea tardás (PCT), 38 chronicus actinicus dermatitises (CAD), 23 erythropoeticus protoporphyriás (EPP) és

\*Előadás formájában Elhangzott a „Szodoray Emlékkülés”-en Debrecen 1994. szept. 29-okt. 1.

5 xeroderma pigmentosum (XP) beteget kezelünk, illetve gondozunk.

A közleményben megkísérlem felvillantani a fotodermatológia fejlődésének főbb állomásait, a kutatások legfontosabb mozzanatait az elmúlt 50 évben, ezzel párhuzamosan pedig összefoglalni, hogy a debreceni Bőrklinika, Szodoray professzor úr iskolája hogyan tudott csatlakozni ezekhez a fő áramlatokhoz és milyen új eredményekkel tudta gazdagítani ismereteinket.

A mára önálló szakterületté terebélyesedett *fotodermatológia alapvető kérdései* ma is, hogy

1/ az emberi bőrben molekulárbiológiai, celluláris és target-szerv szinten, valamint a szervezet egészének anyagcsere, hormonális és immunológiai folyamataiban mi és hogyan játszódik le a foton abszorpciója után, amíg a végeredmény, a bőrreakció megjelenik,

2/ mik azok az endogén és exogén faktorok, amelyek az acut és chronicus fénykárosodások kiváltásában szerepet játszanak,

3/ hogyan lehet a mind nagyobb számú és megjelenésében egyre többféle fotoszenzitív kórképet pontosan definiálni, differenciálni és lehetőleg az etiopatogenezis alapján osztályozni,

4/ mi módon lehet őket kezelni, illetve megelőzni, mik a szisztémás és lokális fényvédelem lehetőségei,

5/ és végül milyen bőr- és belbetegségek terápiájában lehet felhasználni az UV-fény kedvező hatásait.

Mindezek megválaszolásához, illetve megoldásához egyre kifinomultabb biokémiai és sejtbiológiai metodikák és mind modernebb fényforrásokkal végzett fototesztelési és terápiás eljárások szükségesek, amelyek kidolgozása ugyancsak fontos és permanens kihívást jelent a fotodermatológiának.

A felsorolt kérdéseket, tendenciákat és a Debrecenben ezekhez kapcsolódó vizsgálatokat a fontosabb kórképcsoportokra lebontva próbálom röviden áttekinteni a Burckhardt-féle beosztást követve (fototoxikus és fotoallergiás patomechanizmusú dermatosisek).

A *fototoxikus bőrkárosodások* közül legnagyobb irodalma az *acut dermatitis solaris*

nak és következményeinek, a hámproliferációnak és a pigmentációnak van.

Szöveti és celluláris szinten két teória született az UV-eritéma mechanizmusáról (22). A direkt elmélet szerint a primer fotokémiai történés az érfalakat érinti. Az indirekt elmélet eleinte a hámsejtek proteinjét, illetve DNS-ét tartotta az elsődleges targetnek, majd a 60-as években Johnson és Daniels a hámsejtek lizozómáinak UV-károsodásával hozta összefüggésbe a gyulladási reakciót (21), míg Meffert szerint citotoxikus lipid-peroxidok képződnek a bőrben UV-fényre (22). Közvetlen bizonyíték azonban nem született. Mindenesetre több experimentális megfigyelés ezt az indirekt, más szóval diffúziós elméletet támogatja, köztük saját hisztokémiai vizsgálataink is a 60-as évekből (29).

Egy további, ma is vizsgált kérdés az UV-E mediátorainak természete. A skála a 40-es, 50-es évekbeli hisztamintól a szerotoninon és a 70-es évek prosztaglandinjain (PG) át a citokinekig terjed (25). Ma már elfogadott, hogy az UVB és UVA provokálta gyulladási biogén mediátorai nem azonosak, a szerotonin pedig valószínűleg csak másodlagosan, az előzőleg felszabaduló PG-ok „trigger” hatására járul hozzá az UV okozta akut gyulladáshoz. Saját vizsgálatainkban nagy kiterjedésű bőrtünetekkel járó fotoszenzitív kórképekben szignifikáns különbséget mértünk a plazma PGF 2 alfa szintjében, míg a szerotonin anyagcsere paramétereiben nem találtunk hasonló mértékű eltérést. A biogén mediátorokkal végzett bőrpróbáink autoradiográfiai vizsgálatainak eredményei pedig arra utaltak, hogy a PG-ok nem csak az UV-E mediálásában vesznek részt, hanem stimuláló hatásuk van a szemikonzervatív DNS-szintézisre is. Ily módon hozzájárulnak az UV-fény okozta hámsejtproliferáció mediálásához is (14).

