

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Steuer-Hajdu Krisztina

**Diagnosztikai tesztek értékének vizsgálata
immunológiai bőrbetegségekben**

DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Diagnosztikai tesztek értékének vizsgálata immunológiai
bőrbetegségekben**

Dr. Steuer-Hajdu Krisztina

Témavezető: Dr. Gáspár Krisztián



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	8
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	10
2.1 Urticaria.....	10
2.2 Akut urticaria.....	10
2.3 Krónikus urticaria.....	12
2.3.1 Az autoimmun urticaria (AIU) pathomechanizmusa és klinikuma.....	14
2.3.2 Az AIU diagnosztikája és ennek problematikája	15
2.3.3 Az AIU terápiája	16
2.4 Az atópiás dermatitis (AD) epidemiológiája és pathogeneze.....	18
2.4.1 Az AD diagnosztikája és klinikuma.....	22
2.4.2 Az AD terápiája.....	24
2.4.3 Allergén specifikus immunterápia	24
2.5 Célkitűzés	26
3. METODIKÁK.....	28
3.1 AIU vizsgálat metodikái.....	28
3.1.1 AIU betegek	28

3.1.2	Pajzsmirigy ellenes autoantitestek	28
3.1.3	Bazofil CD63 assay	28
3.1.4	Autológ szérumbőrteszt (ASST)	29
3.1.5	Kérdőív	30
3.1.6	Statisztika	30
3.2	AD vizsgálat metodikái	31
3.2.1	AD betegek	31
3.2.2	Klinikai paraméterek	33
3.2.3	Transzepidermális vízvesztés mérése	34
3.2.4	A dendritikus sejtek izolálása és identifikálása	34
3.2.5	A regulatórikus T sejtek (Treg) identifikálása	35
3.2.6	A Th1, Th2, és IL-10 termelő Tr1 sejtek identifikálása	36
3.2.7	Szérumbizsgálatok	36
3.2.8	Bőrtesztek	36
3.2.9	Immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok	37
3.2.10	Statisztika	38
4.	EREDMÉNYEK	39
4.1	AIU eredmények	39

4.1.1	Klinikai és laboratóriumi paraméterek különbségei.....	39
4.1.2	Az AIU diagnózisához szükséges paraméterek vizsgálata	41
4.1.3	Kombinált tesztek specificitása és szenzitivitása	41
4.2	AD eredmények.....	43
4.2.1	Klinikai és barrier eredmények.....	43
4.2.2	Immunológiai laborparaméterek eredményei	44
4.2.3	Bőrtesztek eredményei	46
4.2.4	IHC vizsgálatok eredményei	47
5.	MEGBESZÉLÉS.....	50
6.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	65
7.	SUMMARY	66
8.	IRODALOMJEGYZÉK.....	67
9.	IRODALOMJEGYZÉK SAJÁT KÖZLEMÉNYEK.....	86
10.	TÁRGYSZAVAK.....	90
11.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	91

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AA allergiás asztma

AD atópiás dermatitis

AH antihisztamin

AIT allergén specifikus immunterápia

AIU (krónikus) autoimmun urticaria

AMP antimikrobiális peptid

anti-TG anti-thyreoglobulin

anti-TPO anti-thyreoidea-peroxidáz

APC allophycocyanin

APT atopy patch teszt

AR allergiás rhinitis

ASST autológ szérum bőrteszt

BHRA bazofil hisztamin felszabadulási teszt

CINDU krónikus indukálható urticaria

CU krónikus urticaria

CSU krónikus spontán urticaria

DC dendritikus sejt

DLQI Dermatological Life Quality Index

dsDNS kettősszálú dezoxiribonukleinsav

HLA humán leukocytá antigén

ECP eosinophil kationos protein

EDTA etilén-diamin-tetraecetsav

ELISA enzimhez kötött immunszorbens assay

FA mező terület

FACS fluoreszcencia-aktivált sejtválogatás

FcεRI az IgE magas affinitású receptora

FITC fluorescein-izotiocianát

FLG filaggrin

FOXP3 forkhead box P3

HDM house dust mite – házi poratka

HEPES hydroxi-etil-piperazin-etánszulfonsav

IFN- γ interferon gamma

IgE immunglobulin E

IHC immunhisztokémia

IL interleukin

LDH laktát dehidrogenáz

MA maszk terület

NK sejt természetes ölő sejt

NPV negatív prediktív érték

PBMC perifériás vér mononukleáris sejt

PerCP Peridinin, Chlorophyll Protein

PPV pozitív prediktív érték

R-PE R-phycoerythrin

RQLQ Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

SCORAD SCORing Atopic Dermatitis

SHIP Src homológ 2 tartalmú inozitol foszfatázok

SLIT sublingualis immunterápia

SPT prick teszt

SYK spleen tirozin kináz

TCS topikális kortikoszteroid

TEWL transzepidermális vízvesztés

Th T helper

TLR toll-like receptor

Tr1 1-es típusú regulatórikus sejtek

Treg regulatórikus T sejt

TSLP thymic stromal lymphopietin

UAS urticaria aktivitási skála

ZO-1 zonula occludens 1

1. BEVEZETÉS

Az urticaria nagyon gyakori bőrbetegség, melynek egyszerű klinikai diagnosztikája a kórelőzményen és a tüneteken alapul. Az urticaria egyik alcsoportját a krónikus spontán urticariák (CSU) képezik, melyeknek kb. 2/3-a az úgynevezett autoimmun urticaria (AIU). Ezen betegcsoport diagnosztikája azonban az irányelvek ismeretének fényében is limitált, nem törekszik a pontos diagnózis felállítására. Ennek egyik oka az lehet, hogy a ma elérhető gold standard módszerek (basophil hisztamin felszabadulási teszt, CD63 basophil assay) igen költséges eljárások és nagyobb centrumokban is csak korlátozottan elérhetőek. Az autológ szérumbőrteszt (ASST) viszont egy egyszerű, a legtöbb járóbeteg rendelőben is könnyen kivitelezhető bőrteszt. Ugyanakkor az ASST specificitása és szenzitivitása nem éri el a gold standard tesztekét, így csak egyszerű szűrésre alkalmas. Mindezek miatt az volt a célunk, hogy létrehozzunk egy kombinált (ASST + kiegészítő laboratóriumi tesztek + anamnesztikus adatok) diagnosztikai eszközt, mely széles körben használható, és biztosíthatja a diagnózis gyors és költséghatékony felállítását a kezelőorvos számára.

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb immunológiai gyulladáshoz vezető bőrbetegség. Diagnosztikája a klinikai kép alapján többnyire könnyen felállítható, azonban komplex pathomechanizmusa miatt a kezelése sokszor nehézségekbe ütközik. A terápia hatékonyságának követésére jelenleg nincsenek elérhető *in vitro* vagy *in vivo* diagnosztikai módszereink, abban a beteg állapotának változása szolgálhat klinikai biomarkerként. Az atopy patch teszt (APT) egy könnyen kivitelezhető epicutan teszt, mely AD betegeknek igazolhat nem csak I-es, hanem IV-es típusú hiperszenzitivitási reakciót inhalatív allergénekkal szemben (pollenek, háziporatka, állati szőrök). Az allergén specifikus immunterápia (AIT) AD-ben limitáltan, csak jól meghatározott betegcsoportban alkalmazható, amennyiben a betegnek szénanáthája vagy allergiás asztmája is ismert az AD mellett. Az irodalomban nincs olyan kutatás, mely azt vizsgálta volna, hogy milyen hatást gyakorol az AIT az AD betegek bőrének

barrierfunkciójára és a gyulladássos sejtinfiltrációra. Ezen kívül nincs olyan biomarker sem, mely a napi használatban alkalmazható lenne a terápia hatékonyságának követésére. Célunk volt háziporatra monoszennitizált betegek esetében AIT hatását vizsgálni és a terápia hatékonyságát követni laboratóriumi tesztekkel, bőrtesztekkel, valamint APT-ből vett biopsziákkal immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatokkal, így igazolva az APT szerepét, mint potenciális biomarkert az AIT hatásának felmérésére és a beteg klinikai állapotváltozásának rögzítésére.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Urticaria

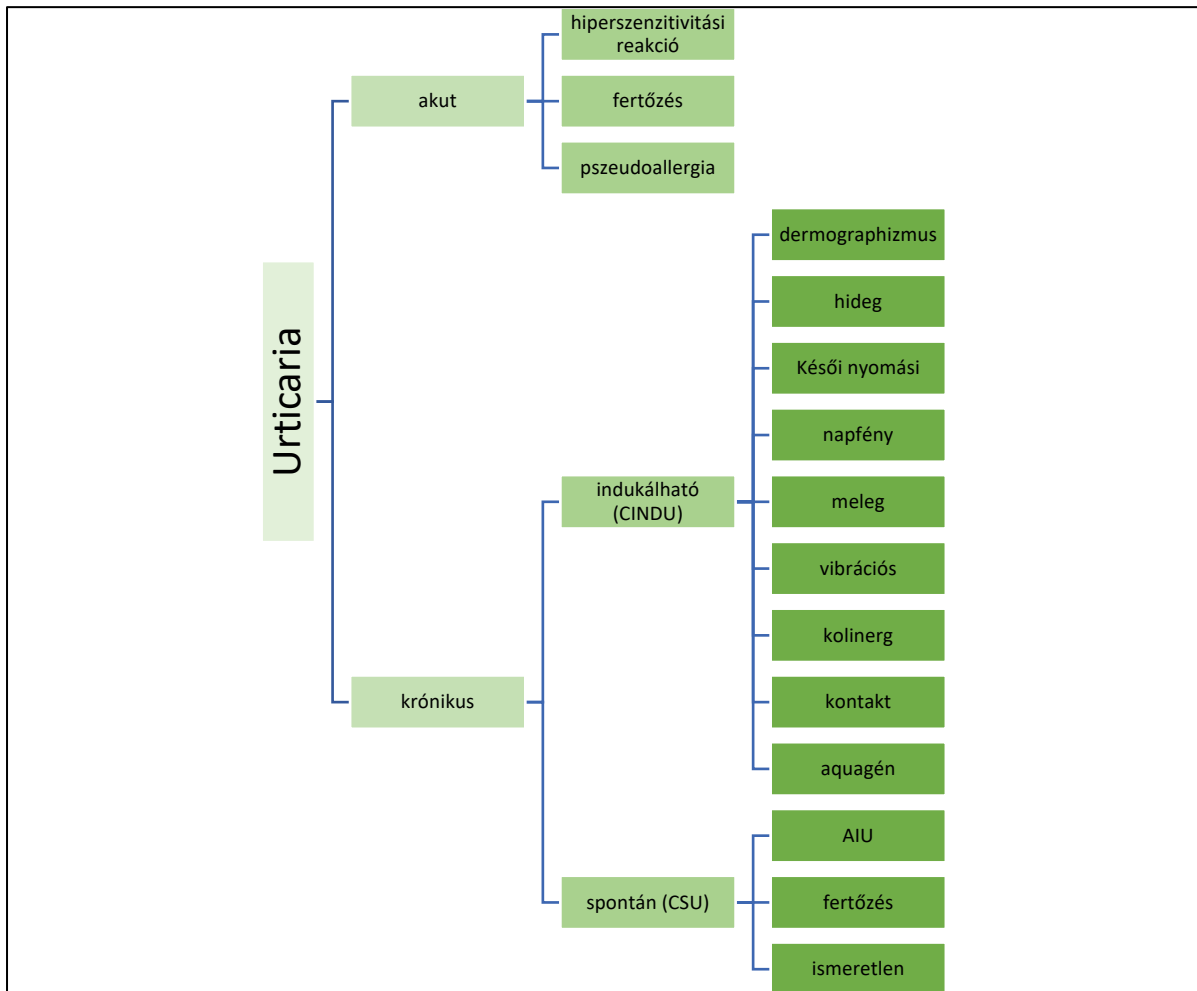
Az urticaria (1. ábra) csalánkiütések megjelenésével járó viszkető bőrbetegség, mely a populáció akár 10%-át is érintheti (1, 2), és gyakran angioedema is kísérheti a tüneteket. Egyéb kórképek is társulhatnak csalánkiütéssel és/vagy angioedemával, mint az anaphylaxia, autoinflammációs szindrómák, urticaria vasculitis, vagy a hereditár angioedemák, melyek azonban etiológiájuk miatt elkülönítendőek a klasszikus urticaria formáktól (1). Az urtica (csalángöb), mint elsődleges elemi jelenség, egy jól körülírt, intercelluláris folyadékgyülem a bőr papillaris dermisében. Jellemzően mérete és alakja változatos lehet, és csaknem mindig erythema veszi körül. Viszketéssel, olykor égő érzéssel társulva jelennek meg a bőrön, és a kialakulás okától függően kb. 30 perc – 24 óra alatt nyomtalanul eltűnnek a bőrfelszínről. Az angioedema a dermis mélyebb rétegeiben és a subcutisban kialakuló folyadékgyülem, mely hirtelen alakul ki, ritkán erythemás, gyakrabban bőrszínű oedema formájában. A duzzanat szúró, égő, néha fájdalmas lehet, megjelenésekor kevésbé viszkető, a visszahúzódása több időt vehet igénybe (akár 72 óra is lehet), mint a csalánkiütés esetén (1). Az urticariákat két fő csoportra oszthatjuk lefolyásuk alapján. Megkülönböztetünk akut urticariát, mely állapot jellemzően pár nap alatt, de 6 héten belül mindenképpen elmúlik, és a krónikus urticariákat, melyek 6 héten túl is fennállnak (akár évekig, évtizedekig), folyamatosan panaszokat okozva a betegeknek (1) (2. ábra).

2.2 Akut urticaria

Az akut urticaria a 6 héten belül teljesen szanálódó csalánkiütéses epizódo(ka)t jelenti. Kialakulásának oka az esetek kb. 50%-ában ismeretlen marad (3). Hátterében leggyakrabban ételekre vagy gyógyszerekre, rovarcsípésre adott IgE-mediált hiperszenzitivitási reakció, pszeudoallergia, vagy fertőzések állhatnak (4, 5) (2. ábra).



1. ábra Urticaria (DE KK Bőrgyógyászati Klinika saját gyűjteményéből)



2. ábra Az urticaria felosztása a jelenleg érvényes irányelvek alapján

2.3 Krónikus urticaria

A krónikus urticaria (CU) a több, mint 6 hete fennálló csalánkiütéses állapotot jelenti. A CU heterogén betegségecsoport, a populáció kb. 0,5-1%-át érintheti és két alcsoportra osztható; a krónikus indukálható urticariákra (CINDU) és CSU-ra (6). A CINDU csoportba tartozik a dermographizmus, a hideg urticaria, a késői nyomási urticaria, a napfény indukált urticaria, meleg urticaria, vibrációs urticaria, kolinerg urticaria, a kontakt és az aquagén urticaria, vagyis olyan csalánkiütések, melyek kiváltó oka valamilyen ismert fizikai behatás (1). Jellemző még erre a csoportra, hogy a hatás megszűnése után gyorsan, kb. fél órán belül szanálódnak a tünetek. A CSU csoportba az ismeretlen eredetű vagy korábban ismeretlennek gondolt urticariák tartoznak (1), ahol a klinikai tünetek órákig perzisztálhatnak, de 24 órán belül nyom nélkül megszűnnek (2. ábra). Mivel kutatásaim ezen része a CU betegeire fókuszált, így ezt a urticaria-formát mutatom be részletesen.

A CU tüneteinek kialakulása hátterében a hízósejtek és basophil granulociták degranulációja áll. A különböző triggererek különböző sejt felszíni receptorokat képesek aktiválni. Ilyen aktiváció lehet az immunglobulin E (IgE) kötődése a magas affinitású receptorához (FcεRI), vagy komplementaktiváció során a C5a kötődése receptorához, vagy a prosztaglandin D2 kapcsolódása a Th2 sejteken expresszált kemoattraktáns receptor-homológ molekulához. Különböző neuropeptidok is képesek aktiválni a hízósejteket, pl. substance P a Mas-related G-protein coupled receptor member X2 receptoron keresztül, vagy akár proteázok, kationos fehérjék, citokinek, mint az interleukin (IL) - 4, vagy a thymic stromal lymphopoietin (TSLP) (7). Ezen kívül a koagulációs kaszkád is részt vesz a hízósejt degranulációban (8).

A CU lefolyása igen változó, a betegek kb. felében 3 hónap alatt elmúlik, míg csaknem 80%-uk 1 éven belül tünetmentessé válik (9). A betegek 10%-a azonban 5 vagy annál több évig is tünetes maradhat (10-12). Nők kb. kétszer gyakrabban érintettek, mint a férfiak (6, 10, 13).

A CSU vagy korábbi elnevezése a krónikus idiopathiás urticaria az ismeretlen trigger által kiváltott, több, mint 6 hete fennálló csalánkiütést jelenti. A populáció kb. 0,5%-a szenved CSU-ban, de a prevalencia egyes irodalmi adatok szerint növekszik (14, 15). A CSU gyermekeket és felnőtteket egyaránt érinthet, felnőttek esetében a nőket gyakrabban (14). A betegség átlagos időtartama 3-5 év, de súlyos esetekben (pl. társuló visszatérő angioedema, CINDU, vagy pozitív az ASST jelenléte) tovább is tarthat a betegség. A CSU a testszerte kialakuló, viszkető/égő csalángöbök jelentkezésével és az angioedema kialakulásával jelentősen rontja a betegek életminőségét (16). A CSU gyakran társul más autoimmun betegségekkel, leggyakrabban autoimmun pajzsmirigy gyulladással vagy vitiligoval (17, 18).

A CSU-t a többi urticariához hasonlóan hízósejtek és basophil granulociták aktivációja, degranulációja váltja ki. A folyamatban ezen kívül részt vesznek eosinophil granulociták, T és B limfociták, epithel és endotheliális sejtek is (19). Pontos pathomechanizmusa azonban ma még nem ismert. Szignalizációs defektusokat, valamint autoimmun hátteret is leírtak már ennek a betegségcsoportnak a hátterében (20). A csalánkiütés kialakulásának egyik fontos lépése lehet az Fc ϵ RI aktivációja. Ez a receptor α , β és két γ alegységből áll (21). Az α alegység kötődik az IgE molekula C ϵ 3 konstans régiójához, a β és γ alegységek pedig sejt immunoreceptor tirozin alapú aktivációs motívumokat tartalmaznak, melyek foszforilálódva a spleen tirozin kináz (SYK) aktivációját fogják kiváltani (22). Ezen események felelősek a hízósejtek degranulációjáért, valamint, ha a jelátviteli útvonalban kóros aktiváció jön létre, akkor a hízósejtek kóros aktivációjáért is (22). Ismert, hogy a CSU betegek hízósejtjei jóval több hisztamint szabadítanak fel aktiválódásukkor, mint az egészségesek hízósejtjei. Ebben is a SYK enzimnek lehet szerepe (23, 24). A hízósejtek aktivációjának negatív szabályozói a foszfinozitol lipid foszfatázok, melyek főképp a hematopoetikus sejtek aktivációjának szabályozásáért felelősek. Az Src homológ 2 – tartalmú inozitol foszfatázok, a SHIP-1 és SHIP-2 az Fc ϵ RI β alegységéhez kötődve az IgE vagy egyéb antigén stimulusra aktiválódnak (25).

Az ismertett útvonalak kóros szabályozásának következtében a szignalizáció egyensúlya felborul és kóros aktiváció következik be, mely a CSU kialakulásához vezethet. Ezt igazolhatja az a tanulmány, mely szignifikánsan alacsonyabb SHIP szintet mutatott CSU betegek hízósejtjein egészséges emberekéhez viszonyítva (24).

2.3.1 Az autoimmun urticaria (AIU) pathomechanizmusa és klinikuma

Nem csak a szignalizációs útvonalak kóros működése állhat a CSU hátterében, hanem autoimmun eredet is (26). A klasszikus IIb hiperszenzitivitási reakció szerint az autoimmun urticaria (AIU) esetén IgG, IgA és/vagy IgM típusú autoantitestek képződnek az IgE vagy az FcεR1 ellen. A klinikai kutatások eredményei szerint a CSU betegek kb. 40%-ánál kimutatható keringő autoantitest (27). Az FcεR1 ellenes autoantitestek gyakrabban detektálhatók, mint az IgE ellenes autoantitestek. Az FcεR1 autoantitestek kötődése a receptorukhoz kóros, folyamatos stimulációt és a hízó-, valamint basophil sejtek degranulációját váltja ki. Az IgE ellenes IgG autoantitestek ezzel szemben a receptorhoz kötődve keresztkötetést hoznak létre az IgE-vel a hízó- és basophil sejtek felszínén és az vezet a sejt aktivációjához és degranulációjához (26). Nemrég igazolták azonban, hogy IgE típusú autoantitestek is képesek az FcεR1-hez kötődve kóros aktivációt kiváltani. Ezt a típusú CSU-t autoallergiás CSU-nak nevezi a szakirodalom (28). IgE típusú autoantitesteket leggyakrabban thyreoid peroxidáz (TPO) ellen találtak CSU betegekben, de gyakori az eosinophil peroxidáz ellen is (28), továbbá előfordul még kettősszálú dezoxiribonukleinsav (dsDNA), IL-24, szöveti faktor, eosinophil kationos protein (ECP), FcεRI, thyreoglobulin ellen is (28).