Terápiás oldalról megközelítve az UV- okozta bőrgyulladást, csak az egyik legutóbbi adatot említeném meg, azaz a prevenció megkísérlését non-steroid gyulladásgátlók lokális alkalmazásával. Mi szisztémásan próbáltuk velük megelőzni a PD-ok bőrtüneteit, sikertelenül (13). Nagyszámú próbálkozás történt a személyi UV-dózismérés megoldására is. Hadd említsem Rontó professzornőék uracil szenzoros és mikrobiológiai módszerét

T7 bakteriofággal, vagy a Debrecenben kifejlesztett Suntesztet (20).

Celluláris szinten említést érdemel az akut UV-károsodást kísérő ún. sunburn sejt képződés is, amelyet *Miescher* már 1932-ben mint individuális hámsejtreakciót írt le (23). Ma ezt a jelenséget az apoptózis egyik prototípusának tartják. Saját vizsgálatainkban tenyésztett keratinocitákban tanulmányozzuk lehetséges szerepüket, biokémiai jellemzőiket PD-okban(35).

Molekulárbiológiai szinten is nagyszámú adat gyűlt össze az akut UV-károsodás targetjét illetően a proteinektől a jelenleg intenzíven kutatott urokaninsavig (21). A DNS pl. több évtizede változatlanul az érdeklődés középpontjában áll nem csak az UV-E-val kapcsolatban, hanem a szintézisében UV-fényre lejáró változások miatt is. Ezek részben a bőr természetes védekezéseként kialakuló hámsejt-proliferációt, részben pedig az UV-fény mutagén-karcinogén hatásának kivédését szolgálják. Ez utóbbi folyamatok egyike az exciziós reparáció, amelynek segítségével a DNS molekulában UV-fényre képződő timin-dimereket az egészséges emberi sejtek eliminálni tudják (5). Ha azonban defektus van a többlépcsős enzimátikus folyamatban, akkor nagyfokú fényérzékenységgel és fokozott karcinogenezissel járó kórképek, mint pl. a XP alakulnak ki (1). Az első olyan hazai esetet, amelyben a limfocitákban autoradiográfiával kimutatva a csökkent exciziós reparációt biokémiailag is meg tudtuk erősíteni a XP klinikai diagnózisát, éppen a Bőrgyógyászati Szemle *Szodoray* professzor úr 70. születésnapjára megjelent különszámában közzöltük.

A 70-es években kiderült, hogy a hibás reparációknak immunológiai vonatkozásai is vannak. Az UV-fénnyel denaturált DNS legfontosabb antigéndeterminánsa u.is éppen a timin-dimer, amellyel szemben autoantitestek képződnek pl. XP-os és SLE-s betegek szérumában is (5,25). Ezek a megfigyelések adták az alapot saját vizsgálatainkhoz, amelyekben fotoszenzitív dermatosisokban kapcsolatot kerestünk a fényérzékenység és a DNS-reparációs folyamatok között. Megállapítottuk, hogy a fotoszenzitivitás kiváltásához PFE-ben is hozzájárulhat a perifériás

limfocitákban észlelt csökkent exciziós reparáció, ami viszont összefügghet a sejtek kromatinjában megfigyelt alacsony PAR-szintézissel és egyes nyomelemek megváltozott koncentrációjával (12, 16, 19). Arlett és mtsai legutóbbi experimentális adatai megerősítik eredményeinket.