A CSU betegek körében magasabb a humán leukocytá antigén (HLA)-DR4 allél előfordulása, amely asszociációt mutat több autoimmun betegséggel is, mint a rheumatoid arthritis, az I-es típusú diabetes mellitus, vagy a sclerosis multiplex (29), de arra nincs klinikai adat, hogy ezekkel a felsorolt betegségekkel a CSU is asszociációt mutatna. Később ezt a HLA

asszociációt nagyobb populáción nem sikerült bizonyítani, de egyéb HLA asszociációkat (HLA-DR9, HLADR-12, HLA-DRB1) több kutatócsoport is talált (26, 30).

2.3.2 Az AIU diagnosztikája és ennek problematikája

Az AIU diagnosztikája nehéz. A jelenlegi diagnosztikus és terápiás irányelv szerint (1) nem szükséges (és a diagnosztikai lehetőségek korlátjai miatt nem is lehetséges) a pontos AIU-forma diagnózisát felállítani, elegendő a CU-ban szenvedő beteget besorolni az indukálható vagy a spontán urticaria diagnózisába, ugyanis az AIU elkülönítése az irányelv szerint nem jár megkülönböztetett terápiás következményekkel. Amennyiben a CINDU-t kizártuk, rutin vizsgálatokként elegendő csak a gyulladásos paraméterek (C-reaktív protein (CRP) és/vagy vörösvértest-süllyedés), az anti-TPO és IgE szint mérése. Ezen kívül, ha felmerül gyógyszeres eredet, az adott gyógyszer elhagyása, diagnosztikus tesztek közül fertőzések kizárása, funkcionális autoantitestek detektálása, pajzsmirigybetegség vizsgálata, allergiatesztek (bőr teszt, allergén kerülése), súlyos szisztémás reakciók esetén triptáz szint meghatározása, illetve differenciál diagnosztikai nehézség esetén bőrbiopszia is végezhető (1).

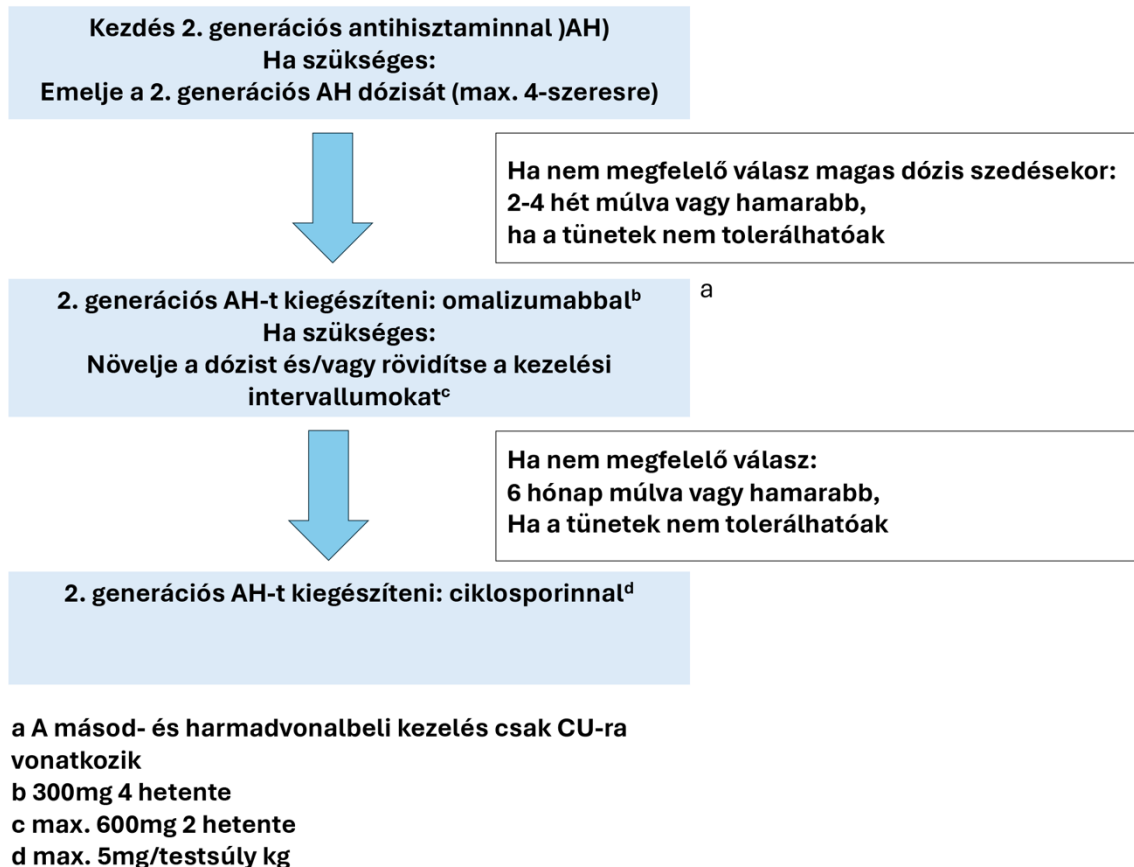
Az AIU klinikai diagnosztikájában alkalmazható hasznos gyakorlati teszt az ASST, de az irányelv ma ennek elvégzését nem teszi kötelezővé (1). A tesztet először Grattan és mtsai használták, majd Sabroe és munkatársai standardizálták (31, 32). A módszer szenzitivitása kb. 70%, specificitása 80%. A teszt pozitivitása utalhat a funkcionális FcεRIα ellenes autoantitestek, az anti-IgE antitestek, illetve egyéb, még nem azonosított szérumfaktorok jelenlétére is (32). A módszer előnye, hogy gyorsan elvégezhető, könnyen kivitelezhető és nem drága (33), önmagában azonban nem elegendő az AIU diagnózisának felállításához, mert ahhoz megerősítő tesztek is szükségesek. A szakirodalomban egyes szerzők javasolták az FcεRIα-ellenes autoantitestek meghatározására immunoassay módszereket [immunoblot, ELISA (enzimhez kötött immunszorbens assay)] (33, 34). Ezek a kötődési tesztek azonban nem képesek megkülönböztetni a funkcionális autoantitesteket a nem-funkcionális autoantitestektől,

rendkívül időigényes eljárások, valamint fals pozitív és negatív eredmények is előfordulnak használatukkor, így megerősítő vizsgálatként nem váltak be (32, 35). A legújabb európai diagnosztikai irányelv is javasolja a funkcionális autoantitestek kimutatását (1), melynek gold standard módszere a bazofil hisztamin felszabadulási teszt (BHRA) (36). A BHRA elvégzéséhez a teljes szérumot használják, így a szérumban található citokinek, komplement faktorok befolyásolhatják a bazofilok hisztamin felszabadulását. Ismeretes, hogy különböző donorokból származó bazofilok esetén eltérő eredményeket kaphatunk, valamint a bazofilok különböznek mind fenotípusukban, mind viselkedésükben a hízósejtektől, mely utóbbi sejtek az urticaria fő effektor sejtjei (37). A BHRA mellett a bazofil CD63 expressziós eljárás alkalmazását is megerősítő funkcionális módszerként javasolja a szakirodalom az AIU diagnosztikájában (38). Ez a módszer alternatívaként szolgálhat a hisztamin felszabadulást mérő assay-k mellett azon laboratóriumok számára, ahol az áramlási citometria módszere rendelkezésre áll (39). A megerősítő eljárásaként felsorolt valamennyi teszt azonban nehezen kivitelezhető, időigényes, költséges, és számos laboratóriumban nincsenek meg a feltételek a rutinszerű alkalmazáshoz, ezért nem teszik egyszerűbbé a klinikai gyakorlatot.

2.3.3 Az AIU terápiája

Az AIU terápiája megegyezik a CSU terápiájával, viszont az AIU kevésbé reagál jól a standard kezelésekre (28). Elsőként választandó kezelés a második generációs H1 antihisztaminok (AH) csoportja. Amennyiben 2-4 hét alatt a standard dózis nem hoz kellő javulást, akkor a dózis emelhető maximum a standard dózis 4-szeresére. Ha önmagában nem elég az emelt dóziséű AH, akkor omalizumab indítását kell megfontolni (1). Az omalizumab egy IgE ellenes humanizált, monoklonális antitest. A hatásmechanizmusa CSU-ban nem teljesen tisztázott még; valószínűleg a keringő IgE megkötésével együtt a bazofil sejtek felszínén lévő FcεRI is downregulálódik, így kevésbé tudnak a sejtek aktiválódni és hisztamint felszabadítani (40). Amennyiben az omalizumab standard dózisa (300 mg 4 hetente) nem hatásos, hazánkban külön

hatósági engedélyeztetés után, a dózis emelhető, valamint a 2 beadás között eltelt idő csökkenthető 2-hetente adagolt 600 mg dóziséig. Ha 6 hónap alatt ez sem hoz javulást a 2. generációs AH-t ciklosporinnal kell kiegészíteni, melynek dózisa maximum 5 mg testsúly kg-onként (1). (3. ábra)



3. ábra A CSU terápiaja módosítva az EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI irányelv ábrája alapján (1)

Ritkán, a terápiareszisztens esetekben rövid ideig adható kortikoszteroid, valamint egyedi esetekben cyclosporin, vagy methotrexate (esetleg bizonyos kombinációkban is) is

megpróbálható. Szulfaszalazin, interferon, plazmaferezis, fényterápia, intravénás immunglobulin használatáról csak esettanulmányok állnak rendelkezésre az irodalomban (1).

2.4 Az atópiás dermatitis (AD) epidemiológiája és pathogenezise

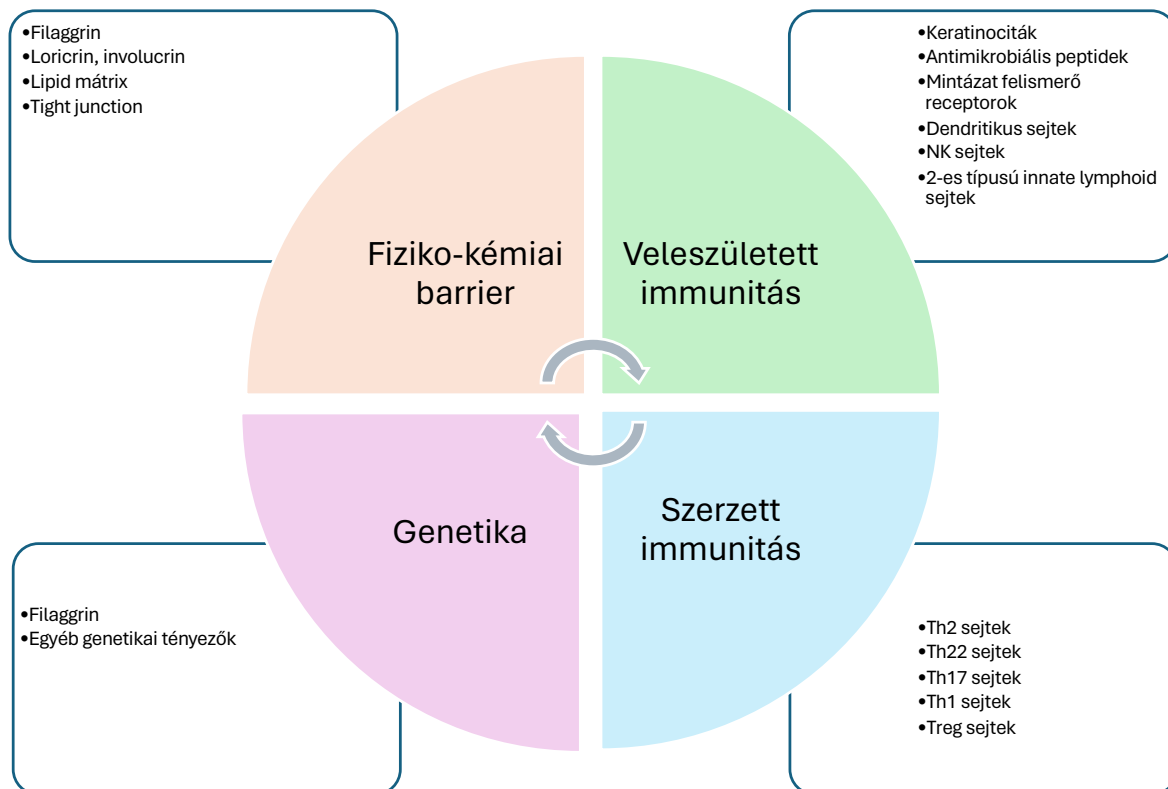
Az AD egy gyakori, krónikus gyulladós bőrbetegség, melynek prevalenciája igen magas, gyermekek körében 15-20%, de egyes régiókban 30%-ot is mutathat, míg a felnőttek körében a 10%-ot is elérheti (41-43). Az AD bármely életkorban kialakulhat, de jellemzően 3-6 hónapos korban jelenik meg. A betegség általában tünetmentessé válik 4-5 éves életkorra, azonban a súlyos esetek felnőttkorban is perzisztálnak és a korai megjelenésű formák mellett felnőttkorban vagy akár idős korban is kialakulhat a kórkép (44, 45).

Ismert, hogy az AD más atópiás betegségekkel társulhat, mint étel allergiák, allergiás rhinitis (AR), allergiás asztma (AA), melyek egymás után (vagy egymással átfedve) jelenhetnek meg az egyénben, ez az ún. atópiás menetelés. Ez elsősorban a korai típusú AD-re jellemző, a felnőttkori AD-re kevésbé (46). Ételallergiák közül a földimogyoró és tojás allergia fordul elő gyakrabban AD-ben szenvedők körében (46, 47). Az eosinophil oesophagitis és a nasalis poliposis ritka, de hasonló immunológiai gyulladással járó betegségek, melyek szintén asszociációt mutathatnak az AD-vel (48). Nem csak atópiás betegségekkel társulhat az AD, pszichiátriai (pl. depresszió, szorongás, akár öngyilkossági gondolatok), autoimmun és más immunológiai betegségekkel (pl. vitiligo, CU, cöliákia, gyulladós bélbetegségek, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus), fertőző betegségekkel (herpesz, bányahimlő, közösleges szemölcs, uszodai szemölcs), kontakt dermatitisszel, valamint egyes vizsgálatok felvetése szerint kardiovaszkuláris, daganatos megbetegedésekkel (laphámrák), és csontritkulással is, de az utóbbi kórképekkel való kapcsolata még szélesebb körben is bizonyítás vár (49).

Az AD multifaktoriális eredetű betegség, genetikai, környezeti faktorok mellett immunológiai tényezők is szerepet játszanak a kialakulásában (41). A bőr barrier károsodása, valamint az emellett kialakuló, döntően Th2/Th22 típusú gyulladás játssza a legfőbb szerepet az AD pathogenezisében. A barrier károsodást genetikai, környezeti hatások, valamint maga a gyulladás is okozhatja. Bőrünk barrierének egyik legfontosabb strukturális összetevője a filaggrin (FLG) molekula, melynek genetikai funkcióvesztő mutációi (kaukázusi populációban leggyakrabban az R501X, 2282del4 mutációk), valamint szerzett hiánya (Th2 típusú gyulladás expresszió gátló hatása) is nagymértékű barrier károsodással jár (50, 51). Az AD betegek 14-56%-ánál mutathatóak ki az előbbi génmutációk (50). Természetesen a fizikokémiai barrier más alkotóelemeinek (lorikrin, involucrin) genetikai vagy szerzett károsodása is kialakulhat AD-ben. A lipid mátrix szerzett (detergensok, szappanok), vagy genetikai (szerin proteáz inhibitor Kazal-típus 5 mutáció) vagy a tight junction-k szerzett (Th17 típusú gyulladás) vagy genetikai (claudin 1-2 mutációi) károsodásai is a barrier csökkent működését okozhatják (52-55). (4. ábra)

A veleszületett és szerzett immunitás működése is megváltozik az AD betegek bőrében. A veleszületett immunitás elemei közül a keratinociták által termelt egyik citokin, a TSLP szerepe kiemelkedően fontos a Th2 típusú gyulladás elindításában. Ez egy IL-7-szerű citokin, melyet elsősorban a barrier felépítő sejteink termelnek, vagyis a bőr, tüdő, és bél epitélisejtjei (56, 57). A bőrt érintő környezeti hatásokra mintázat felismerő receptorok, azok közül is a toll-like receptor 2 (TLR2) aktiválódik, mely a keratinociták TSLP termelését fokozza. A TSLP aktiválja a dendritikus sejteket (DC), a természetes ölü sejteket (NK), valamint a hízósejteket. A DC-k a naiv T-sejtek Th2 sejtekké differenciálódását segítik elő, melyek olyan citokineket (IL-4, IL-13, IL-5) termelnek, amik visszahatva a keratinocitákra a TSLP termelést fokozzák (56-59). A keratinociták által termelt IL-25 és IL-33 a kettes típusú innate limfoid sejteket képesek aktiválni, melyek tovább erősítik a Th2 típusú gyulladást (60). Nem csak citokineket

termelnek a keratinociták a kívülről érkező veszély szignálokra, hanem antimikrobiális peptideket (AMP) is. Azonban Th2 citokinek hatására a szintjük csökken, így AD-ben a bőr védekezőképessége károsodik, ezért patogén kórokozók, mint a *Staphylococcus aureus* kolonizálni tudják a bőr felszínét, ami tovább károsítja a bőr barriert (61).



4. ábra Az AD pathogenezisében szerepet játszó tényezők

A DC-k antigénprezentáló sejtek, szerepük AD-ben a Th2 sejtek differenciációjának elősegítése (inflammatorikus epidermalis dendritikus sejtek), allergiás szenzitizáció kialakítása (Langerhans sejtek, más néven myeloid típusú epidermalis DC-k). Th2 citokin környezetben a Langerhans sejtek nem tudnak IL-10-et termelni, melynek gyulladásgátló szerepe van, így hozzájárulva a gyulladás krónikussá válásához (62). Nem minden DC aktivitása növekszik AD-ben. A plasmocitoid DC-k számára a Th2 környezet apoptosist indukál, így számuk lecsökken, ami a betegeket fogékonyabbá teszi vírusfertőzések, AD-s bőrön az ekcéma herpeticum

kialakulására (63). A veleszületett immunitás sejtjei közé tartoznak az NK sejtek is, melyek száma csökkent AD-ben, mégis TSLP hatására aktivációjukkal elősegítik a Th2 immunválaszt a bőrben, valamint a myeloid DC-vel szoros kontaktusban szintén a Th2 immunválaszt erősítik (63, 64).

AD-ben a szerzett immunitás a Th2/Th22 immunválasz irányába tolódik el, kisebb mértékben azonban megtalálhatóak a Th1 és Th17 sejtek és az általuk termelt citokinek is. Ez az immunprofil a betegség akut és krónikus fázisára is jellemző (65). A Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) és a Th22 (IL-22) citokinek barrierkárosodást okoznak azzal, hogy csökkentik a FLG-nak és a claudinnak a termelődését, gátolják a keratinociták terminális differenciációját, valamint elősegítik a *S. aureus* kolonizációját is a gátolt AMP-k termelődésén keresztül (66). Emellett az IL-31 citokinnek jelentős szerepe van a viszketés kialakulásában AD betegekben (67). Th17 sejtek is megtalálhatóak AD betegek bőrlézióiban, de kisebb mértékben, mint a Th2 és Th22 sejtek. A Th17 által termelt IL-22 expressziója nagyobb, mint az IL-17-é. A Th17 sejtek szerepe még nem teljesen ismert, talán elősegítik az epidermalis hyperplasia kialakulását, valamint a csökkent AMP termelést, így a fertőzésekre való hajlam növekedését okozhatják (66, 68). A regulatórikus T sejtek (Treg) egy alcsoportja, a CD4⁺CD25^{bright}FOXP3⁺ (forkheadbox P3) Treg sejtek száma emelkedett AD-ben. Ezek vesznek részt az allergénspecifikus immunfolyamatok szabályozásában, de immunszabályozó szerepük csökken *S. aureus* által termelt enterotoxin B jelenlétében (69).

A bőr mikrobiomja is változik AD-ben. A mikrobiota összetételét befolyásolhatja a FLG mutáció jelenléte, környezeti hatások (pl. detergensok, szappanok használata), topikális kortikoszteroidok (TCS), antibiotikumok alkalmazása a bőrfelszínen. Ezen behatások csökkentik a mikrobiota diverzitását és pathogén fajok, mint a *S. aureus* veszik át a helyüket, amik AD-ben a károsodott barrier és a megváltozott immunválasz következtében képesek elszaporodni (70).

2.4.1 Az AD diagnosztikája és klinikuma

Habár számos, az AD diagnosztikájában alkalmazható kritériumrendszert leírtak már AD-ben az évek során, mégis a klasszikus Hanifin és Rajka kritériumokat alkalmazzák a klinikusok a legszélesebb körben. Ezt a rendszert 1980-ban dolgozták ki, majd az Amerikai Bőrgyógyászati Akadémia módosította, és jelenleg ez utóbbi forma használatos (71). Eszerint az AD diagnózisához mindenképpen szükséges a viszketés, valamint az AD-re jellemző ekcémás bőrtünetek jelenléte. Az AD-re jellemző bőrtünetek életkor szerint változnak. Csecsemőkorban elsősorban nedvező bőrtünetek alakulnak ki a feszítő felszíneken, a pelenka alatti terület megkímélt szokott lenni, míg kisgyermekkorban a végtagok hajlító felszínén, a könyök-, és térdhajlatokban, arcon dominálnak a tünetek, és a lichenifikáció is megjelenhet. Felnőttkorban jellemzőbbek a korábbi tünetek mellett a kéz ekcéma és a prurigo jellegű göbcsék is (5. ábra). Fontos jellemzők a korai kezdet, az atópia jelenléte, valamint a száraz bőr. Társuló jellemzők a faciális palor, fehér dermografizmus, keratosis pilaris, palmaris hyperlinearitás, ichtyosis, szem és szemkörnyéki tünetek, lichenifikáció, excoriatio, perifollicularis akcentuálódás (72). Nincs olyan laboratóriumi vagy *in vivo* teszt, mely szükségszerűen elengedhetetlen volna az AD diagnózisának felállításához. Az AD diagnózisa a klinikai kép alapján felállítható. Azonban társuló allergiák esetén megerősítő tesztek (prick teszt (SPT), atopy patch teszt (APT), epicutan teszt, össz IgE és specifikus IgE) elvégezhetőek. Ezen kívül AD-ben megjelenhet az emelkedett laktát dehidrogenáz (LDH) szint, valamint eosinophilia is a vérképben, mely eltérések segíthetik a klinikust, de ezek nem diagnosztikus értékű változások.