Az UV-fény okozta DNS-károsodások központi helyet foglalnak el a *krónikus bőrkárosodások* kifejlődésében is (6). Hadd utaljak itt is *Szodoray* professzor úr munkásságára, aki a 60-as években végzett állatkísérleteiben intenzíven foglalkozott az UV-fény és a kátránnyal együttesen ható UV-fény karcinogén hatásával.

Ugyancsak foglalkoztatta a napfény és exogén ágensek okozta *foto toxikus dermatitis* is, amint azt 1955-ben megjelent közleménye (32) is tanúsítja, amelyben a bergamottolajjal experimentálisan előidézett bőrgyulladás jellemzőiről, lefolyásáról számol be. A debreceni Bőrklínika beteganyagában a 80-as, 90-es években mind nagyobb számban diagnosztizáltunk hasonló mechanizmusú dermatitiseket, ami jól korrelál az általános tendenciával, irodalmi adatokkal (4, 21).

A következő nagy körképcsoport, a *cutan porphyriák*, mint endogén fotoszenzibilizátor és az UVA fény által provokált dermatosisok első tudományos értékű leírása ugyan 100 éve (1889-ben) megtörtént, a porfirin-szintézis metabolitjainak, enzimeinek identifikálása és a porfirinek molekulárbiológiájának megismerése azonban csak az elmúlt 50 év eredménye (24). Függvénye volt ez mindig a biokémiai módszerek fejlettségének. Ezek segítségével sikerült lépésről lépésre megbízhatóan differenciálni a különböző klinikai formákat, felismerni újakat és eljutni a kórképek ma elfogadott osztályozásához. Így különült el pl. 1953-ban az EPP vagy a 60-as évek végén a hepatoerythropoeticus porphyria, a legutóbbi években pedig a PCT 3 alosztálya. Az új eljárások tették lehetővé, hogy 1967-ben Debrecenben sikerült diagnosztizálnunk az első magyarországi hydroa-típusú EPP eseteket (8), míg Szegeden, a hazai porfirinkutatás fellegrájában az urticariás formát és az irodalomban a második hepatoerythropoeticus esetet írták le. További differenciálást tesznek lehetővé a genetikai vizs-

gálatok is, amelyekben a glasgowi egyetem porphyria központjával kollaborációban egy éve mi is részt veszünk.

A porphyriák kutatásának is fontos területét jelenti az enzimdefektust provokáló vagy manifesztté tévő faktorok felismerése, hatás módjuk tisztázása. Debrecenben a 60-as évek végén a máj részvételét tanulmányozva EPP-ben elsőként írtuk le ultrastrukturális elváltozásokat a hepatociták mitochondriumaiban (9), a 70-es években pedig a PCT háttérben álló májkárosodás immunológiai összefüggéseivel, jellemzőivel (10) és az ösztrogének provokáló szerepével foglalkoztunk, kiterjesztve a vizsgálatokat a fotoallergiás PFE-re is (11).

Az intenzív kutatómunka porfirinológiában a terápia területén is meghozta gyümölcsseit: a PCT-t 1961 (Ippen), az EPP-t 1970 óta (Matthews-Roth) eredményesen tudjuk kezelni.

A *fotoallergiás kórképek* közül jelenleg az exogén fotoszenzibilizátorok provokálta CAD áll az érdeklődés középpontjában. Eleinte főként az angolszász irodalom foglalkozott a kórképspektrummal, az első leírók is innen származnak (4). Az első hazai publikáció actinicus reticuloidról Pécsről (1982), perzisztáló fényreakcióról Debrecenből (27) származik. Mióta megbízható diagnosztikus eljárás, a photopatch teszt és solaris simulator áll rendelkezésünkre a debreceni Bőrklinikán, egyre több esetet diagnosztizálunk. A kórképcsoport tagjainak pontos definiálása után ma a kutatások elsősorban a tünetek perzisztálásának mechanizmusára és a sokszor nehezen azonosítható egzakt akciós spektrum meghatározására irányulnak. Ez utóbbit újabbban az UVC-re is kiterjesztik (28), amint azt mi is megfigyeltük beteganyagunkban.