A betegség súlyosságának meghatározására többféle módszer létezik, melyek közül a legelterjedtebb a SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), az Eczema Area and Severity Index (EASI), valamint az Investigator Global Assessment (IGA). Mindegyik figyelembe veszi a betegség kiterjedését, valamint az ekcémára jellemző tünetek súlyosságát. A SCORAD minden testrégióban meghatározza a tünetek kiterjedését, majd az erythema, beszűrtség,

nedvezés/pörkösödés, excoriatio, lichenificatio, bőrszárazság súlyosságát. Ez utóbbi értéket objektív SCORAD-nak (OSCORAD) nevezzük.



5. ábra Az AD klinikai képe csecsemőkorban, gyermekkorban, valamint a felnőttkorban előforduló gyakori kéz ekcéma (a DE KK Bőrgyógyászati Klinika saját képanyagából)

Ezen kívül az eredeti SCORAD szubjektív elemeket is tartalmaz, mint az ekcéma okozta alvászavar, és a viszketés, melyek mértékét egy 0-10-es vizuális analóg skálán értékelheti a beteg. Az EASI esetében minden testrégióban külön-külön értékeljük az erythema, beszúrtság, lichenificatio és excoriatio súlyosságát és meg kell határozni minden régióban a tünetek kiterjedését is, majd egy speciális képlet szerint kiszámítható a végső EASI érték. Az IGA az

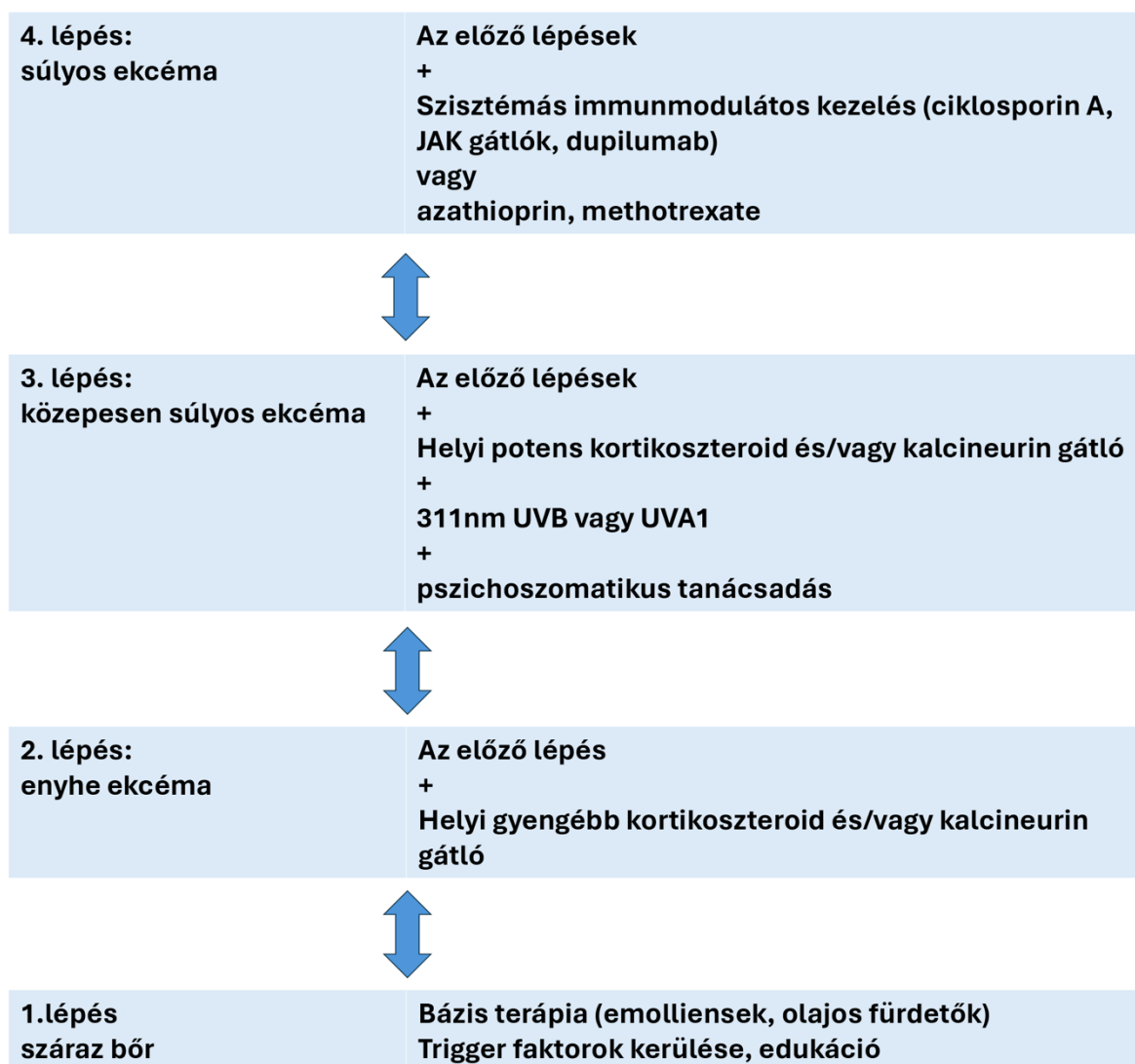
erythema, beszűrtség, lichenificatio, nedvezés, pörkösödés jelenlétét és átlagos súlyosságát veszi figyelembe, a tünetek kiterjedtségét nem számszerűsíti (73-75).

2.4.2 Az AD terápiája

Az AD bázisterápiájának része az emolliens kezelés, melyet minden betegnek a betegség súlyosságától függetlenül használnia kell, vagyis ez a barrier helyreállító terápia. Enyhe betegség esetén gyengébb hatású TCS készítmények vagy lokális kalcineurin gátló készítmények használatosak, míg közepesen súlyos betegségben potens TCS javasolt inkább. Súlyos ekcéma esetén szisztémás kezelés is szükséges. Akut fellángolás esetén akár rövidtávú szisztémás kortikoszteroid kezelés is alkalmazható, de hosszú távon nem javasolják azt a terápiás irányelvek. Szisztémás immunszuppresszív kezelésként a ciklosporin A az egyetlen törzskönyvezett szer AD-ben. Jelenleg AD-ben törzskönyvezett kismolekulasúlyú immunmodulátor kezelésként elérhető a JAK1-2 gátló baricitinib, valamint a szelektív JAK1 gátló upadacitinib és abrocitinib. Biológiai terápiás szer is elérhető hazánkban a betegek számára, a dupilumab, mely egy IL-4/13 receptor antagonist, kiváló mellékhatás profiljával széles körben használható súlyos AD-ben (76, 77). (6. ábra)

2.4.3 Allergén specifikus immunterápia

Jelenleg az allergén specifikus immunterápia (AIT) az egyetlen kuratív terápia főként a háttérben I-es hiperszenzitivitási reakciót mutató allergiás reakciók esetén (78, 79). Az AIT során egy adott allergén (pollen, házipor atka (HDM), méh/darázs méreg, gyógyszer) fokozatosan növekvő dózisát juttatjuk a szervezetbe, amíg el nem érjük a fenntartó dózist. A fenntartó dózist az allergiás reakció súlyosságától függően 3-5 évig, vagy akár egy életen át szükséges rendszeresen használni.



6. ábra Terápiás lépcső AD-ben a jelenleg érvényes EuroGuiDerm ajánlása szerint (77)

Az allergén bejuttatása történhet subcutan injekciók formájában vagy sublingualisan (SLIT), gyógyszerek esetében intravénásan vagy orálisan is (78, 80). Ételallergiák közül a mogyoró, tojás és tej esetében elérhető AIT, a többi étel allergénkivonatai még klinikai vizsgálatok alatt állnak (81). Az AIT rövid- és hosszútávon is befolyásolni képes az immunológiai választ bizonyos atópiás betegségekben (82). Az AIT hatásmechanizmusa nem teljesen ismert még. A terápia hatására pro-regulátoros DC-k, majd heteken belül a periférián Treg sejtek jelennek

meg, melyek IL-10-et, transforming growth factor (TGF)- β -t, IL-35-t kezdenek termelni. Emellett thymus-vezérelt FOXP3+ Treg sejtek is képződnek (83). Utóbbiak gátolják a Th2 differenciációt egyrészt regulátoros hatású citokinek termelésével, másrészt direkt sejt-sejt interakció útján is. Az IL-10 a B sejteket arra ösztönzi, hogy allergénspecifikus IgG1 és IgG4 típusú antitesteket termeljenek (izotípus-váltás), melyek a toleranciáért felelősek. Az allergénspecifikus IgG antitestek gátolják az IgE-allergén komplexek kialakulását, az IgE függő basophil és hízósejt aktivációt, az allergén prezentációt B sejtek és DC-k felé, így a Th2 sejt differenciációt is (78).

Habár AD-ben nem csak I-es típusú, hanem IV-es típusú hiperszenzitivitási reakció is szerepet játszik, bizonyos esetekben az AIT hatásos terápia lehet a tünetek enyhítésére. Jelenleg AD-ben akkor indítható AIT, amennyiben a betegnek AR-e vagy AA-a is van. Egyes vizsgálatok a bőrtünetek javulását mutatják AD-ben AIT hatására, míg mások nem találtak különbséget a bőrtünetekben AIT-t követően a kiindulási bőrállapothoz viszonyítva. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezen vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása nehéz a tanulmányok klinikai felépítésének nagyfokú heterogenitása miatt (82, 84). Arra azonban nincs irodalmi adat, hogy hogyan befolyásolja az AIT a bőr barrierfunkcióját az atópiás bőrben.

2.5 Célkitűzés

A célunk diagnosztikai tesztek gyakorlati felhasználásának vizsgálata volt két gyakori immunológiai bőrbetegség (CSU és AD) szemszögéből. A CSU autoimmun formájának laboratóriumi diagnosztikájában jelenleg csak drága, nehezen kivitelezhető, a mindennapi gyakorlatban nem, vagy alig elérhető vizsgálatok (pl. CD63 assay, BHRA) léteznek, melyek csak bőrgyógyászati kutatóközpontokban elérhetőek, így elérhetőségük korlátjai megnehezítik a diagnosztikát. Habár az irányelvek nem javasolnak kiterjesztett vizsgálatokat a nehezen kivitelezhető megerősítő tesztek miatt, mégis a beteg és orvosa számára is fontos lehet az autoimmun eredet tisztázása. Egyik célunk volt emiatt egy egyszerű, könnyen kivitelezhető

klinikai és laboratóriumi adatokból álló kombinált teszt létrehozása, melynek ereje (specifitása és szenzitivitása) hasonló lehet, mint a jelenleg gold standardként használt CD63 assay eredményessége.

AD-ben a betegség klinikai diagnózisához nem szükségesek tesztek, de a szenzitizált betegeknél a terápia hatékonyságának követése egyszerű diagnosztikai teszttel megkönnyítheti a klinikus számára a betegek menedzselését. Így másik célunk az volt, hogy egyrészt az AIT klinikai hatását tanulmányozzuk a HDM monoszenzitizált AD betegek bőr barrier funkciójának változásán keresztül; másrészt detektáljuk, hogy hogyan változnak a vérben az immunológiai paraméterek, és az allergiás szenzitizáció mértéke (melyet atopy patch teszttel és prick teszttel követtünk *in vivo*) az immunterápia során. A bőr immun miliójének változásához APT-ből vett bőrbioptizás mintákban vizsgáltuk a változásokat.

3. METODIKÁK

3.1 AIU vizsgálat metodikái

3.1.1 AIU betegek

55 CSU beteget vontunk be a vizsgálatba 2011 júniusa és 2014 augusztusa között. Az akkori diagnosztikus irányelvet követve kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében autoinflammációs szindróma, urticaria vasculitis, CINDU, hereditár angioedema, vagy ACE-gátló indukált angioedema szerepelt (85, 86), és azokat is, akik antihisztaminerg hatású triciklikus antidepresszántot szedtek. Az AH szedést a betegek a vizsgálat előtt 4 nappal, a szisztémás kortikoszteroidot vagy egyéb immunszuppresszív szert legalább 2 hónappal előtte abbahagyták. Minden betegtől szérumból mintát gyűjtöttünk.

A betegek részletes kérdőívet töltöttek ki, mely anamnesztikus és klinikai adatokra kérdezett rá. Minden betegnél fizikális vizsgálatot és laboratóriumi teszteket [anti-thyreoglobulin antitest (anti-TG), anti-thyreoperoxidáz antitest (anti-TPO)] végeztünk, továbbá elvégeztük náluk az ASST, és a bazofil CD63 assay-t. Az AIU diagnózisát a pozitív CD63 assay eredménye alapján állítottuk fel.

Minden CSU beteg írásos beleegyező nyilatkozatot adott, mely összhangban áll a Helsinkai Deklarációban rögzített embereken végzett kísérletek alapelveivel. A kutatást a helyi etikai bizottság engedélyével végeztük [50935/2012/EKU (776/PI/2012)].

3.1.2 Pajzsmirigy ellenes autoantitestek

Pajzsmirigy ellenes autoantitestek (anti-TG és anti-TPO) szintjének meghatározása ELISA módszerrel történt (Hycor Biomedical GmbH, Kassel, Germany) a gyártói utasítások szerint.

3.1.3 Bazofil CD63 assay

Atópiás donoroktól nyert etilén-diamin-tetraecetsavval (EDTA) antikoagulált teljes vért 6%-os Macrodex (Baxter, München, Germany) segítségével 45 percen keresztül 37°C-on szedimentáltuk. A kivont fehérvérsejt frakciót kétszer mostuk hideg HEPES (hydroxi-etil-piperazin-etánszulfonsav)-EDTA pufferrel és reszuszpendáltuk 10^7 mL⁻¹ Ca- és Mg-ion tartalmú HEPES pufferba. A sejteket ezután CSU szérumokkal inkubáltuk 30 percen keresztül 37°C-on. A reakciót a kémcsövek jeges hűtésével állítottuk le. A sejteket ezután kecske antihuman IgE-fluoreszcein-izotiocianát (FITC) és R-PE (R-phycoerythrin)-konjugált antihuman CD63 monoklonális antitesttel (CD63-PE) festettük (Caltag Laboratories, Burlingame, CA, U.S.A.), majd 60 percig 4°C-on inkubáltuk. Az erythrolyst Coulter Immunoprep lizáló oldattal végeztük. Ismételt mosás után az IgE és CD63 kettősen pozitív bazofil sejteket Becton Dickinson FacsCalibur (BD Biosciences, San Jose, CA, U.S.A.) áramlási citométerrel mértük. A méréskor kikapuztuk a csak anti-IgE-FITC jelöléssel festődött sejteket. Az IgE-FITC és CD63-PE kettősen pozitív sejteket a megfelelő izotípus kontroll alkalmazásával határoztuk meg. Mintánként legalább 500-1000 bazofil sejtet mértünk az áramlási citométerrel. Akkor tekintettük pozitívnak az eredményt, ha a 20 negatív egészséges kontroll szérum által indukált CD63⁺ sejtszám 95 percentilisénél magasabb volt a kapott érték. (A különböző donor cut off értéke: atópiás donorok esetében 5,1%, nem atópiás donorok esetében 2,2%) (39).

3.1.4 Autológ szérum bőrteszt (ASST)

A CSU betegek szérumát centrifugálással (500g, 15 percen át) szeparáltuk szobahőmérsékleten. 0,05 ml szérumot fecskendeztünk intracutan a betegek alkarjának hajlító felszínére tünetmentes területre, figyelve arra, hogy olyan terület legyen, ahol a vizsgálat előtt pár órával sem volt csalánkiütés. Negatív kontrollként 0,9%-os fiziológiás sóoldatot (0,1 ml) használtunk, míg pozitív kontroll hisztamin oldat volt (10 µg/ml). Minden szúrást 4-5 cm távolságra végeztünk.

Pozitív reakciónak tekintettük, ha a szérum indukált csalánkiütés átmérője legalább 1,5 mm-rel nagyobb volt a negatív kontrollnál a 30 perces várakozást követő értékelés idején.

3.1.5 Kérdőív

Minden beteg kérdőívet töltött ki, melyet M. Kozel (Department of Dermatology of the Academic Medical Center, University of Amsterdam) (87) nagylelkűen biztosított számunkra. A kérdőívet néhány kérdéssel kiegészítettük. A kérdőív segítségével adatokat gyűjtöttünk a betegek nemi eloszlásáról, a betegség súlyosságáról, lefolyásáról. A beteg saját és családi anamnézisében esetlegesen előforduló csalánkiütéssel járó betegségekről, allergiás és autoimmun betegségekről is információt gyűjtöttünk. A vizsgálat kezdetekor a betegség súlyosságának megítélésére Klinikánkon a Breneman súlyossági score rendszert használtuk (akkoriban az urticaria aktivitási skála (UAS) 7, mely ma az általánosan elfogadott teszt, még nem volt elérhető). A Breneman score számolása esetén egy 4-pontos skálával kell meghatározni a csalánkiütések lokalizációját (0 pont – tünetmentes, 1 pont – 1 régió érintett, 2 pont – 2-3 régió érintett 3 pont- generalizált betegség), a csalánkiütések átlagos méretét (0 pont – tünetmentes, 1 pont- 1-2cm, 2 pont – 3-4 cm, 3 pont - <4cm), a léziók fennállásának átlagos időtartamát (0 pont – tünetmentes, 1 pont - <60 perc, 2 pont – 1-4 óra, 3 pont - >4 óra), a csalánkiütések megjelenésének gyakoriságát (0 pont – tünetmentes, 1 pont – heti kétszer, 2 pont – heti háromszor, 3 pont – >heti négyszer), valamint a viszketés intenzitását (0 pont – nincs, 1 pont – enyhe, 2 pont – közepesen súlyos, 3 pont – súlyos). A viszketés mértékét vizuális analóg skálán jelölték a betegek. A végső pontszám a részpontok összeadásából adódott, és 10 pont felett súlyos betegséget állapítottunk meg. (88)

3.1.6 Statisztika

Annak eldöntésére, hogy mely tulajdonságok különbözőek szignifikánsan az AIU betegek esetében a nem AIU betegekkel összehasonlítva Fisher-féle egzakt tesztet végeztünk, míg az

életkor különbségek összehasonlítását Mann-Whitney nonparametrikus U teszttel ($p < 0,05$) végeztük. Bináris logisztikus regresszió segítségével meghatároztuk azokat a jellemzőket, melyek önmagukban növelik az AIU lehetőségét, majd kombinációkat alkottunk belőlük az ASST-vel, hogy meghatározzuk, mely kombináció növeli leginkább az ASST specificitását és szenzitivitását. Minden paraméter és kombináció specificitását, szenzitivitását, pozitív (PPV) és negatív prediktív értékét (NPV) meghatároztuk. A statisztikai analízist az SPSS v. 20.0 programmal (IBM Armonk, NY, U.S.A.) végeztük.

3.2 AD vizsgálat metodikái

3.2.1 AD betegek

Enyhe-középsúlyos HDM monoszénitizált és AR-ben egyaránt szenvedő AD betegeket vontunk be a vizsgálatba. A beválasztási kritériumok alapján 14 beteg vett részt a vizsgálatban (átlag SCORAD: 30,1; SD: 16-50). A HDM szenzitizáció jelenlétét szérumban vizsgált allergén specifikus IgE szint meghatározásával, SPT és APT elvégzésével igazoltuk (1. táblázat), valamint rutin vérvételt végeztünk (teljes vérkép és LDH szint meghatározása). Kizárási kritérium volt szisztémás immunszuppresszív szer vagy fényterápia alkalmazása a vizsgálatot megelőző 4 hétben, valamint potens helyi szteroid készítmények használata 2 héttel a kezdet előtt. Biológiai terápia a vizsgálat időpontjában még nem volt elérhető, így a használata sem szerepelt a kizárási kritériumok között. A betegeknek AD-n kívül más bőr- vagy szisztémás betegségük nem volt. Minden beteg ugyanazt a hidratálót és AH-t használhatta a vizsgálat alatt, valamint amennyiben szükséges volt, alacsony potens helyi szteroid készítményt. A vizitek előtt 2 nappal nem használhattak helyi kezelést a barrier-mérések megfelelő körülmények közt történő kivitelezésének biztosítása miatt, valamint az AH használatot az *in vivo* bőr tesztek előtt 4 nappal megelőzően kellett felfüggeszteniük. A betegeket véletlenszerűen kontroll csoportba (csak helyi kezelést használhattak) és AIT csoportba osztottuk.

Vizsgálatok (mérések)	Kezdet/beválasztás	6 hónap múlva
Anamnézis (AD, AR, családi)	+	-
Fizikális vizsgálat (SCORAD, OSCORAD)	+	+
Beteg életminőségi tesztek (DLQI, RQLQ)	+	+
Barrier vizsgálatok (transzepidermális vízvesztés)	+	+
Vérvétel	+	+
Prick teszt, atopy patch teszt	+	+
Bőr biopszia (opcionális)	+	+
Immunhisztokémia	+	+

1. táblázat Vizsgálatok a kutatás kezdetén és 6 hónappal később (AD: atópiás dermatitis,

SCORAD: Scoring atopic dermatitis, OSCORAD: Objektív SCORAD, DLQI:

Dermatological Life Quality Index, RQLQ: Rhinoconjunctivitis Quality of Life

Questionnaire)

Az AIT csoportba 8 beteg került (átlag életkoruk $19,9 \pm 9,44$ év), ők a helyi kezelés mellett adjuváns AIT-ban is részesültek 6 hónapon keresztül. A betegek HDM specifikus SLIT készítményt (Staloral 300, Stallergenes, Antony, Franciaország) kaptak. A fenntartó dózis a gyártói utasítás szerint napi 0,4 ml volt, mely 120 IR-nek felelt meg. A kontroll csoportban 6 beteg volt (átlag életkoruk $17,8 \pm 7,17$ év), akik csak a fentebb említett helyi kezelésben részesültek 6 hónapon keresztül. A 2 csoport kiindulási klinikai értékeit a 2. táblázat mutatja (részletes értékelés az Eredmények fejezetben). 6 hónap alatt mindkét csoportból egy-egy beteg kilépett a vizsgálatból, valamint az AIT csoportban egy betegnek 6 hónap után csak vérvételi eredménye volt elérhető, mert a kiterjedt bőrtünetei miatt bőrtesztet nem tudtunk végezni.

Minden beteg írásos beleegyező nyilatkozatot adott, mely összhangban áll a Helsinkii Deklarációban rögzített embereken végzett kísérletek alapelveivel. Ezt a kutatást is a helyi etikai bizottság engedélyével végeztük [50935/2012/EKU (776/PI/2012)].

	Kontroll csoport n=6	AIT csoport n=8	p érték
Életkor (átlag évek ± SD)	17.8 ± 7.17	19.9 ± 9.44	Ns (p=0.819)
Férfi:nő arány	2:4	5:3	Ns (p=0.227)
SCORAD (átlag ± SEM)	31.7 ± 7.09	29.0 ± 12.22	Ns (p=0.643)
OSCORAD (átlag ± SEM)	22.0 ± 8.56	20.3 ± 8.14	Ns (p=0.704)
DLQI (átlag ± SEM)	9.2 ± 6.91	7.7 ± 5.85	Ns (p=0.699)
RQLQ (átlag ± SEM)	55.6 ± 32.33	61.6 ± 24.15	Ns (p=0.748)
TEWL lézionális (g/m²h) (átlag ± SEM)	36.0 ± 10.2	39.9 ± 14.2	Ns (p=0.274)
TEWL nem lézionális (g/m²h) (átlag ± SEM)	18.3 ± 4.05	21.7 ± 5.75	Ns (p=0.159)

2. táblázat AD betegek klinikai paraméterei a vizsgálatok megkezdése előtt. (SCORAD: Scoring atopic dermatitis, OSCORAD: Objektív SCORAD, DLQI: Dermatology Life Quality Index, RQLQ: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, TEWL: transzepidermális vízvesztés, Ns: nem szignifikáns) (p < 0.05)

3.2.2 Klinikai paraméterek

Minden betegnél a vizsgálat kezdetekor és 6 hónappal később meghatároztuk a SCORAD és objektív SCORAD értékeket (2. táblázat) (74). A meghatározást 2 vizsgáló végezte, egyikük „vakon”, vagyis a beteg által kapott terápia ismeretének hiányában. A számolt súlyossági

értékek átlagát rögzítettük. Ugyanezen viziteken a betegek 2 kérdőívet töltöttek ki, a Dermatology Life Quality Indexet (DLQI) (89) és a Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire-t (RQLQ) (90). A kezdeti értékeket a 2. táblázat tartalmazza.

3.2.3 Transzepidermális vízvesztés mérése

A transzepidermális vízvesztést (TEWL) a Tewameter TM300 (Courage+Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Németország) nyílt kamrás eszköz segítségével határoztuk meg. A méréseket lézionális és nem-lézionális AD bőrterületeken is elvégeztük az AD típusos predilekciós helyein (nyak, könyökhajlat, csukló) mindkét oldalon. A vizsgálatot egy független vizsgáló végezte standardizált laboratóriumi körülmények között (a vizsgálóhelyiségben 22-25 °C és 40-60%-os páratartalmat biztosítottunk a mérések során). A TEWL meghatározása előtt a betegek legalább 5 percig nyugalomban ültek, hogy a környezethez megfelelően alkalmazkodjanak. Minden mérés 30 másodpercig tartott, amíg az eszköz legalább 30 mérést végzett, majd ezek átlagát rögzítettük ($\text{g/m}^2\text{h}$) (91).

3.2.4 A dendritikus sejtek izolálása és identifikálása

A vizsgálat kezdetén és 6 hónappal később minden betegről heparinizált vérmintát gyűjtöttünk. A betegek vérmintájából perifériás mononukleáris sejteket (PBMC) izoláltunk Ficoll Plaque Plus (GE Healthcare Bio-Science AB, Uppsala, Svédország) grádiens centrifugálással. A PBMC-ből CD1c⁺ myeloid DC-eket izoláltunk CD1⁺ (Blood Dendritic Cell Antigen 1+) Dendritikus Sejt Izoláló Kit (Miltenyi BioTechGmbH, Bergisch, Gladbach, Németország) alkalmazásával, a gyártó utasításai szerint. Az elválasztott és megszámlált DC-eket ezt követően szuszpendáltuk és negyedeltük FACS (fluoreszcencia-aktivált sejtválogatás) pufferben (1%-os borjú szérum albumint tartalmazó foszfát-puffer sóoldat). A CD1c⁺/CD11c⁺ sejtek identifikálásához CD1c-APC (Allophycocyanin) és CD11c-FITC (Fluorescein isothiocyanate) festést alkalmaztunk. A sejtek karakterizálásához, valamint érésük és aktivitásuk

meghatározásához a következő festéseket használtuk: FcεRI-PE (Phycoerythrin), CD206-PerCP/Cy5.5 (Peridinin, Chlorophyll Protein), CD-83-PerCP-Cy5.5, és CD-86-PE. A vizsgálatot a megfelelő negatív és izotípus kontrollokkal (FITC Mouse IgG κ izotípus kontroll, APC Mouse IgG κ izotípus kontroll, PE Mouse IgG κ izotípus kontroll, PerCP/Cy5.5 Mouse IgG κ izotípus kontroll) is elvégeztük. A reagenseket a Biolegend gyártótól (San Diego, CA, USA) szereztük be. A CD1c, CD11c, FcεRI, CD206, CD1c, CD11c, CD83, és CD86 markereket 30 percig 4 °C-on inkubáltuk sötét szobában. Ezt követően a sejteket FACS pufferrel mostuk és intracelluláris fixáló pufferrel (eBioscience, San Diego, CA, USA) fixáltuk szobahőmérsékleten 20 percen át sötétben. Fixálást követően a sejteket újból FACS pufferrel mostuk, és a mérések kezdetéig ebben tartottuk. Áramlási citometria segítségével mértük a sejtfelszíni markerek kifejeződését (BD FACSCalibur, Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) (92).

3.2.5 A regulatórikus T (Treg) sejtek identifikálása

Heparinizált perifériás vérből PBMC-eket izoláltunk Ficoll gradiens segítségével. Az intracelluláris FOXP3 festést a gyártói utasítások szerint végeztük (eBioscience, San Diego, CA, USA), vagyis a sejtek izolálását követő háromszori mosás után CD4-FITC (Sigma-Aldrich, Germany), CD25-PC5 (Immunotech, Marseille, France), és CD127-APC (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) sejtfelszíni antigéneket alkalmaztunk, és fixáló/permeabilizáló puffer oldatban (eBioscience, San Diego, CA, USA) inkubáltuk a mintákat. FOXP3-PE antitesttel PE (clone PCH101, eBioscience, San Diego, CA, USA) történt inkubálást követően a sejteket mostuk, majd a reszuszpéndálást után áramlási citometriával (BD FACSCalibur, Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) méréseket végeztünk. A limfocitákat az elülső és oldalsó fénytörő paramétereik alapján kapuztuk, így 40 000 sejtet gyűjtöttünk. Az adatokat a CellQuest szoftver (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) segítségével elemeztük (69).

3.2.6 A Th1, Th2, és IL-10 termelő Tr1 sejtek identifikálása

Limfocitákat phorbol 12-myristoyl 13 acetáttal és ionomycinnel stimuláltunk 37 °C-on, 5%-os CO₂ környezetben 4 órán át. A *de novo* szintetizált citokinek méréséhez a Golgi-apparátust Brefeldin-A-val blokkoltuk. A sejt felszíni CD4-et Quantum vörössel konjugált monoklonális antitestekkel festettük. Erythrocytolysist követően a limfociták sejtmembránja áteresztővé vált, így az intracelluláris citokineket jelöltük monoklonális antitestekkel. A sejteket paraformaldehidben fixáltuk. A Th1 sejteket intracelluláris interferon gammával (IFN- γ), a Th2 sejteket intracelluláris IL-13-mal, az 1-es típusú regulatórikus T (Tr1) sejteket pedig IL-10-zel festettük.

3.2.7 Szérum vizsgálatok

A betegek szérumában enzim kapcsolt immun assay-vel (ELISA) a TSLP szint meghatározása történt humán TSLP Quantikine Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, MN) segítségével. A HDM specifikus IgE mennyiségét szintén ELISA kit (Adaltis Italia S.p.A. Casalecchio di Reno, Italy) segítségével határoztuk meg a gyártói utasítások alapján.

3.2.8 Bőrtesztek

HDM szenzitizáció igazolására SPT (Stallergenes, Antony, France) és APT (Immunotek, Spain) vizsgálatokat végeztünk a gyártói utasítások szerint a vizsgálat kezdetekor és 6 hónappal később (1. táblázat). Az SPT kivitelezésekor HDM allergén kivonatot (Stallergenes, Antony, France) cseppentettünk a betegek tünetmentes alkarjának hajlító felszínére, melyet követően a csepp területén a bőrt felszínesen megkarcoltuk (prick). Hisztamin és fiziológiás sóoldatot használtunk pozitív és negatív kontrollként. A teszt értékelését 15 perc múlva végeztük el. Akkor tekintettük a tesztet pozitívnak, ha a pozitív kontroll pozitív volt, azaz a tesztelt területen legalább 3 mm átmérőjű urtika jelent meg. Az APT során alkalmazott allergént (HDM, Immunotek, Spain) a betegek szintén tünetmentes hátának alsó területére helyeztük fel 48 órára

finn kamrában. 48 óra elteltével értékeltük a klinikai választ (pozitív volt a teszt, ha eritéma mellett beszűrtség is észlelhető volt), majd a beteg beleegyezésével, az APT területéről bőrbiopsiát vettünk (leírása lentebb).

3.2.9 Immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok

Helyi érzéstelenítésben 4 mm-es punch biopsziát vettünk a betegek bőréből a pozitív APT területéről (n=8) a vizsgálat kezdetekor 48 órás okklúziót követően (1. táblázat). 6 hónappal a SLIT-t követően ismét biopsziát vettünk a negatív APT-ekből is (n=5), amennyiben a beteg engedélyezte a második biopszia elvégzését is. Kontrollként lézionális AD (n=6), non-lézionális AD (n=6), és egészséges száraz bőr (n=6) mintákat gyűjtöttünk független, a vizsgálatban nem résztvevő önkéntesektől. A mintákban az AD-ben releváns immunsejteket és mediátorokat elemeztük.

A paraffinba ágyazott biopsziás metszeteket először deparaffináltuk. Az epitóp feltárást hőindukálással végeztük. A metszeteket a következő antitestekkel festettük meg: FLG (Abcam, Cambridge, UK), TSLP (Abcam, Cambridge, UK), IFN- γ (Novus Biologicals, Abingdon UK), CD4 (Abcam, Cambridge, UK), IL-13 (Novus Biologicals, Abingdon UK), IL-10 (Covalab S.A.S., Villeurbanne, France), IL-22 (Abcam, Cambridge, UK), CD11C (Abcam, Cambridge, UK), CD83 (Abcam, Cambridge, UK), CCL17 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), IgE (Abcam, Cambridge, UK), FOXP3 (eBioscience, San Diego, CA, USA), és IL-17 (Bioss antibodies Inc, Woburn, MA, USA). A festett metszeteket ezt követően egy éjszakán át 4°C-on (FLG, TSLP, CD4, IL-13, CD1c, CD83, FOXP3, IL-17) vagy 1 órán át szobahőn (IFN- γ , IL-10, CCL17, IL-22, IgE) inkubáltuk. Szekunder antitestként tormaperoxidáz konjugált anti-nyúl szekunder antitestet használtunk. Az előhívást Vector VIP Kit (VECTOR Laboratories, Burlingame, CA, USA) segítségével végeztük, a háttérfestéshez metilén zöldet alkalmaztunk. Az egyes fehérjék detektálása minden metszet esetében párhuzamosan történt, azonos idő alatt, így összehasonlítható fehérje szinteket nyertünk. Pozitív és negatív kontrollokat minden

esetben használtunk. Minden metszetet digitalizáltunk a Whole Slide Imaging módszerrel. A pozitív sejteket vakvizsgáló számolta. Minden metszet esetében 3 régióban (egyenként 500µm x 500µm területen) végezte a sejszámolást. A 3 régióban számolt, egységnyi területre jutó pozitív sejtek átlagát elemeztük. A TSLP és FLG expressziójának meghatározásához a metszeteket Zeiss plán-apokromát objektívet és Hitachi 3CCD progresszív scan színes kamerát tartalmazó Panoramic SCAN digitális metszet szkennelővel digitalizáltuk. Az immunfestéseket a Panoramic Viewer 1.15.2 szoftver (3DHistech Ltd., Budapest, Hungary) HistoQuant alkalmazásával elemeztük. Metszetenként 3-3 területet jelöltünk ki (*Regions of interest/ROI*). Ezt követően a szoftver beállítások alapján meghatározta a mező területet (*Field area/FA*) és a maszk területet (*Mask area/MA*). A FA a ROI egész területét mutatja, míg a MA csak a pozitív területeket. A MA/FA hányadosát minden ROI esetében meghatároztuk. Az abszolút TSLP és FLG expressziós szinteket a MA és a FA epidermis-hosszának a hányadosával adtuk meg minden minta esetében.

3.2.10 Statisztika

A statisztikai elemzést a GraphPad Prism 5 szoftverrel végeztük (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Minden adatsort Kolmogorov-Smirnov normalitás vizsgálatnak vetettünk alá. Az IHC, klinikai és bőr barrier paraméterek csoportjainak összehasonlításakor ANOVA tesztet és Tukey post hoc tesztet végeztünk (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$). A laboratóriumi tesztek eredményeinek változását határoztuk meg majd a változások összehasonlítását 2 mintás T-próbával végeztük. A grafikonokon az átlagokat és a hozzájuk tartozó 95%-os konfidencia intervallumokat, valamint a maximum és minimum értékeket jelöltük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 AIU eredmények

4.1.1 Klinikai és laboratóriumi paraméterek különbségei

19 férfi és 36 nőbeteget vontunk be a vizsgálatba, átlag életkoruk 49,2 év volt (SD=15,15), a betegségük átlagos időtartama 18,4 hónap volt (SD=14,5). Az AIU diagnózisát a basophil CD63 assay pozitivitás bizonyításával állítottuk fel. A vizsgálatban 33 CD63⁺ beteget (60%) diagnosztizáltunk AIU-val, míg 22 beteg CD63⁻ volt, így esetükben a nem-AIU formájú CSU diagnózisát állítottunk fel (3. táblázat).

Ezután minden betegnél (AIU és nem AIU betegeknél is) elvégeztük az ASST vizsgálatot, meghatároztuk a Breneman-score-t, laboratóriumi tesztekét végeztünk és összegyűjtöttük az anamnesztikus és klinikai adatokat a betegekről. Szignifikánsan magasabb volt az AIU betegeknél az ASST pozitivitás (87,9% AIU vs. 22,7% nem AIU betegek), az éjszakai tünetek jelenléte (81,8% AIU vs. 45,5% nem AIU), az angioedema megléte (81,8% AIU vs. 27,3% nem AIU), a heti több, mint 5 napon át megjelenő tüneti gyakoriság (97% AIU, 40,9% nem AIU), és a pajzsmirigy ellenes autoantitestek jelenléte (63,6% AIU vs. 9,1% nem AIU) (3. táblázat). Egyéb tünetek ugyan nem mutattak szignifikáns eltéréseket a csoportokban, mégis gyakrabban fordultak elő az AIU csoportban, úgy mint a női predominancia (81,8% AIU vs. 72,7% nem AIU), egy urtica fennállásának időtartama (5-24 óra) (84,8% AIU vs. 68,2% nem AIU), a magasabb dózisú AH terápia szükségessége (72,7% AIU vs. 54,5% nem AIU) (3. táblázat). A pajzsmirigy betegség hasonló arányban szerepelt az anamnézisben a két betegcsoportban (18,2% AIU, 13,6% nem AIU). A súlyos urticaria aránya szintén hasonló volt a két csoportban (a Breneman score >10 pont) (21,2% AIU vs. 22,7% nem AIU) (3. táblázat).

Mivel a vitiligo megjelenése és az egyéb terápiák használata (ciklosporin, plazmaferezis, intravénás immunglobulin) csak az AIU csoport betegeinél fordult elő, így p értéket nem lehetett kalkulálni (3. táblázat).

	CD63+ (%) n=33	CD63- (%) n=22	p érték
Életkor (évek)	49.6 SD=16.2	48.5 SD=13.7	0.717
ASST pozitivitás	29 (87.9)	5 (22.7)	<0.001
Angioedema jelentkezése	27 (81.8)	6 (27.3)	<0.001
Éjszakai tünetek jelenléte	27 (81.8)	10 (45.5)	0.008
>5 tünetes nap/hét	32 (97)	9(40.9)	<0.001
Pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitivitás (anti-TG, anti-TPO)	21 (63.6)	2 (9.1)	<0.001
Női nem	27 (81.8)	16 (72.7)	0.512
Egy urtica hosszan tartó fennállása (5-24 óra)	28 (84.8)	15 (68.2)	0.188
Magas dózisú antihisztamin terápia	24 (72.7)	12 (54.5)	0.247
Pajzsmirigy betegség az anamnézisben	6 (18.2)	3 (13.6)	0.727
Breneman score (>10 pont)	7 (21.2)	5 (22.7)	0.482
Vitiligo	4 (12.1)	0	-
Alopecia areata	0	0	-
Antihisztamintól eltérő terápia	16 (48.5)	0	-

3. táblázat A CD63+, vagyis AIU betegek, valamint a CD63-, nem AIU betegek anamnesztikus és laboratóriumi jellemzői, kiemelve a szignifikáns értékeket (p < 0,05)

4.1.2 Az AIU diagnózisához szükséges paraméterek vizsgálata

Bináris logisztikus regresszió módszerét használtuk az egyes paraméterek esély hányadosának (OR) meghatározásához, hogy eldöntsük melyik növeli az AIU esélyét. Az ASST pozitivitás OR-ja 24,65 volt (5.81-104.53 a 95% konfidencia intervallummal). Minden szignifikánsan gyakoribban előforduló paraméter (ASST pozitivitás, éjszakai tünetek jelenléte, angioedema, heti több, mint 5 nap tünetesség és a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitivitás) szignifikánsan megnövelte az AIU esélyét (4. táblázat). Az ASST szenzitivitása 88%, specificitása 77% lett, a PPV 85,2%, NPV 81% értékeket mutatott (4. táblázat).

4.1.3 Kombinált tesztek specificitása és szenzitivitása

Logisztikus regresszió módszerével az AIU betegek körében szignifikánsan gyakoribban előforduló paraméterek összes lehetséges kombinációjából kiválasztottuk, hogy mely kombináció rendelkezik a legmagasabb szenzitivitással és specificitással. Először megvizsgáltuk, hogyan változik az ASST szenzitivitása és specificitása, ha csak egy paramétert adunk hozzá. Ha az ASST-t kombináltuk az éjszakai tünetek jelenlétével vagy az angiodemával a bőrteszt specificitása és szenzitivitása nem változott. Ha az ASST-t kombináltuk a heti több, mint 5 nap tünetességgel a szenzitivitás 88%, a specificitás 91%-ra emelkedett. Amennyiben az ASST-vel a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitivitást kombináltuk a szenzitivitás 91%, a specificitás 68% lett. Egyetlen paraméter kombinálása az ASST-vel nem emelte együttesen kellően a specificitást és szenzitivitást (5. táblázat). Amennyiben az ASST-t kettő anamnesztikus/klinikai paraméterrel kombináltuk, a legjobb kombináció a több, mint 5 nap tünetesség és az angioedema előfordulása volt. Ekkor a szenzitivitás 97%, a specificitás 82% volt. Ha az ASST-t az utóbbi két jellemzővel és a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitivitással kombináltuk a szenzitivitás 94%, a specificitás 86%-ra emelkedett. A legjobb szenzitivitást (97%) és specificitást (86%) akkor értük el, ha az összes szignifikánsan gyakoribb jellemzőt kombináltuk az ASST-vel (5. táblázat).