Külön figyelmet érdemelne a gyógyszerek okozta fotoszenzitivitás is, aminek a kutatásában B. Johnson szerzett multhatatlan érdemeket (21) és feltétlenül ide kívánkozik Szodoray professzor úr egyik közleménye is, amelyben már 1966-ban Quietidin és a napfény okozta bullosus bőrtünetekről számol be (33).

Végül, de nem utolsó sorban néhány szó a PFE-ről. Az 50-es, 60-as években legtöbbet tanulmányozott fotoallergiás, mások szerint idiopathiás kórkép legizgatóbb vonása az

volt, hogy máig sem tisztázódott a fotoantigén természete (3, 4, 22). Bár pathomechanizmusának allergiás koncepcióját Duke-kal egyidőben magyar kutatók, *Sellei és Liebner* már 1926-ban felvetették, S. Epstein klasszikus kísérleteiben csak 1942-ben sorakoztatott fel számos indirekt bizonyítékot a teória igazolására (13, 22). Saját vizsgálatainkban részben az ismeretlen fotoantigént próbáltuk megközelíteni a már említett exciziós reparáció tanulmányozásával (12, 16, 18), részben immunológiai vizsgálatokkal új adalékokat igyekeztünk szolgáltatni a közben J. Epstein által továbbfejlesztett koncepcióhoz, amely szerint a PFE celluláris típusú allergiás reakció bőrmanifesztációja (2). Enzimhisztokémiai módszerrel sikerült kimutatnunk, hogy a friss erupciók perivaszkuláris infiltrátumában a mononukleáris sejtek nagy többsége T limfocita, a pozitív provokációs fénytetszt bőrreben fokozatosan alakul ki ez a sejtarány. Az itt lejátszódó folyamat tehát modellezi azokat a történéseket, amelyek a PFE természetes kifejlődése során is végbemennek napfény-expozícióra (15). A betegek preventív fotokondicionálásakor pedig megállapítottuk, hogy az UV-fény olyan funkcionális változásokat, arányeltolódásokat okoz a perifériás mononukleáris sejtek között, amelyek a deszenzibilizálás irányába hatnak (17). Immunszerezológiai vizsgálataink ugyanakkor amellett szólnak, hogy humorális immunológiai tényezők valószínűleg nem játszanak jelentékeny szerepet a kórfolyamatban (18). Sokirányú vizsgálataink esetenként nagy szórást mutató eredményei ismételtén felvetik azt a lehetőséget, hogy a PFE talán nem is egy entitás és csekély tudásunk következtében több polimorf fényérzékeny kórképet foglalunk össze ezzel a gyűjtőnévvel, amint erre *Parrish és Morison* (25) is utalnak.

A fotoallergiás kórképek kapcsán jutunk el a *fényvédelem* kérdéséhez. Terápiájuk sarkalatos pontja u.is a prevenció. 1928 óta, amikor megjelent az első, benzilcinnamátot és szalicilátot tartalmazó lokális fényvédő, nagy előrelépés történt ezen a területen. Nem csak az UVB-ben, hanem az UVA-ban is abszorbeáló vegyületek kerültek be a terápiás arzenálba (26), majd ezek mellett szisztemásan ható gyógyszereket és eljárásokat is sikerrel

alkalmaznak (4, 22), miközben idejétmúlt kezelési módok eltűnnek. Azonban a fényvédők sokasága azt is jelzi, hogy manapság se megoldott maradéktalanul a fényvédelem. Debrecenben közel 30 évre nyúlik vissza az a próbálkozás, ami *Simon* professzor úr irányításával előbb a resacetofenon (7), majd Szegeden a benzotriazol-származékok teszteléséhez és klinikai alkalmazásához vezetett. *Szodoray* professzor úr is lelkes támogatója volt a hazai lokális terápiás fényvédelem megoldásának, azonban még ma is csak kozmetikumként hozzáférhető a hazai és importált nagyszámú termék.

Az utolsó témakörrel, az *UV-fény kedvező terápiás felhasználásáról* számos összefoglaló munka jelent meg az elmúlt 20 évben (4,25). Itt csak a legújabb módozatra, az ún. keskeny hullámsávú UVB fototerápiára szeretném befejezésként felhívni a figyelmet, amellyel egy év alatt mi is kedvező tapasztalatokat szereztünk.