	OR (95% CI)	Szenzitivitás	Specificitás	PPV%	NPV%
Életkor (év)	-	-	-	-	-
ASST pozitivitás	24.65 (5.81-104.53)	0.88	0.77	85.2	81
Angioedema jelenléte	12 (3.31-43.57)	0.82	0.73	81.8	72.7
Éjszakai tünetek jelenléte	5.4 (1.59-15.28)	0.82	0.55	73	66.7
Heti több, mint 5 nap tünetesség	56 (6.38-491.28)	0.59	0.60	78	92.9
Pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitivitás (anti-TG, anti-TPO)	20 (3.94-101.44)	0.64	0.91	91.3	62.5
Női nem	1.69 (0.47-6.13)	0.82	0.27	62.8	50
Egy urtika hosszan fennállása (5-24 óra)	2.61 (0.71-9.66)	0.85	0.32	65.1	58.3
Magas dózisú antihisztamin terápia	2.22 (0.71-6.92)	0.73	0.45	66.7	52.6
Pajzsmirigy betegség az anamnézisben	1.41 (0.31-6.34)	0.18	0.86	66.7	41.3
Breneman score (>10 pont)	1.75 (0.44-6.99)	0.21	0.77	58	39.5
Vitiligo	-	0.12	1	100	43.1
Alopecia areata	-	-	-	-	-
Antihisztamintól eltérő terápia	-	0.48	1	100	56.4

4. táblázat Az AIU betegek jellemzőinek esély hányadosai (OR), szenzitivitásai, specificitásai, pozitív prediktív (PPV), és negatív prediktív értékei (NPV)

ASST pozitívitas	Heti >5 nap tünetesség	angioedema	Pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitívitas	Éjszakai tünetek jelenléte	Szenzitivitás	Specificitás	PPV%	NPV%
x	x				0.88	0.91	93.5	83.3
x		x			0.88	0.77	85.2	81
x			x		0.91	0.68	81.1	83.3
x				x	0.88	0.77	85.3	81
x	x	x			0.97	0.82	88.9	94.7
x	x	x	x		0.94	0.86	91.2	90.5
x	x	x	x	x	0.97	0.86	91.4	95

5. táblázat A saját szérum bőrteszt (ASST), klinikai és laboratóriumi paraméterek

kombinált tesztheinek a specifitásai és szenzitivitásai, pozitív prediktív (PPV) és negatív prediktív értékei (NPV)

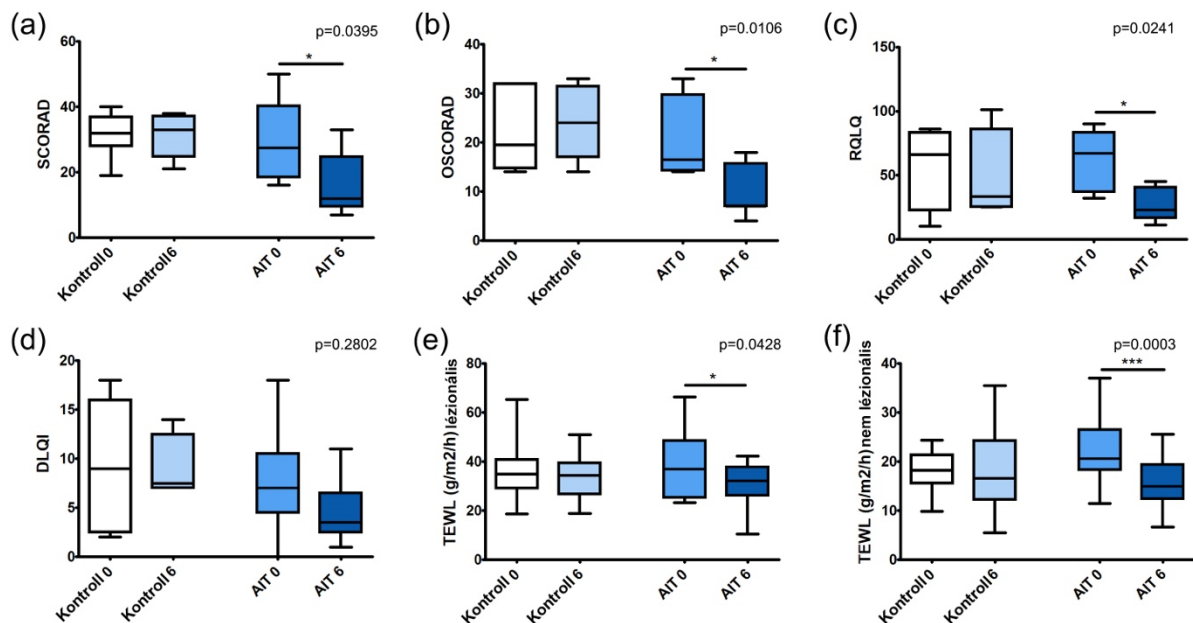
4.2 AD eredmények

4.2.1 Klinikai és barrier eredmények

A klinikai választ SCORAD, OSCORAD, DLQI, RQLQ meghatározásával vizsgáltuk, a barrier funkció mérését TEWL meghatározásával végeztük a két csoportban (kontroll és AIT csoport) kezdetkor és 6 hónapot követően. A kezdeti értékek nem különböztek a két csoport között (2. táblázat). Minden klinikai paraméter, kivéve a DLQI szignifikánsan javult az AIT csoportban 6 hónapot követően (7. ábra), míg a kontroll csoportban nem mutattak szignifikáns különbséget az értékek a megfigyelési időszak alatt (7. ábra).

A vizsgálat kezdetekor, a lézionális és non-lézionális bőrterületeken mért TEWL nem mutatott szignifikáns különbséget a 2 csoport között (2. táblázat). A lézionális, non-lézionális bőrterületeken a TEWL mértéke ezzel szemben szignifikánsan különbözött a két csoportban a vizsgálat kezdetekor. 6 hónapot követően a kontroll csoportban nem változtak az értékek,

azonban az AIT csoportban mind a non-lézionális, mind a lézionális bőr TEWL-e szignifikánsan javult (7. ábra).



7. ábra Klinikai és barrier jellemzők az AIT és a kontroll csoportban a vizsgálat kezdetekor és 6 hónappal később; (a) SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), (b) OSCORAD (Objective Scoring Atopic Dermatitis), (c) RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), (d) DLQI (Dermatology Life Quality Index), (e) lézionális TEWL (transzepidermális vízvesztés), (f) nem lézionális TEWL (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

4.2.2 Immunológiai laborparaméterek eredményei

Perifériás vérből vizsgáltuk a DC prekurzorok (dermalis myeloid DC, inflammatórikus dendritikus epidermalis sejtek), inflammatórikus és regulatórikus T sejtek (Treg, Tr1, Th1, Th2) paramétereit, valamint az I-es típusú hiperszenzitivitásra (szérum totál IgE, eosinophilia) és AD-re (TSLP, LDH) jellemző értékeket a vizsgálat kezdetekor, valamint 6 hónappal később mindkét csoportban. A DC-k vizsgálatakor a CD1c+/CD11c+ pre-DC-eket kapuztuk (több, mint 90%-a a kapuzott sejteknek mind a CD1c, mind a CD11c markerre pozitív volt), valamint az FcεRI-et és a sejt markereket (CD206, CD83, CD86) mértük. A kiindulási időpontban nem volt

szignifikáns különbség a két csoport között a molekulák expressziójában, és 6 hónappal később sem a kontroll, sem az AIT csoportban nem volt szignifikáns változás a markerek értékeiben, habár az AIT csoportban egy nem szignifikáns CD83 és CD86 expresszió csökkenés mutatkozott. A vizsgálat alatt nem volt szignifikáns különbség a CD4⁺ T sejt alosztályok (Treg, Tr1, Th1, Th2, Th1/Th2 ráta) és a szerológiai immunmarkerek (TSLP, totál IgE, LDH, eosinophil sejtszám) értékeiben a két csoport között a vizsgálat kezdetekor és 6 hónappal később (6. táblázat).

Kontroll/ AIT	Kontroll 0	Kontroll 6	Δ Kontroll	AIT 0	AIT 6	Δ AIT	p (ΔAIT/ΔKontroll)
AZ AD és I-es típusú hiperszenzitivitási reakció laboratóriumi paraméterei							
TSLP (pg/ml)	14.94	15.99	-0.096	11.74	10.79	0.095	Ns (0.417)
tIgE (kU/L)	366	503.3	-0.426	445.5	887.8	-0.924	Ns (0.328)
LDH (U/L)	224.4	236.4	-0.055	229	228.3	-0.00088	Ns (0.206)
Eos (%)	8.42	10.1	-0.322	10.38	8.9	0.1588	Ns (0.209)
CD4 ⁺ T sejt populáció a vérben							
Treg (%)	5.34	7.94	-0.933	6.12	7.52	-0.402	Ns (0.463)
Tr1 (%)	0.34	0.94	-1.841	0.57	0.73	-0.263	Ns (0.205)
Th1 (%)	7.10	7.63	-0.106	7.39	8.66	-0.249	Ns (0.678)
Th2 (%)	1.85	1.27	0.018	1.33	1.49	-0.158	Ns (0.746)
Th1/Th2	7.09	7.00	-0.123	5.06	6.09	-0.213	Ns (0.809)
CD11c ⁺ /CD1c ⁺ dendritikus sejt jellemzők a vérben							
FcεRI (%)	97.08	94.12	0.029	95.48	96.46	-0.011	Ns (0.235)
CD206 (%)	65.19	63.58	-0.014	76.55	52.89	0.330	Ns (0.245)
CD83 (%)	39.5	61.65	-2.549	38.34	26.08	0.376	Ns (0.157)
CD86 (%)	98.77	96.07	0.027	99.33	93.53	0.059	Ns (0.385)

6. táblázat Laboratóriumi paraméterek és változásuk (Δ) az immunterápiában részesülő (AIT csoport) és nem részesülő (kontroll) betegekben (AIT: allergén specifikus immunterápia, Th: T helper sejt TSLP: thymic stromal lymphopoietin, tIgE: szérum össz IgE, Eos: eosinophil sejtszám, LDH: laktát dehidrogenáz, Treg/Tr: regulátoros T sejt, FcεRI: nagy affinitású Fcε receptor I).

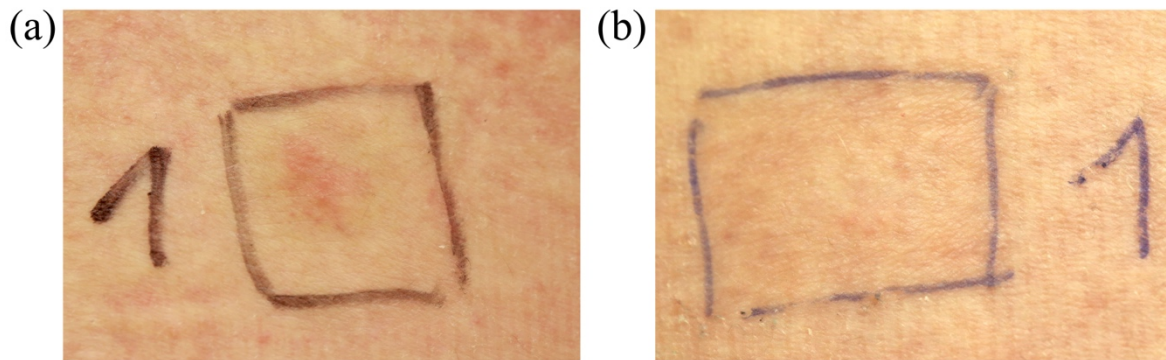
4.2.3 Bőrtesztek eredményei

Kezdetkor minden beteg esetében (n=14) HDM allergénnel APT-t végeztünk intakt, non-lézionális bőrfelületen (7. táblázat). A pozitív APT beválasztási kritérium volt, mivel ez bizonyította a bőr szenzitizáció jelenlétét minden esetben. 6 hónappal később a betegeknek ismét elvégeztük az APT-t. A kontroll csoportban minden beteg esetében pozitív maradt az APT, míg az AIT csoportban minden beteg esetében negatívvá vált az APT (egy beteg nem volt alkalmas tesztelésre) (7. táblázat, 8. ábra). A vizsgálat kezdetkor és 6 hónappal később HDM allergénnel végeztünk SPT-t is. Minden esetben, vagyis a kontroll és AIT csoportban is pozitív volt és az is maradt az SPT.

	Kontroll csoport		AIT csoport	
	Kezdet (n=6)	6 hónappal később (n=5)	Kezdet (n=8)	6 hónappal később (n=6)
Vizsgálat alatt kilépő betegek	NA	1 (16.67%)	NA	2 (25%)
Pozitív APT	6 (100%)	5 (100%)	8 (100%)	0 (0%)
Pozitív SPT	6 (100%)	5 (100%)	8 (100%)	6 (100%)
Pozitív APT-ből biopszia	5	0	3	NA
Negatív APT-ből biopszia	NA	NA	NA	5

7. táblázat A betegek részvétele a bőr tesztekben és invazív diagnosztikus beavatkozásokban.

Mindkét csoportban egy-egy beteget elvesztettünk, mielőtt a 6 hónapos vizsgálat következett volna. Az AIT csoportban kiterjedt tünetek miatt egy betegnek nem lehetett elvégezni a bőrteszteket (AIT: allergén specifikus immunterápia, APT: atopy patch teszt, SPT: prick teszt)



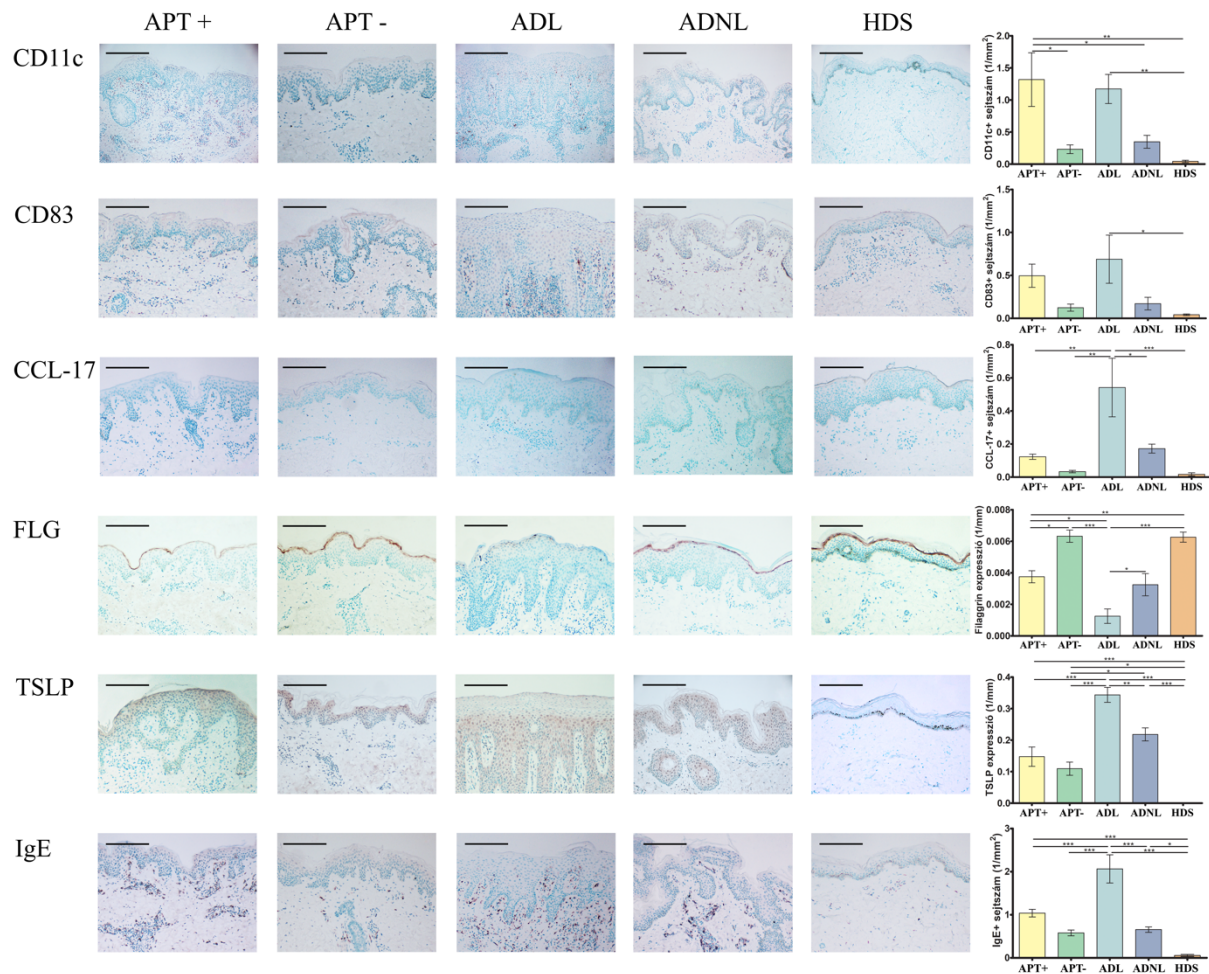
8. ábra Pozitív atopy patch teszt (a) negatívvá válása 6 hónapos allergén specifikus immunterápiát követően (b) (DE KK Bőrgyógyászati Klinika saját képanyagából)

4.2.4 IHC vizsgálatok eredményei

Pozitív (n=8) és negatív (n=5) APT biopsziás mintákat gyűjtöttünk, melyben a korábban jelzett immun és barrier paramétereket vizsgáltuk. Kontrollként lézionális és non-lézionális AD bőrmintákat, valamint egészséges önkéntesektől származó bőrmintákat használtunk.

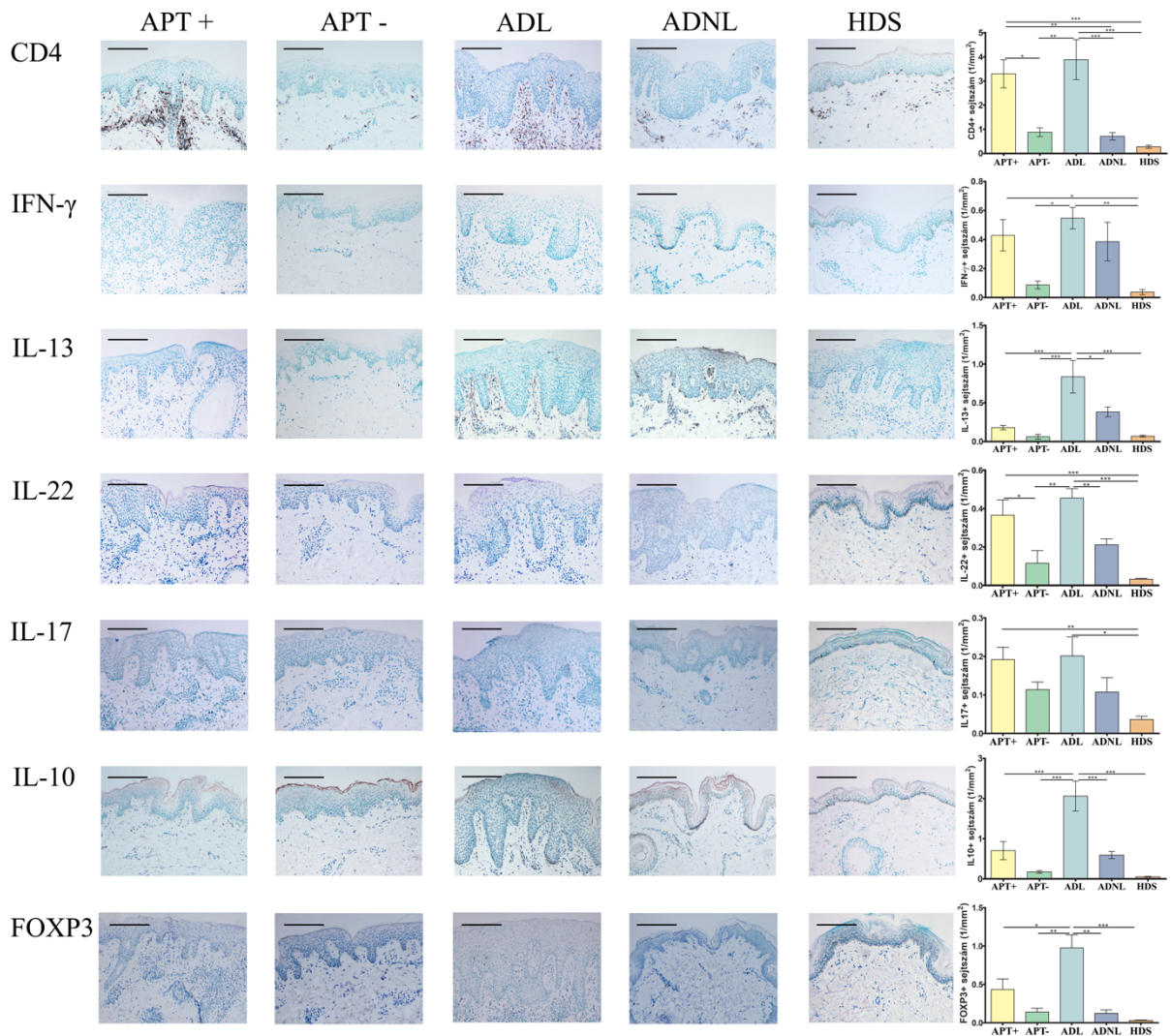
AIT előtt az allergén expozíciót követően a bőrben prominens DC (CD83, CD11c, CCL-17) beáramlás és kevert T sejtes (CD4) infiltráció volt észlelhető a pozitív APT mintákban (9, 10. ábra). Az IFN- γ ⁺, IL-13⁺, IL-22⁺, IL-17⁺, IL-10⁺, és FoxP3⁺ infiltráló T sejtek voltak jelen a pozitív APT mintákban (9, 10. ábra). Összehasonlítva a többi csoport mintáival, leginkább a lézionális AD mintákhoz hasonlított az infiltráció. A negatív APT mintákban a legszembetűnőbb a DC és CD4⁺ T sejtek infiltrációjának szignifikáns csökkenése mutatkozott (9, 10. ábra). A CD83 és CCL17 DC markerek, valamint az IFN- γ ⁺, IL-13⁺, IL-22⁺, IL-17⁺, IL-10⁺, és FoxP3⁺ T sejtek csökkenése is látszott, azonban ez nem volt szignifikáns (10. ábra). A negatív APT minták leginkább a non-lézionális AD mintákban észlelhető infiltrációt mutatták. A bőr IgE expressziója magas volt a pozitív APT mintákban és csökkenést mutatott a negatív APT-ekben, de nem volt szignifikáns a különbség (9. ábra). A FLG expresszió szignifikánsan növekedett a negatív APT mintákban a pozitív APT-ekhez hasonlítva

(9. ábra), mutatva a barrier permeabilitásának javulását AIT-t követően. Az epidermalis TSLP szintek nem mutattak szignifikáns különbséget a pozitív és negatív APT mintákban (9. ábra).



9. ábra CD11c, CD83, CCL-17, FLG, TSLP, IgE reprezentatív immunhisztokémiai fotói és kvantitatív eredményei pozitív atopy patch teszt (APT+) (n=8), negatív atopy patch teszt (APT-) (n=5), lézionális (ADL) (n=6) és nem lézionális (ADNL) (n=6) atópiás dermatitises (AD) bőrszövetekben, és egészséges kontroll bőrben (HDS) (n=6). Vonallépték = 100 µm. A grafikonok a mért proteinek mennyiségének átlagát ± 95% konfidencia intervallumot mutatják (p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001).

Vizsgálataink kimutatták, hogy a pozitív APT barrier és immun összetétele a lézionális AD bőrhöz hasonlított, míg az AIT-t követő negatív APT immun státusza a non-lézionális AD bőrhöz volt hasonló (9, 10. ábra).



10. ábra CD4, IFN- γ , IL-13, IL-22, IL-17, IL-10, FOXP3 reprezentatív immunhisztokémiai fotói és kvantitatív eredményeinek összehasonlítása pozitív atopy patch teszt (APT+) (n=8), negatív atopy patch teszt (APT-) (n=5), lézionális (ADL) (n=6) és nem lézionális (ADNL) (n=6) atópiás dermatitises (AD) bőrbioptiás mintában, és egészséges kontroll száraz bőrben (HDS) (n=6). Vonallépték = 100 μ m. A grafikonok a mért proteinek mennyiségének átlagát \pm 95% konfidencia intervallumot mutatják ($p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

5. MEGBESZÉLÉS

Az AIU és az AD gyakori, sokszor kiterjedt, súlyos tünetekkel kísért, társbetegségekkel együtt is megjelenő, gyulladáshoz vezető immunmediált, nem-allergiás kórképek. A betegségek egyes alcsoportjainak diagnózisa, illetve diagnosztikus tesztek széleskörű alkalmazása valós kihívás elé állíthatja a gyakorlott klinikusokat is.

Nem csak az AIU diagnosztikája állíthat bennünket kihívások elé, de a betegség definíciója sem egyszerű, ugyanis az, a betegség hátterének minél jobb megértésével folyamatosan változhat. A korábban krónikus idiopátiás urticariának nevezett betegséget, csak 2013 óta különíti el a szakirodalom AIU-ként (93). Akkor a definíció szerint azt a krónikus, nem indukálható urticariát nevezték AIU-nak, melyre az ASST pozitívitás, a BHRA pozitívitás és egy immunoassay pozitívitás is jellemző volt. Azonban az ASST-n kívül a két laboratóriumi teszt világszinten is csak limitáltan elérhető egyszerre, egy időben az egyes laboratóriumokban. Vizsgálataink idején az AIU olyan krónikus, nem indukálható csalánkiütésként volt definiálva, melyre az ASST pozitívitás és a BHRA vagy CD63 assay pozitívitás együttes fennállása volt jellemző (36). 2019-ben Schoepke és mtsai leírták, hogy az általuk vizsgált CSU betegek csak egy kis részének (15 betegnek a vizsgált 182 CSU betegből) volt pozitív mindhárom tesztre, de közel 90%-uknak a három közül legalább az egyik teszt pozitív volt, melyek között a legnagyobb arányban (60%) az ASST mutatott pozitívitást (94). Korábban is ismert volt már, hogy az AIU-ban egyrészt IgE, másrészt az FcεR1 ellen képződnek autoantitestek, de emellett fény derült arra is, hogy IgE típusú autoantitestek közvetlenül is be tudnak kötődni az FcεR1-hez, így aktiválva azt. A kétféle AIU-t ma a szakirodalom elkülöníti autoreaktív és autoallergiás CSU-ként (94). Azonban a két csoport klinikailag nem különül el egymástól élesen, mert a betegek felének mind az autoreaktív, mind az autoallergiás AIU-ra jellegzetes jellemzőik is lehetnek. Mindemellett úgy tűnik, hogy az autoallergiás forma átválthat autoimmun formába is, így mindkét állapot jellegzetességeit magán hordozva (95, 96). A pathomechanizmus egyre

jobb megértésével azonban a korábban és közelmúltban végzett vizsgálatok sem, vagy csak nehezen összehasonlíthatóak, hiszen mind a definíciók, mind a diagnosztikus kritériumok különbözhetnek.

Az AIU diagnosztikus szűrővizsgálati módszere az ASST. Ez egy gyors és egyszerű teszt, amely járóbeteg szakrendeléseken is relatíve könnyen kivitelezhető, és alkalmazható. Egy diagnosztikus teszt akkor megfelelő, ha magas specificitású és szenzitivitású, megfelelő PPV és NPV értékekkel rendelkezik. A szenzitivitás azt képes megmutatni, hogy mennyire helyesen tudja az adott teszt diagnosztizálni a valóban beteg egyéneket, míg a specificitása azt mutatja, hogy mennyire képes meghatározni a biztosan nem beteg egyéneket. A PPV azt mutatja meg, hogy egy pozitív teszteredmény milyen valószínűséggel utal valóban betegségre, míg az NPV annak az esélyét mutatja meg, hogy egy negatív teszteredmény valóban betegség hiányát jelenti-e (97).

Az ASST szenzitivitása (44,4–100%) és specificitása (27,2–97,4%) az irodalmi adatok szerint tág tartományban mozoghat, így a teszt önmagában nem elegendő az AIU diagnosztizálásához (98). Számos kutatócsoport megpróbálta növelni az ASST specificitását a módszer módosításával. Husz és munkatársai javasolták a szérum 1/10-es hígítását az ASST végrehajtásában a fals pozitív eredmények csökkentése érdekében (99). Kutatócsoportunk kimutatta, hogy a hígított szérum növelheti az ASST specificitását, de ez jelentősen csökkenti a teszt érzékenységét, így nem ajánlott az alkalmazása (100). Asero és munkatársai az autológ plazma börteszt bevezetését javasolták a specificitás növelésére (101), de több tanulmány kimutatta, hogy mindkét teszt szenzitivitása és specificitása szinte egyenértékű (102-104). Az ASST önmagában végezve alacsony szenzitivitása és specificitása miatt szűrőtesztként ugyan alkalmazható, de végrehajtása mellett kiegészítő módszerek megerősítő eredményeire is szükség van.

Tanulmányunk egyik célja az ASST diagnosztikai értékének javítása volt, úgy, hogy a módszert megtartottuk, de klinikai és laboratóriumi adatok kombinációját társítottuk vele. Így feltételeztük, hogy a teszt specificitása és szenzitivitása javulhat, de továbbra sem igényel majd költséges eszközparkot az elvégzése, azaz a diagnózis felállításához nincs szükség a beteget nagyobb centrumokba küldeni. Olyan laboratóriumi tesztekét választottunk, melyek a szakirodalom alapján biomarkerei lehetnek az AIU-nak és széles körben elérhetőek, illetve elvégzésük nem költséges. Először azokat a jellegzetes klinikai és laboratóriumi paramétereket vizsgáltuk és azonosítottuk, amelyek szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő az AIU csoportban. Ezek közé tartozott a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitívitás, a csalánkiütések éjszakai megjelenése, az angioödéma előfordulása és a magas heti gyakoriságú tünetek (>5 nap/hét).

A legtöbb tanulmány, amely összehasonlította az AIU és nem-AIU betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőit, csak az ASST-t használta az AIU diagnosztizálására, és csak kevés tanulmány alkalmazta a gold standard BHRA-t vagy basophil CD63 tesztet. Ennek oka a két diagnosztikai módszer költséges kivitelezése. A tanulmányunk volt az első, amely a basophil CD63 assay alkalmazásával diagnosztizálta az AIU-t, és az AIU és nem-AIU betegek között azonosította a korábban felsorolt különbségeket a basophil CD63 teszt alkalmazásával.

A CSU és autoimmun pajzsmirigybetegségek kapcsolatát már közel 30 éve kimutatták (105). Egy kutatócsoport, amely a BHRA-t használta az AIU diagnosztizálására, leírta, hogy az AIU betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitívitás (106). Más vizsgálatok, amelyek gold standard tesztekét használták az AIU diagnosztizálására, szintén megnövekedett pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitívitást írtak le az AIU-ban, bár ez a növekedés nem volt szignifikáns (107, 108). Számos egyéb tanulmány is pozitív korrelációt mutatott ki az ASST és a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitívitás között (109-111). Az asszociációt több kutatócsoport bizonyította, azonban az oka, illetve a pajzsmirigy ellenes

autoantitestek szerepe CSU-ban még nem teljesen tisztázott. Az IgG típusú pajzsmirigy ellenes autoantitestek nem váltanak ki hízósejt degranulációt, de elősegíthetik, hogy könnyebben aktiválódjanak különböző stimulusokra. A pajzsmirigyben kialakuló gyulladásos válasz generalizált gyulladást idéz elő, mely a hízósejtek esetében alacsonyabb aktiválódási küszöböt okozhat, így könnyebben degranulálódnak. A pajzsmirigy protein immunkomplexek aktiválhatják a klasszikus komplement útvonalat, mely szintén elősegítheti a könnyebb hízósejt degranulációt (18, 112). A CSU és autoimmun eredetű pajzsmirigybetegségek kapcsolata egyértelmű, így a legújabb nemzetközi diagnosztikus irányelv is tartalmazza az anti-TPO meghatározását a CSU diagnosztikájában (1). Továbbá nem csak a betegséggel való asszociációban, de a terápiás válasz alakulásában is lehet szerepe a pajzsmirigy ellenes autoantitesteknek. (113)

Tanulmányunkban kimutattuk, hogy az AIU betegek szignifikánsan gyakrabban tapasztalták a tüneteket éjszaka, mint a nem-AIU betegek. Két kutatócsoport is vizsgálta a csalánkiütések napszaki változását krónikus urtikáriában, és megállapították, hogy az éjszakai tünetek gyakoribbak voltak, bár szignifikanciát nem számoltak, és ezekben a tanulmányokban nem végeztek laboratóriumi diagnosztikai tesztek az AIU pontos diagnosztizálására (114, 115). A csalánkiütések éjszakai megjelenése felveti, hogy a betegség megjelenésében a cirkadián ritmusnak is szerepe van (116). Korábban kimutatták, hogy a hisztaminnal végzett intradermalis tesztek reakciójának mértéke is függ a napszaktól, miszerint a délutáni órákban elkezd intenzívebb lenni, éjszaka éri el a maximumot, majd reggelre lecsökken (117). Ennek magyarázata a hízósejtek mennyiségi eloszlásának cirkadián ritmusa lehet, mely szerint a hízósejtek ún. molekuláris belső órával rendelkeznek, vagyis olyan cirkadián ritmushoz kapcsolódó gének, mint Per1, Per2, Bmal1, Rev-erba, Dbp ritmikusan, cirkadián expresszálódnak a hízósejtekben. A CLOCK protein a kulcsmolekulája lehet a hízósejtek IgE jelátvitelének és belső órájának összehangolásában. A CLOCK aktivitása napszakonként

változik és a hízósejteken lévő FcεRI β alegységének expresszióját segíti elő. Az FcεRIβ az FcεRI felszíni expresszióját szabályozza, ezzel a CLOCK a receptor expressziójának finomhangolását végzi, cirkadián ritmus szerint (116). Teoretikusan, mivel AIU-ban az autoantitestek az FcεRI ellen termelődnek, a receptor éjszakára megemelkedő expressziója, ezáltal az autoantitestek könnyebb bekötődése és a hízósejtek aktivációja magyarázhatja az éjszakai tünetek gyakoribb megjelenését.

Korábbi tanulmányok is kimutatták az AIU és az angioödéma kialakulásának összefüggését, bár ez statisztikailag nem volt szignifikáns, és az AIU diagnózisa csak az ASST alapján történt meg (118, 119). Egy tanulmány a BHRA-t használta az AIU diagnosztizálására, de nem talált különbségeket az AIU és a CSU között az angioödéma tekintetében (120). Egy 2017-es vizsgálat azt találta, hogy a CSU betegek közel 2/3-ában alakul ki angioedema, mely a korábbi vizsgálatokkal ellentétben egy sokkal gyakoribb előfordulást feltételez. Ez a vizsgálat, azonban az AIU betegeket nem különítette el (16). Kolkhir és mtsai az AIU diagnózisát az ASST, BHRA és egy immunoassay (FcεRIα/IgE ellenes IgG antitestek kimutatása) együttes pozitívásával állították fel. Vizsgálatuk során az angioedema jelenléte a betegcsoportban összefüggött társuló autoimmun betegségek jelenlétével (121). Marcelino és mtsai BAT és BHRA elvégzésével diagnosztizálták az AIU-t. Ők is szignifikánsan nagyobb arányban találták az angioedema előfordulását az AIU betegek körében, mint a nem AIU betegek esetében (122). Kutatócsoportunk szintén szignifikáns angioödéma előfordulást figyelt meg az AIU-s betegeknél.

A „több mint 5 tünetes nap/hét” jellemző volt az AIU-s betegekre. Más kutatócsoportok, amelyek a csalánkiütések gyakoriságát vizsgálták, csak az ASST pozitívítása alapján különböztették meg az AIU-t a CSU-tól, és eredményeik ellentmondásosak voltak (118, 119, 123). Marcelino és mtsai korábban említett vizsgálatában szintén szignifikánsan gyakrabban fordult elő a „több, mint 5 tünetes nap/hét”, mint a nem AIU betegeknél (122). A PURIST

vizsgálatban súlyosabb UAS7 értékeket mértek az AIU betegek között, mint az autoallergiás CSU-ban. Ez annyiban lehet összhangban a mi vizsgálatunkkal, hogy az UAS7 is figyelembe veszi a tünetes napok számát (94).

Sabroe és munkatársai a vitiligo szignifikánsan magasabb prevalenciáját találta az AIU-s betegek között (120). Hasonlóan az ő eredményeikhez, a mi tanulmányunkban is gyakrabban fordult elő vitiligo az AIU csoportban, ami azt jelzi, hogy ennek megléte segíthet az AIU diagnosztizálásában, de statisztikai elemzést nem lehetett végezni, mivel a nem-AIU csoportban nem észleltünk vitiligót. A vitiligo prevalenciája az AIU csoportban 12,1% volt, ami magasabb a normál populációban becsült prevalencia értéknél (1%) (124). Más kutatócsoportok 0,9-6,2%-ban találtak vitiligós beteget AIU betegek között (125). Kolchir és mtsai azt találták, hogy a vitiligo minden esetben megelőzte az AIU kialakulását a betegekben, így prognosztikai faktora is lehetne az autoimmun polyglandularis szindrómának, melynek egy variánsa vitiligo, autoimmun thyreoiditis, alopecia és AIU megjelenéséből áll (17).

A vitiligo és autoimmun thyreoiditis mellett más autoimmun betegségekkel is társulhat a CSU. Nagyobb prevalenciával találtak a CSU betegek között inzulin dependens diabetes mellitust, rheumatoid arthritist, psoriasist, coeliakiát, anaemia perniciosát is a normál populációhoz viszonyítva (125). Az autoallergiás CSU betegek ezzel szemben nagyobb arányban szenvednek atópiás megbetegedésekben és CINDU is gyakrabban társul a csalánkiütésekhez (126).

Az AIU jellegzetes paramétereinek azonosítása után megmutattuk, hogy ezek érzékenysége és specificitása önmagában nem jobb, mint az ASST-é, tehát ezek a paraméterek önmagukban nem elegendők az AIU diagnosztizálásához. Ezután kombinációkat hoztunk létre ezekből a paraméterekből az ASST érzékenységének és specificitásának növelése érdekében. A legjobb kombináció tartalmazta az összes jellegzetes paramétert: ASST pozitivitás, >5 tünetes nap/hét, angioödéma előfordulása, éjszakai tünetek és a pajzsmirigy antitest pozitivitás. Ezzel a kombinációval az ASST érzékenysége 97%-ra, specificitása pedig 86%-ra nőtt. Ezek az értékek

jól korreláltak a basophil CD63 teszt érzékenységevel (95,5%) és specificitásával (90,5%) (127).

Bár a vizsgálatunk idején érvényes irányelvekben csak korlátozott rutindiagnosztikai intézkedéseket javasoltak a CSU-ban, és az ASST-t csak kiterjesztett diagnosztikai lépésként ajánlották, úgy gondoljuk, hogy az AIU csoport azonosítása elengedhetetlen (1, 86). Tapasztalataink szerint az AIU-s betegek terápiás rezisztenciája nagyobb, mint a nem-AIU csoporté, és ez rontja a betegek életminőségét. Érdeemes lenne az olcsó és egyszerű ASST-t a rutin vizsgálatok részévé tenni, a pajzsmirigy ellenes autoantitestek mérésének és a klinikai adatoknak a kombinációjával, hogy ezáltal megkönnyítsük az AIU diagnosztizálását. Egy ilyen kombinált teszttel, amelyet kiváló érzékenység és specificitás jellemez, az AIU diagnózisa egyszerűsíthető, és ambuláns környezetben is alkalmazható.

Az általunk vizsgált biomarkereken kívül a basopenia, eosinopenia, emelkedett d-dimer értékeket is vizsgálták, mint szóba jövő biomarkereket (128). A legújabb diagnosztikai irányelv a CSU diagnózisának felállításában kiegészült a totál IgE szint mérésével (1). Ennek mérése általában allergiás megbetegedések, mint az AR, asthma, ételallergiák, AD, vagy bizonyos gyógyszerallergiák esetében választandó vizsgálat (129-132). A jelenlegi CSU felosztás szerinti autoallergiás CSU-ban a totál IgE szint emelkedett értékeit észlelték a betegek esetében. Az emelkedés oka az autoreaktív IgE antitestek jelenléte lehet, melyek a TPO, szöveti faktor, TG, dsDNS, vagy IL-24 ellen termelődnek (133). Az emelkedett totál IgE szint mértéke nem éri el az atópiás egyének akár ezres nagyságrendű IU/L totál IgE szintjét (133). Az autoimmun CSU esetében ezzel szemben alacsony totál IgE szinteket észleltek, melynek oka ma még nem ismert (133). A totál IgE szint több vizsgálat szerint is korrelál az omalizumabra adott válaszkészséggel (134). Vagyis az alacsony IgE szinttel rendelkező CSU betegek [totál IgE szint határa egyes szerzők szerint 40 IU/l (135)] kevésbé reagálnak az omalizumab kezelésre. Egy új vizsgálat szerint azonban rávilágított arra, hogy nem minden beteg esetében igaz ez a

megállapítás, vagyis alacsony totál IgE szinttel is lehet hatásos az omalizumab terápia (136). Emellett az anti-TPO szint mérése is bekerült a javasolt rutin vizsgálatok közé a jelenlegi irányelvben. Ennek oka az autoallergiás és autoimmun CSU elkülönítésének igénye volt (1).

Továbbra sem létezik egységesen elfogadott definíció az AIU-ra. A betegség felosztása folyamatosan változik, ahogy a diagnosztikus kritériumok is. Emiatt a vizsgálatok összehasonlíthatósága is nehéz vagy akár lehetetlen. A betegek terápiákra adott válaszában széles spektruma, egyes klinikai vizsgálatok sikertelensége is azt sugallja, hogy szükség van a CSU-n belül további alcsoportok pontosabb meghatározására, melyeket minél egyszerűbb vizsgálatokkal érdemes kivitelezni, hogy ez a gyakori betegség ne csak nagyobb centrumokban, hanem bárhol diagnosztizálhatóvá és ezáltal kezelhetővé váljon. Ebben nyújt segítséget a kutatócsoportunk által kidolgozott kombinált teszt. A jövőben érdekes vizsgálat lehet a kombinált tesztet kiegészíteni a totál IgE szint mérésével is. Ez egyrészt talán a diagnosztikát is javíthatná, de egy prospektív vizsgálat a betegség aktivitást vagy a terápiára adott választ is nyomon lehetne követni.