Az elmondottakból kitűnik, hogy ma is számtalan izgalmas, megoldatlan kérdés áll előttünk a fotodermatológia minden területén. *Szodoray* professzor úr áldott emléke a jövőben is ösztönöz és kötelez bennünket a kutatómunka folytatására.

#### IRODALOM

1. *Cleaver, J. E.*: Nature 218, 652 (1968)
2. *Epstein, J. E.*: Ann. Allergy 24, 397 (1966)
3. *Ferguson, J.*: Curr. Probl. Derm. 2, 127 (1990)
4. *Frain-Bell, W.*: Cutaneous Photobiology. Oxford Univ. Press, Oxford, 1985
5. *Hanawalt, P. C., Setlow, R. B.*: Molecular Mechanisms for Repair of DNA. Plenum, New York, 1975.
6. *Hecker, E. és mtsai.*: Skin Carcinogenesis in Man and in Experimental Models. Springer, Berlin, 1993
7. *Horkay, I., Simon, M.*: Bőrgyógy. Vener. Szle 41, 112 (1965)

8. *Horkay, I. és mtsai.*: Bőrgyógy. Vener. Szle 43, 259 (1967)
9. *Horkay, I. és mtsai.*: Haematol. 3, 195 (1969)
10. *Horkay, I. és mtsai.*: Arch. Derm. Forsch. 247, 235 (1973)
11. *Horkay, I. és mtsai.*: Arch. Derm. Res. 253, 53 (1975)
12. *Horkay, I. és mtsai.*: Arch. Derm. Res. 263, 307 (1978)
13. *Horkay, I.*: A polymorph fény-exanthema patomechanizmusa és kezelése. Kand. ért., Debrecen, 1979
14. *Horkay, I. és mtsai.*: Arch. dermatol. 271, 143 (1981)
15. *Horkay, I. és mtsai.*: Photodermatology 1, 250 (1984)
16. *Horkay, I. és mtsai.*: J. Radioanal. Nucl. Chem. Letters 93, 81 (1985)
17. *Horkay, I. és mtsai.*: Photodermatology 3, 47 (1986)
18. *Horkay, I.*: A photodermatosisok patomechanizmusa és kezelése. Doktori ért., Debrecen, 1990
19. *Horkay, I. és mtsai.*: In: Light in Photobiol. and Med., Plenum, New York, 2, 1991
20. *Horkay, I. és mtsai.*: Publ. by Comission Eur. Comm. – közlésre elfogadva
21. *Johnson, B. E.*: In: Physiol. Pathophys. of Skin. Acad. Press, London, vol. 8., 1984.
22. *Magnus, I. A.*: Derm. Photobiol. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1976
23. *Miescher, G.*: Strahlenther. 45, 201 (1932)
24. *Moore, R. M. és mtsai.*: Disorders of Porphyrin Metabolism. Plenum, New York, 1987
25. *Parrish, J. A. és mtsai.*: Photoimmunology. Plenum, New York, 1983
26. *Pathak, M. A.*: J. Dermatol. Surg. Oncol. 13, 739 (1987)
27. *Remenyik, É., Horkay I.*: Bőrgyógy. Vener. Szle 67, 231 (1991)
28. *Roelandts, R.*: J. Am. Acad. Dermatol. 28, 240 (1993)
29. *Szabó, É., Horkay I.*: Acta morph. Acad. Sci. Hung. 16, 305 (1968)
30. *Szodoray, L., Sümegei, S.*: Dermatologica 90, 224 (1944)
31. *Szodoray, L.*: Bőrgyógy. Vener. Szle. 29, 9 (1953)
32. *Szodoray, L.*: Bőrgyógy. Vener. Szle. 31, 5 (1955)
33. *Szodoray, L.*: Derm.-Vener. Haladása 11, 131 (1966)
34. *Szodoray, L.*: Orv. Hetil. 117, 1563 (1976)
35. *Wikonkál, N. és mtsai.*: Photoderm. Photoimmun. Photomed. – közlés alatt.