Az AIU-val ellentétben az AD diagnózisának felállítása a legtöbb esetben nem jelent nehézséget, hiszen a Hanifin és Rajka által kidolgozott kritériumok, vagyis a klinikai kép alapján történik. Ahogy az AIU esetén a terápiára adott válasz monitorozására sincs még megfelelő biomarker, AD esetében sincs megfelelő marker a kezünkben. Mindkét betegség esetében a fizikális vizsgálatlál láthatjuk egy terápia hatékonyságát az adott pillanatban, de nincs olyan teszt vagy laboratóriumi adat, mely megmutathatná, hogy mely terápia lesz a leghatékonyabb a beteg számára.

AR és AA esetében az AIT oki terápiát jelenthet a szenzitizáció megszüntetésére. Ebben a két betegségben is próbáltak biomarkereket találni a terápia hatékonyságának követésére.

A legújabb terápiás irányelv azt javasolja, hogy válogatott esetekben megpróbálható az AIT AD-ben. Azon betegeknél, akiknél bizonyíthatóan az ekcémás tünetek fellángolása aeroallergénhez köthető indítható AIT (137). Mivel önmagában az AD nem indikációja az AIT-nek, így ez off-label terápiának számít, ha nem társul AA-val vagy AR-szel. AD-ben a HDM elleni szenzitizáció jelenlétének igazolása kiemelten fontos lehet a betegeknél, hiszen ez az allergén perenniálisan megtalálható a környezetünkben, így a bőrtünetek rosszabbodásában egész évben szerepet játszhat (137).

Az elmúlt évtizedekben számos tanulmány számolt be az AIT lehetséges klinikai sikeréről egyes AD-ben szenvedő betegek esetében. Azonban ezen kísérletek tág határok között mozgó módszertani heterogenitása miatt az eredmények nem összehasonlíthatók egymással. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai javulás (pl. SCORAD, pruritus pontszám alapján értékelve) volt a fő végpont (138-143) (8. táblázat). Eredményeink alátámasztották a korábbi tanulmányokat, amelyek kimutatták, hogy az AIT nemcsak a rhinitis tüneteit javította jelentősen (RQLQ-val mérve), hanem az AD betegek bőrgyulladását is (SCORAD és OSCORAD alapján), hangsúlyozva, hogy az AIT sikeres kiegészítő kezelés lehet a hagyományos terápia mellett (138, 142). (8. táblázat)

Egy nemrég megjelent metaanalízis, mely már a mi kutatási eredményeinket is tartalmazta, az AIT előnyeit és hátrányait vizsgálta AD-ben. 23 vizsgálatot (n=1957 AD beteg) vontak be a metaanalízisbe. Az AIT mind a bőrtünetek súlyosságát, mind az életminőséget képes volt javítani a terápia adagolásának módjától függetlenül (SLIT vagy SCIT). A SCIT mellett több adverz esemény jelentkezett, mely főleg a beadás helyén létrejövő bőrreakció volt, de előfordult szisztémás reakció vagy a terápia felfüggesztéséhez vezető súlyos adverz esemény is. SLIT mellett csak enyhe mellékhatások (átmeneti oropharyngealis tünetek) jelentkeztek. Az AIT hosszútávú hatásairól, a fellángolások megelőzéséről, a beteg-kapcsolt súlyosságról (alvászavar mértéke, viszketés mértéke) nem voltak egyértelmű eredmények. A metaanalízis alapján a

HDM szenzitizáció miatt adott AIT-re van a legtöbb evidencia, kevesebb az eredmény az egyéb környezeti allergén esetén végzett AIT-re (144).

Szerző	Év	betegszám	Egyéb atópiás betegség	AIT típusa	AIT allergén	Elsődleges végpont	Eredmény	Total IgE változás
Werfel	2006	89	AA kizáró kritérium; AR nincs adat	subcutan	HDM	SCORAD (9 hónap, 12 hónap)	Szignifikáns csökkenés	Nem volt változás
Cadario	2007	86	AA kizáró kritérium; AR nincs adat	sublingualis	HDM	SCORAD (12 hónap)	51 betegnél szignifikáns csökkenés	Szignifikáns csökkenés
Kwon	2010	20	AA kizáró kritérium; AR nincs adat	subcutan	HDM	EASI (4 hét)	Szignifikáns csökkenés	Nem volt változás
Novak	2011	55	AA, AR	subcutan	Nyírfa pollen	SCORAD (17 hét)	Szignifikáns csökkenés	NA
Pajno	2007	56	AA, AR	sublingualis	HDM	SCORAD (3 havonta, 18 hónapig)	Szignifikáns csökkenés 9. hónaptól	NA
Zhong	2015	69	AA, AR	subcutan	HDM	POEM (2 év)	Szignifikáns csökkenés	Nem volt változás

8. táblázat AD-betegekben végzett AIT vizsgálatok összefoglalása. A táblázat jelzi a vizsgálatok elsődleges végpontjait, eredményeket, a total IgE változását (AA: allergiás asztma, AR: allergiás rhinitis, AD: atópiás dermatitis, HDM: házipor atka, SCORAD: scoring atopic dermatitis, EASI: eczema area and severity index, POEM: patient oriented eczema measure, NA: not applicable) (138-143)

Vizsgálataink előtt nem volt arra bizonyíték, hogy az AIT képes-e módosítani a bőr barrier funkcióját és az allergén specifikus szenzitizációt az AD betegek bőrében. A fent említett tanulmányok közül egyik sem vizsgálta közvetlenül a bőr barrier funkciójának és a bőr érzékenységének változásait az AIT után. Az elérhető irodalmi eredményeket figyelembe véve elsőként tűztük ki célul annak vizsgálatát, hogy az adjuváns AIT hogyan hat a bőr fiziko-kémiai

barrierjének jellemzőire. Csak az AIT csoportban észleltük, hogy a TEWL szignifikánsan javult mind a lézionális, mind a nem lézionális AD bőrben. A bőr barrier funkciójának javulása párhuzamos volt a klinikai javulással és csak az adjuváns AIT után volt megfigyelhető. A permeabilitási barrier javulását a TEWL csökkenése mellett az epidermisben lévő FLG expressziójának szignifikáns növekedése is támogatta, amelyet IHC segítségével mutattunk ki az AIT csoport APT negatív bőrében.

Az AIT barrierre kifejtett hatását AD-ben a közelmúltban sem tanulmányozták. Yuan és mtsai asthmában vizsgálták az immunterápia hatását a légúti barrierre. Vizsgálatukat egerekben végezték. A tight junction protein, zonula occludens-1 (ZO-1) és az e-cadherin expresszióját immunhisztokémiai vizsgálattal, valamint western blottal vizsgálták. Az e-cadherin és ZO-1 expressziója emelkedett volt az immunterápiát követően. Kíváncsiak voltak az IL-25 epithel barrierre kifejtett hatására is. Az IL-25 rontotta barrier működését, azonban az immunterápia csökkentette az IL-25 expresszióját, mely szintén hozzájárult a barrier működésének javulásához (145). Altman és mtsai többek között a nasalis epithelium barrier változását is vizsgálták mezei komócsin szenitizált AR betegekben. 52 betegről nyertek nasalis nyálkahártya biopsziát 3 éves AIT-t követően (SCIT n=19, SLIT n=16, placebo n=17). A biopsziát nasalis allergén provokációt követő 9±2 óra múlva vették. Intakt kefészegély mintázatot észleltek a SCIT-tel és SLIT-tel kezelt betegek esetében (10 betegnél) is a placebohoz viszonyítva (ahol 1 betegnél észlelték azt), mely különbség szignifikáns volt. A génexpressziós mintázatban is a barrier integritás javulása látszódott (a nyák hiperszekrécióért felelős gének csökkent expresszióját figyelték meg) (146). Egyéb irodalmi adat az AIT bármilyen barrierre történő hatásáról nincs. Mindenképpen szükséges lenne áthatóbban is vizsgálni az AIT hatását ebben a témakörben.

Számos kísérlet történt annak érdekében, hogy az AIT hatékonyságának igazolására jellemző immunológiai laboratóriumi változásokat vagy potenciális vér biomarkereket azonosítsanak, de

egyik sem bizonyult egyetemesen elfogadottnak. Egyes tanulmányok azt sugallták, hogy bizonyos szérummarkerek szintje korrelálhat az AIT hatásosságával, míg mások nem figyeltek meg szignifikáns változásokat ezen paraméterekben az AIT során (138, 142, 143, 147).

Werfel és mtsai nem találtak változást AIT hatására az ECP és total IgE szint mértékében AD betegekben (138). Bár önmagában az IgE szint nem tűnik megfelelő biomarkernek, a specifikus és total IgE aránya megjósolhatja az AIT hatásosságát (148, 149). Az IgG4 a toleranciáért felelős immunglobulin. Az IgG4 két karja képes szétválni és újra összekapcsolódni az antigénkötő fragmentum karcsereje révén, ami funkcionálisan monomer bispecifikus antitestek kialakulásához vezet. Továbbá az IgG4 nem aktiválja a komplementrendszeret, és képes gátolni az immun-komplexek képződését más izotípusok által, ami ennek az izotípusnak gyulladáscsökkentő tulajdonságokat kölcsönöz (150). Nagyon valószínű, hogy az AIT során az IgE/IgG4 arány csökkenése az allergén-specifikus Th2-sejtek Treg-sejt dominanciába történő eltolódásának egyik jellemzője (150). Bordas-Le Floch és mtsai az IgE és IgG4 változásán kívül az IgG2 szintjét is vizsgálták AIT hatására AR-es betegekben. Mind az IgG4, mind az IgG2 szintje emelkedett az AIT hatására, az IgG2-é viszont jobban. Utóbbi szintjének emelkedése szignifikánsan korrelált a magas válaszkészségű betegek esetében a terápia hatékonyságával, ez az alacsony válaszkészség esetében nem mutatkozott meg, így az IgG2 szintje jelezheti, hogy mely betegek lesznek azok, akik a legtöbbet profitálhatnak az AIT alkalmazásával (151).

Th2 által termelt citokinek közül az IL-4 szintjét vizsgálták, mint az AIT sikerességének prediktív markerét és a terápiára adott válasz hatékonyságát is. Szintje jól korrelált a hatékonyságával is és a hatékonyság predikciójában is (152, 153). Más kérdés, hogy ezt a klinikai gyakorlatban mérni nehéz, egyelőre csak kutatásban használatos. Zhong és mtsai az említett IL-4-en kívül vizsgálták a Treg-ek által termelt citokinek változását is AIT hatására. Az IFN- γ , TGF- β , IL-10, IgG4 szintje emelkedett a terápia hatására, míg az IL-4 csökkent (143). Silny és mtsai az általuk vizsgált potenciális biomarkerek (ECP, IL-4, IL-5, IL-10, IFN-

γ , szolubilis IL-2 receptor) esetében nem találtak szignifikáns különbségeket a terápia hatására (147). (9. táblázat)

biomarkerek	szerző	évszám	betegcsoport	eredmény
tIgE	Werfel	2006	AD	↓
specIgE/tIgE	Di Lorenzo	2009	AR	↑ predikció
	Li	2014	AA, AR	↑ predikció, hatékonyság
IgG2	Bordas-Le Floch	2022	AR	↑ hatékonyság
IgG4	Zhong	2015	AD	↑ hatékonyság
ECP	Silny	2006	AD	↓
	Werfel	2006	AD	↓
IL-4	Silny	2006	AD	↑ hatékonyság
	Zhong	2015	AD	↑ hatékonyság
IL-5	Silny	2006	AD	↓
IL-10	Silny	2006	AD	↓
	Zhong	2015	AD	↑ hatékonyság
TGF- β	Zhong	2015	AD	↑ hatékonyság
IFN- γ	Silny	2006	AD	↓
	Zhong	2015	AD	↑ hatékonyság
sIL-2R	Silny	2006	AD	↓

9. táblázat AIT-ben vizsgált potenciális biomarkerek összefoglalása. (AD: atópiás dermatitis,

AR: allergiás rhinitis, AA: allergiás asztma, ↓: nem vált be biomarkerként ↑: potenciális biomarker lehet hatékonyság és/vagy predikció tekintetében)

Hasonlóan ezekhez a csoportokhoz, immunológiai laboratóriumi paraméterek tekintetében mi sem észleltünk szignifikáns változásokat a solubilis markerekben (TSLP, tIgE, LDH) vagy a sejtszámokban (Treg, Tr1, Th1, Th2, eozinofil vérszám).

Az APT alkalmas diagnosztikai eszköznek bizonyult az AD betegek releváns bőrszenzitizációjának kimutatására és a gyulladás jellemzésére (154-158). Az allergének fokozott bőrbe jutása AD esetén az atópiás gyulladás jelenlétével és a károsodott permeabilitási barrierrel magyarázható. A HDM allergén megjelenésekor az epidermis dendritikus sejtjei toborzódnak elsőként az IgE-t kifejező Langerhans-sejtekkel együtt. Az antigén-prezentáció után specifikus T-sejt klónok (főként Th2) választódnak ki, és jelennek meg a lézionális bőrben, amelyek klinikailag is észlelhető infiltrációt (papulákat, plakkokat) is okozzák (154, 157, 158). Egy újabb tanulmány szerint a HDM-indukálta APT jelentős Th2 eltolódást mutatott a bőrben, és a sejtindukció, valamint az atópiás bőr barrier kóros változásai részben szimulálhatók voltak az APT-vel (159). Összességében az APT, mivel egy késői típusú, allergén specifikus T-sejt választ vált ki a bőrben, így megfelelő modellként szolgál az AD bőrgyulladásának a tanulmányozására.

Eddig nem írták le az irodalomban, hogy az APT hogyan változik AIT-t követően. Tanulmányunkban megfigyeltük, hogy az adjuváns AIT után az összes beteg korábban pozitív APT eredménye klinikailag negatívvá vált, ami azt mutatta, hogy az AIT deszenzitizáló hatásai kimutathatók voltak a bőr immunrendszerének változásaiban is. A SPT válasz azonban minden betegnél pozitív maradt a vizsgálat minden időpontjában. Ez az eredmény összhangban állt azzal a megállapítással, hogy az IgE szintek nem változtak a szérumban, és csak enyhe csökkenést mutattak a bőrben az AIT után. Ez az eredmény összecsengett korábbi megfigyelésekkel, amelyek kimondták, hogy a SPT nem megfelelő az AIT hatékonyságának kimutatására (160).

Mivel az APT eredményei korreláltak az AIT klinikai és barrier válaszaival, központi szerepet kaptak vizsgálatainkban. Feltételeztük, hogy az APT immun- és barrier környezetének változásai az adjuváns AIT kedvező hatásainak hisztológiai lenyomatai lehetnek.

IHC elemzéseink során megvizsgáltuk a sejtes és citokin/kemokin környezet változásait immunterápia előtt és után az APT bőrön. Az IHC kimutatta a DC-k és T-sejtek jelentős csökkenését AIT után az APT negatív bőrben, összehasonlítva az APT pozitív bőrrel. Emellett nem találtunk változást a bőr T-sejt összetételében a vizsgálat során. Csak enyhe, de nem szignifikáns csökkenést figyeltünk meg a bőr IgE expressziójában, ami magyarázhatja a pozitív SPT jelenlétét az AIT után. Továbbá a FLG kifejeződésének jelentős javulását figyeltük meg az APT negatív bőrben az AIT után, szemben az APT pozitív bőrben észlelt csökkent FLG expresszióval, mely szintén a barrier javulás jele volt. Hisztológiailag azt is leírtuk, hogy a negatív APT morfológiailag nagyon hasonlított a nem lézionális AD bőrhöz.

Tanulmányunk egyértelműen kimutatta, hogy az adjuváns AIT a HDM szenzitizált AD betegekben, akik egyidejű AR-ben is szenvednek, gyors klinikai és barrier javulást eredményezett, és a bőr szenzitizációja is jelentősen csökkent. A jelenlegi terápiás irányelvekkel egyetértve, vizsgálatunk szerint is az AIT hasznos kiegészítő kezelés lehet a megfelelően kiválasztott AD betegek számára (azon AD betegeknek, akik egyidejű AR-ben is szenvednek), továbbá az APT hasznos biomarkere lehet az immunterápia hatékonyságának mérésére és követésére.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálataink során gyakori immunológiai bőrbetegségekben vizsgáltunk olyan biomarkereket, melyek költséghatékonyan segíthetik egyes betegségek diagnosztikáját vagy a terápia hatékonyságának követését.

Az autoimmun urticaria (AIU) esetében olyan kombinált diagnosztikus tesztet dolgoztunk ki, melynek segítségével a sajátserum teszt szenzitivitása (70%) és specificitása (80%) szignifikánsan emelhető volt (97% szenzitivitás, 86% specificitás) és közel hasonló lett a ma gold standardként használható költséges *in vitro* tesztekével (basophil hisztamin felszabadulási assay, CD63 basophil assay). Meghatároztuk az AIU-ra jellemző anamnesztikus és laboratóriumi paramétereket, majd ezekből kombinációkat állítottunk össze. A végső kombinált teszt egy laboratóriumi vizsgálatból (anti-thyreoid peroxidáz szint) és anamnesztikus adatokból (éjszakai tünetek, > 5 nap/hét tünetek, angioedema jelenléte) áll.

Atópiás dermatitisben (AD) bizonyos betegeknél szenzitivizáció alakulhat ki különböző allergénekre, leggyakrabban a háziporatkára, mely romló klinikai tünetekhez vezethet. Az allergén specifikus immunterápia (AIT) oki kezelést jelent meglévő allergiában. Vizsgálatunkban háziporatká monoszennitizált, szénanáthás AD betegek részesültek AIT-ben. Elsőként vizsgáltuk az AIT bőr barrierre gyakorolt hatását. Mind a klinikai paraméterek, mind a bőr barrier paraméterei javultak AIT hatására. Az atopy patch teszt minden AIT-ben részesülő beteg esetében negatívvá vált, mely így jól mutatta a terápia hatékonyságát. Az atopy patch tesztekéből bőrbiopsiát vettünk, melyben immunhisztokémiai vizsgálattal az AD-re jellemző gyulladáscsökkentő citokin környezet csökkenését láttuk AIT hatására, de nem csökkent az egészséges szintre. A bőr barrier javulását szintén észleltük a biopsziával vett mintákban.

7. SUMMARY

Biomarkers, supportive to the diagnosis of certain conditions or the monitoring of therapeutic efficacy in a cost-effective manner, were studied in common immunological skin diseases.

In autoimmune urticaria (AIU), we developed a combined diagnostic test that significantly improved sensitivity (from 70% to 97%) and specificity (from 80% to 86%) of the autologous serum skin test. These metrics are comparable to those of *in vitro* gold standard tests (such as basophil histamine release assay and CD63 basophil activation test), which are costly. We identified specific clinical history and laboratory parameters characteristic of AIU and combined them into a diagnostic model. The final combined test includes one laboratory marker (elevated anti-thyroid peroxidase level) and several clinical features (presence of night-time symptoms, symptom-duration longer than five days in a week, and angioedema).

In atopic dermatitis (AD), some patients develop sensitization to various allergens, most commonly to house dust mites (HDM), which can worsen skin symptoms. Allergen-specific immunotherapy (AIT) offers a causal treatment for established allergies. In our study, AD patients with HDM monosensitization and concurrent allergic rhinitis were treated with AIT. This was the first study to examine the effect of AIT on skin barrier function. Both clinical and skin barrier parameters improved following AIT. The atopy patch test (APT) turned negative in all patients receiving AIT, clearly indicating the effectiveness.

We also performed skin biopsies from the APT sites, and immunohistochemical analysis showed a decrease in the inflammatory cytokine milieu characteristic of AD after AIT, although it did not return to levels seen in healthy individuals. Additionally, an improvement in skin barrier integrity was also observed in the biopsy samples.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
2. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-65.
3. Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008;26(1):1-9.
4. Badloe FMS, Grosber M, Ring J, Kortekaas Krohn I, Gutermuth J. Treatment of acute urticaria: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(11):2082-92.
5. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):59.
6. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
8. Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, Hide M. The Role of Coagulation and Complement Factors for Mast Cell Activation in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria. *Cells*. 2021;10(7):1759.
9. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021;14(6):100533.

10. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):152-6.
11. Stepaniuk P, Kan M, Kanani A. Natural history, prognostic factors and patient perceived response to treatment in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:63.
12. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(3):214-20.
13. Moestrup K, Ghazanfar MN, Thomsen SF. Patient-reported outcomes (PROs) in chronic urticaria. *Int J Dermatol.* 2017;56(12):1342-8.
14. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy.* 2020;75(2):423-32.
15. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317-30.
16. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy.* 2017;72(12):2005-16.
17. Kolkhir P, Pogorelov D, Kochergin N. Chronic spontaneous urticaria associated with vitiligo and thyroiditis (autoimmune polyglandular syndrome IIIC): case series. *Int J Dermatol.* 2017;56(5):e89-e90.
18. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy.* 2017;72(10):1440-60.

19. Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19-36.
20. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):47-62.
21. Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. *Nature*. 1999;402(6760 Suppl):B24-30.
22. Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S, Huynh S, Taylor V, Frances R, et al. Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):749-55.
23. MacGlashan D. Autoantibodies to IgE and FcepsilonRI and the natural variability of spleen tyrosine kinase expression in basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1100-7 e11.
24. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons SP, Jr., Sterba PM, Vonakis BM. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol*. 2009;132(3):342-8.
25. Gimborn K, Lessmann E, Kuppig S, Krystal G, Huber M. SHIP down-regulates FcepsilonR1-induced degranulation at supraoptimal IgE or antigen levels. *J Immunol*. 2005;174(1):507-16.
26. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
27. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP, Jr., Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(6):770-6.

28. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1819-31.
29. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140(5):853-8.
30. Doğan N, Çildağ S, Yenisey Ç, Şentürk T. The association between chronic spontaneous urticaria and HLA class I and class II antigen. *Turk J Med Sci.* 2020;50(5):1231-5.
31. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986;114(5):583-90.
32. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140(3):446-52.
33. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):492-9.
34. Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(7):1111-4.
35. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):1056-62.
36. Bindslev-Lensen C, Finzi A, Greaves M, Camarasa J, Ortonne JP, Schöpf E, et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(3):175-80.

37. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Seidita A, Rini GB. Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease? A revision of the literature. *Clin Exp Med.* 2013;13(3):159-64.
38. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression--inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(3):552-60.
39. Gyimesi E, Sipka S, Dankó K, Kiss E, Hídvégi B, Gál M, et al. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):388-96.
40. Casale TB, Gimenez-Arnau AM, Bernstein JA, Holden M, Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: A Narrative Review of Current Status. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(11):2573-88.
41. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003;361(9352):151-60.
42. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):304-9.
43. Skevaki C, Ngocho JS, Amour C, Schmid-Grendelmeier P, Mmbaga BT, Renz H. Epidemiology and management of asthma and atopic dermatitis in Sub-Saharan Africa. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1378-86.
44. Hajdu K SI, Szabó IL, Irinyi B, Herédi E, Úr F, Remenyik É, Szegedi A, Gáspár K. Atópiás dermatitis klinikai alcsoportjai. 2017;93(3):102-7.
45. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345-60.
46. Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1145-54.

47. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(2):115-22.
48. Paller AS, Mina-Osorio P, Vekeman F, Boklage S, Mallya UG, Ganguli S, et al. Prevalence of type 2 inflammatory diseases in pediatric patients with atopic dermatitis: Real-world evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(4):758-65.
49. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1155-62.
50. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1315-27.
51. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):150-5.
52. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):315-28.
53. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):1892-908.
54. Yuki T, Tobiishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One.* 2016;11(9):e0161759.
55. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):242-6.e5.
56. Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int.* 2012;61(1):3-17.

57. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1183:13-24.
58. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673-80.
59. Jariwala SP, Abrams E, Benson A, Fodeman J, Zheng T. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(11):1515-20.
60. Ong PY. New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Res.* 2014;75(1-2):171-5.
61. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):178-89.
62. Schäkel K, Hänsel A. News from dendritic cells in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):445-50.
63. Wollenberg A, Råwer HC, Schaubert J. Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(3):272-81.
64. Wu WH, Park CO, Oh SH, Kim HJ, Kwon YS, Bae BG, et al. Thymic stromal lymphopoietin-activated invariant natural killer T cells trigger an innate allergic immune response in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):290-9, 9.e1-4.
65. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4S):S65-S76.
66. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336-49.

67. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022;71(3):265-77.
68. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1314.
69. Gáspár K, Baráth S, Nagy G, Mócsai G, Gyimesi E, Szodoray P, et al. Regulatory T-cell subsets with acquired functional impairment: important indicators of disease severity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(2):151-5.
70. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):472-8.
71. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):754-65.
72. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1088-95.
73. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1316-21.
74. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):645-8.
75. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One.* 2011;6(4):e17520.

76. Kim RW, Lam M, Abuabara K, Simpson EL, Drucker AM. Targeted Systemic Therapies for Adults with Atopic Dermatitis: Selecting from Biologics and JAK Inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(2):179-93.
77. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
78. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):317-28.
79. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):621-31.
80. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J*. 2022;15(6):100640.
81. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14-36.
82. Cox L, Calderon MA. Allergen Immunotherapy for Atopic Dermatitis: Is There Room for Debate? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):435-44.
83. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):707-13.
84. Tam HH, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Núñez IG, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy*. 2016;71(9):1345-56.

85. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
86. Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 3:3-11.
87. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(3):387-91.
88. Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, Kalivas JT, Klein GL, Roth HL, et al. Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2 Pt 1):192-8.
89. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169-80.
90. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):160-6.e3.
91. Mócsai G, Gáspár K, Nagy G, Irinyi B, Kapitány A, Bíró T, et al. Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):617-24.
92. Kapitány A, Béke G, Nagy G, Doan-Xuan QM, Bacso Z, Gáspár K, et al. CD1c+ Blood Dendritic Cells in Atopic Dermatitis are Premature and Can Produce Disease-specific Chemokines. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):325-31.

93. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36.
94. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E H Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-36.
95. Sella JA, Ferriani MPL, Melo JML, Trevisan Neto O, Zanetti MET, Cordeiro DL, et al. Type I and type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria: Using common clinical tools for endotyping patients with CSU. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(4):100159.
96. Xiang YK, Kolkhir P, Scheffel J, Sauer M, Vera C, Frischbutter S, et al. Most Patients With Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Also Have Autoallergic Urticaria, but Not ViceVersa. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(8):2417-25.e1.
97. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(1):45-50.
98. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256-68.
99. Husz S, Mihalyi L, Kemeny L. Diagnostic value of autologous serum skin test in autoimmune urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(8):1023-4.
100. Irinyi B, Gyimesi E, Garaczi E, Bata ZS, Kemény L, Zeher M, et al. Extended diagnostic value of autologous serum skin test and basophil CD63 expression assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):656-8.
101. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare

reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1113-7.

102. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):705-6.

103. Kocatürk E, Kavala M, Kural E, Sarıgul S, Zıncancı I. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur J Dermatol.* 2011;21(3):339-43.

104. Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, Harmanyeri Y. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1205-9.

105. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983;119(8):636-40.

106. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):19.

107. Irinyi B, Széles G, Gyimesi E, Tumpek J, Herédi E, Dimitrios G, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(3):217-25.

108. Altrich ML, Halsey JF, Altman LC. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(1):28-34.

109. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):425-6.

110. Lunge SB, Borkar M, Pande S. Correlation of serum antithyroid microsomal antibody and autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(4):248-52.
111. Sugiyama A, Nishie H, Takeuchi S, Yoshinari M, Furue M. Hashimoto's disease is a frequent comorbidity and an exacerbating factor of chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(3):249-53.
112. Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(6 Pt 1):901-5.
113. Asero R, Ferrucci SM, Calzari P, Consonni D, Cugno M. Thyroid Autoimmunity in CSU: A Potential Marker of Omalizumab Response? *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7491.
114. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):633-41.
115. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol.* 1981;104(4):369-81.
116. Nakao A, Nakamura Y, Shibata S. The circadian clock functions as a potent regulator of allergic reaction. *Allergy.* 2015;70(5):467-73.
117. Lee RE, Smolensky MH, Leach CS, McGovern JP. Circadian rhythms in the cutaneous reactivity to histamine and selected antigens, including phase relationship to urinary cortisol excretion. *Ann Allergy.* 1977;38(4):231-6.
118. Vikramkumar AG, Kuruvila S, Ganguly S. Autologous serum skin test as an indicator of chronic autoimmune urticaria in a tertiary care hospital in South India. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(Suppl 2):S87-91.

119. George M, Balachandran C, Prabhu S. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(2):105-8.
120. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(3):443-50.
121. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, Daschner A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(4):545-59.
122. Marcelino J, Baumann K, Skov PS, Pereira Santos MC, Wyrosiak I, Scheffel J, et al. What Basophil Testing Tells Us About CSU Patients - Results of the CORSA Study. *Front Immunol.* 2021;12:742470.
123. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(1):29-31.
124. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015;386(9988):74-84.
125. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196-208.
126. Larenas-Linnemann D. Biomarkers of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023;23(12):655-64.
127. Frezzolini A, Provini A, Teofoli P, Pomponi D, De Pità O. Serum-induced basophil CD63 expression by means of a tricolour flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy.* 2006;61(9):1071-7.

128. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):318-25.e5.
129. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):429-40.
130. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721-67.
131. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
132. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):56-65.
133. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(2):206-18.
134. Chuang KW, Hsu CY, Huang SW, Chang HC. Association Between Serum Total IgE Levels and Clinical Response to Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2382-9.e3.
135. Lee HY, Jeon HS, Jang JH, Lee Y, Shin YS, Nahm DH, et al. Predicting responses to omalizumab in antihistamine-refractory chronic urticaria: A real-world longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2024;3(2):100245.
136. Asero R. Severe CSU with low total IgE levels: is the response to omalizumab always delayed or absent? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024.
137. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and

treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904-26.

138. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy.* 2006;61(2):202-5.

139. Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, Appino A, Milani M, Pecora S, et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(10):2503-6.

140. Kwon YS, Oh SH, Wu WH, Bae BG, Lee HJ, Lee MG, et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. *Exp Dermatol.* 2010;19(3):246-51.

141. Novak N, Thaci D, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Biedermann T, Homey B, et al. Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract--a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(3):252-6.

142. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):164-70.

143. Zhong H, Deng X, Song Z, Darsow U, Chen W, Chen S, et al. Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis patients sensitized to house dust mite. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(7):1318-24.

144. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):147-58.

145. Yuan X, Wang J, Li Y, He X, Niu B, Wu D, et al. Allergy immunotherapy restores airway epithelial barrier dysfunction through suppressing IL-25 -induced endoplasmic reticulum stress in asthma. *Sci Rep.* 2018;8(1):7950.
146. Altman MC, Segnitz RM, Larson D, Jayavelu ND, Smith MT, Patel S, et al. Nasal and blood transcriptomic pathways underpinning the clinical response to grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(5):1247-60.
147. Silny W, Czarnecka-Operacz M. [Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis--results of double blind placebo controlled study]. *Pol Merkur Lekarski.* 2006;21(126):558-65.
148. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1103-10, 10.e1-4.
149. Li Q, Li M, Yue W, Zhou J, Li R, Lin J, et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(3):210-7.
150. Zemelka-Wiacek M, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Casale TB, Dramburg S, et al. Hot topics in allergen immunotherapy, 2023: Current status and future perspective. *Allergy.* 2024;79(4):823-42.
151. Bordas-Le Floch V, Berjont N, Batard T, Varese N, O'Hehir RE, Canonica WG, et al. Coordinated IgG2 and IgE responses as a marker of allergen immunotherapy efficacy. *Allergy.* 2022;77(4):1263-73.
152. Shamji MH, Layhadi JA, Sharif H, Penagos M, Durham SR. Immunological Responses and Biomarkers for Allergen-Specific Immunotherapy Against Inhaled Allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1769-78.

153. Xie S, Fan R, Tang Q, Cai X, Zhang H, Wang F, et al. Identification of Robust Biomarkers for Early Predicting Efficacy of Subcutaneous Immunotherapy in Children With House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis by Multiple Cytokine Profiling. *Front Immunol.* 2021;12:805404.
154. Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(4):285-9.
155. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wüthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy.* 2004;59(12):1318-25.
156. 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;111(4):869-74.
157. Langeveld-Wildschut EG, Bruijnzeel PL, Mudde GC, Versluis C, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bihari IC, et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(5):1008-16.
158. Langeveld-Wildschut EG, Thepen T, Bihari IC, van Reijssen FC, de Vries IJ, Bruijnzeel PL, et al. Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late-phase reaction as relevant models for the study of allergic inflammation in patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(6 Pt 1):1019-27.
159. Malik K, Ungar B, Garcet S, Dutt R, Dickstein D, Zheng X, et al. Dust mite induces multiple polar T cell axes in human skin. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(12):1648-60.

160. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(4):440-6.

9. IRODALOMJEGYZÉK SAJÁT KÖZLEMÉNYEK



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/559/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Steuer-Hajdu Krisztina

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Steuer-Hajdu, K.**, Kapitány, A., Dajnoki, Z., Soltész, L., Baráth, S., Hendrik, Z., Veres, I., Szegedi, A., Gáspár, K.: Improvement of clinical and immunological parameters after allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 35 (6), 1357-1361, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17018>
IF: 9.228
2. **Steuer-Hajdu, K.**, Irinyi, B., Gyimesi, E., Kapitány, A., Dajnoki, Z., Bata-Csörgő, Z., Kinyó, Á., Kiss, F., Gáspár, K., Szegedi, A.: A simple, combined test can improve the diagnosis of autoimmune urticaria.
Br. J. Dermatol. 177 (3), 864-866, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15175>
IF: 6.129

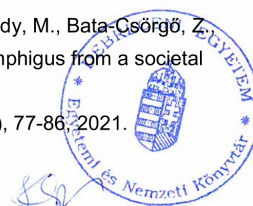
További közlemények

3. Balázs, P. G., Gáspár, K., Gergely, H. L., **Steuer-Hajdu, K.**, Holló, P., Koszorú, K., Poór, A. K., Sárdy, M., Szegedi, A., Tamási, B., Wikonkál, N., Brodszky, V.: Comparison of health-related quality of life in atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa, pemphigus and psoriasis.
Arch Dermatol Res. 317 (1), 1-14, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-024-03786-4>
IF: 2.1 (2024)
4. **Steuer-Hajdu, K.**, Szegedi, A., Gáspár, K.: Féloldali arcödémát okozó, multiplex bőrtünetekkel járó Lyme-kór esetének bemutatása és a betegség aktuális hazai diagnosztikai és terápiás irányelveinek rövid összefoglalója.
Bőrgyógyász. venerol. szle. 101 (1), 16-21, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2025.101.1.2>





5. **Steuer-Hajdu, K.**, Tósaki, Á., Hagymásy, L., Ökrös, F., Szegedi, A.: JAK gátlás immunológiai és farmakológiai jellemzői.
Bőrgyógyász. venerol. szle. 101 (2), 58-63, 2025.
6. Koszorú, K., **Steuer-Hajdu, K.**, Brodszky, V., Bató, A., Gergely, L. H., Kovács, A., Beretzky, Z., Sárdy, M., Szegedi, A., Rencz, F.: Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L descriptive systems and utilities in atopic dermatitis.
Eur. J. Health Econ. 24 (1), 139-152, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-022-01460-y>
IF: 3.1
7. Beretzky, Z., Koszorú, K., Rencz, F., **Steuer-Hajdu, K.**, Borza, J., Bodai, K., Feifei, X., Szegedi, A., Sárdy, M., Brodszky, V.: Societal costs and health related quality of life in adult atopic dermatitis.
BMC Health Serv Res. 23 (1), 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-023-09840-7>
IF: 2.7
8. Ványai, B., Chien, Y. C. C., Beke, L., Szabó, I. L., Péter, Z., **Steuer-Hajdu, K.**, Várvölgyi, T., Méhes, G., Emri, G.: Cutaneous metastases at the sites of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid lesions in a patient with melanoma.
Immunotherapy. 14 (17), 1377-1382, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2022-0113>
IF: 2.8
9. Koszorú, K., **Steuer-Hajdu, K.**, Brodszky, V., Szabó, Á., Borza, J., Bodai, K., Pónyai, G., Szegedi, A., Sárdy, M., Rencz, F.: General and Skin-Specific Health-Related Quality of Life in Patients With Atopic Dermatitis Before and During the COVID-19 Pandemic.
Dermatitis. 33 (6S), S92-S103, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/DER.0000000000000908>
IF: 5.2
10. **Steuer-Hajdu, K.**, Szegedi, A.: Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei.
Bőrgyógyász. venerol. szle. 97 (5), 236-243, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2021.97.5.1>
11. Brodszky, V., Tamási, B., **Steuer-Hajdu, K.**, Péntek, M., Szegedi, A., Sárdy, M., Bata-Csörgő, Z., Kinyó, Á., Gulácsi, L., Rencz, F.: Disease burden of patients with pemphigus from a societal perspective.
Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 21 (1), 77-86, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2020.1722104>
IF: 2.039
12. **Steuer-Hajdu, K.**, Várvölgyi, T., Szegedi, A.: Új típusú terápiák gyulladássos bőrbetegségekben.
Immunol. Szle. 4, 51-62, 2021.





13. Rencz, F., Gergely, L. H., Wikonkál, N., Gáspár, K., Péntek, M., Gulácsi, L., Tamási, B., Poór, A. K., Kinyó, Á., Bali, G., Hidvégi, B., Sárdy, M., **Steuer-Hajdu, K.**, Szegedi, A., Remenyik, É., Bata-Csörgő, Z., Holló, P., Baji, P., Brodszky, V.: Dermatology Life Quality Index (DLQI) score bands are applicable to DLQI-Relevant (DLQI-R) scoring.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 34 (9), e484-e486, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16398>
IF: 6.166
14. Rencz, F., Gulácsi, L., Péntek, M., Szegedi, A., Remenyik, É., Bata-Csörgő, Z., Bali, G., Hidvégi, B., Tamási, B., Poór, A. K., **Steuer-Hajdu, K.**, Holló, P., Kinyó, Á., Sárdy, M., Brodszky, V.: DLQI-R scoring improves the discriminatory power of the Dermatology Life Quality Index in patients with psoriasis, pemphigus and morphea.
Br. J. Dermatol. 182 (5), 1167-1175, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18435>
IF: 9.302
15. **Steuer-Hajdu, K.**, Brodszky, V., Stalmeier, P. F. M., Rúzsza, G., Tamási, B., Gulácsi, L., Péntek, M., Sárdy, M., Bata-Csörgő, Z., Kinyó, Á., Szegedi, A., Rencz, F.: Patient-assigned health utility values for controlled and uncontrolled pemphigus vulgaris and foliaceus.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 33 (11), 2106-2113, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15765>
IF: 5.248
16. Mitev, A., Rencz, F., Tamási, B., **Steuer-Hajdu, K.**, Péntek, M., Gulácsi, L., Szegedi, A., Bata-Csörgő, Z., Kinyó, Á., Sárdy, M., Brodszky, V.: Subjective well-being in patients with pemphigus: a path analysis.
Eur. J. Health Econ. 20 (Suppl.1), S101-S107, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-019-01067-w>
IF: 2.367
17. Tamási, B., Brodszky, V., Péntek, M., Gulácsi, L., **Steuer-Hajdu, K.**, Sárdy, M., Szegedi, A., Bata-Csörgő, Z., Kinyó, Á., Rencz, F.: Validity of the EQ-5D in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus.
Br. J. Dermatol. 180 (4), 802-809, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16883>
IF: 7
18. **Steuer-Hajdu, K.**, Ványai, B., Katona, M., Szegedi, A.: Az atópiás dermatitisz.
Orvostovábbk. Szle. 25 (2), 64-68, 2018.
19. **Steuer-Hajdu, K.**, Sawhney, I., Szabó, I. L., Irinyi, B., Herédi, E., Úr, F., Remenyik, É., Szegedi, A., Gáspár, K.: Atópiás dermatitisz klinikai alcsoportjai.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93 (3), 102-107, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.3.3>





20. **Steuer-Hajdu, K.**, Szegedi, A.: Az atópiás dermatitis patomechanizmusa.
Bőrgyógyász. venerol. szle. 93 (5), 195-201, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.5.1>
21. Dajnoki, Z., Béke, G., Mócsai, G., Kapitány, A., Gáspár, K., **Steuer-Hajdu, K.**, Emri, G., Nagy, B., Kovács, I., Beke, L., Dezső, B., Szegedi, A.: Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation.
Acta Derm.-Venereol. 96 (5), 645-650, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2272>
IF: 3.653
22. Béke, G., Kapitány, A., Dajnoki, Z., **Steuer-Hajdu, K.**, Gáspár, K., Bíró, T., Szegedi, A.: A bőr immunrendszerének felépítése és működése.
Immunol. Szle. 7 (2), 4-11, 2015.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 67,032

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 15,357

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.10.30.



10. TÁRGYSZAVAK

allergén specifikus immunterápia, atópiás dermatitis, atopy patch teszt, autoimmun urticaria, autológ szérum bőrteszt, barrier, biomarker

KEYWORDS

allergen specific immunotherapy, atopic dermatitis, atopy patch test, autoimmune urticaria, autologous serum skin test, barrier, biomarker

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, Gáspár Krisztiánnak, aki szakmai irányításával, támogatásával és biztatásával végigkísérte munkámat.

Külön szeretném megköszönni Szegedi Andrea professzor asszonynak, aki hallgató korom óta tanít, egyengeti a pályafutásomat, és akit mentoromnak tekintek.

Hálás vagyok a munkacsoport tagjainak – Kapitány Anikónak, Dajnoki Zsoltnak, Janka Eszternek és Toka-Farkas Tündének – akik a laborban végzett munkám során mindig segítőkészen álltak mellettem. Mindig számíthattam rájuk szakmailag és emberileg is.

Köszönettel tartozom a szövettani labor munkatársainak, Csapóné Sandra Ildikónak és Kertész Józsefné Erzsikének, hogy befogadtak, türelmükkel és kedvességükkel segítették hónapokon át tartó munkámat.

Köszönöm a Bőrklínika valamennyi dolgozójának és szerzőtársaimnak a közreműködésüket és támogatásukat.

Nem utolsósorban szeretném megköszönni családomnak – édesanyámnak és édesapámnak, akik mindig hittek bennem és segítettek, hogy az lehessenek, aki lenni szerettem volna; valamint férjemnek és kislányomnak, akik szeretetükkel és türelmükkel biztosították számomra a háttérrel, és elviselték, hogy olykor kevesebb időt tölthettem velük, mint szerettem volna.

Az értekezésem elkészítését az OTKA-K128250, OTKA K142348 számú és EFOP3.6.1-16-2016-00022 számú projektek támogatták. A projekt az Európai Unió támogatásával, Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. Köszönettel tartozom a Magyar Kutatói Hálózat Támogatott Kutatóhelyek Irodájának, az HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoportnak.