

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Diagnosztikai tesztek értékének vizsgálata
immunológiai betegségekben**

Dr. Steuer-Hajdu Krisztina

Témavezető: Dr. Gáspár Krisztián



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

Debrecen, 2025

DIAGNOSZTIKAI TESZTEK ÉRTÉKÉNEK VIZSGÁLATA IMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományágban

Írta: Steuer-Hajdu Krisztina okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai doktori
iskolája keretében

Témavezető: Dr. Gáspár Krisztián

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Bácsi Attila, MTA doktora
tagok: Dr. Szamosi Szilvia, PhD
Dr. Bánvölgyi András, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék
könyvtára

2022. április 22. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Horváth Ildikó Fanny, PhD
Dr. Belső Nóra, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Bácsi Attila, MTA doktora
tagok: Dr. Bánvölgyi András, PhD
Dr. Belső Nóra, PhD
Dr. Horváth Ildikó Fanny, PhD
Dr. Szamosi Szilvia, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”
épület tanterme

2022. április 22. 13:00 óra

1. BEVEZETÉS

1.1 Urticaria

Az urticaria csalánkiütések megjelenésével járó viszkető bőrbetegség, mely a populáció akár 10%-át is érintheti, 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 etiológiájuk miatt elkülönítendőek az urticariáktól. Az urtica (csalángöb) jól körülírt, felszínes intercelluláris folyadékgyülem a papillaris dermisben, mely kb. 30 perc-24 óra alatt nyomtalanul eltűnik a bőrfelszínről. Az angioedema a dermis mélyebb rétegeiben és a subcutisban kialakuló folyadékgyülem, mely hirtelen, erythemás vagy gyakrabban bőrszínű oedema kialakulásával jár. A duzzanat szúró, égő, néha fájdalmas, kevésbé viszkető, a visszahúzódása több időt vehet igénybe, mint a csalánkiütése (akár 72 óra is lehet). Az urticariákat két fő csoportra oszthatjuk lefolyásuk alapján. Megkülönböztetünk akut urticariát, mely jellemzően pár nap alatt, de 6 héten belül mindenképpen elmúlik, és a krónikus urticariákat, melyek 6 héten túl is fennállnak. A krónikus urticariák további két csoportra oszthatók, a krónikus spontán urticariákra (CSU) és a krónikus indukálható urticariákra (CIndU).

1.2 Krónikus spontán urticaria (CSU)

A CSU vagy korábbi elnevezése a krónikus idiopathiás urticaria az ismeretlen trigger által kiváltott, több, mint 6 hete fennálló csalánkiütést jelenti. A populáció kb. 1%-a szenved CSU-ban, de a prevalencia egyes irodalmi adatok szerint növekszik. A CSU gyermekeket és felnőtteket egyaránt érinthet, felnőttek esetében a nőket gyakrabban. A betegség átlagos időtartama 3-5 év, de súlyos esetekben [pl. társuló visszatérő angioedema, CIndU, vagy pozitív az saját szérumteszt (ASST) jelenléte] tovább is eltarthat. A CSU a testszerte kialakuló, viszkető/égő csalángöbök jelentkezésével és az angioedema kialakulásával jelentősen rontja a betegek életminőségét, valamint gyakran társul más autoimmun betegségekkel, leggyakrabban pajzsmirigy gyulladással vagy vitiligoval.

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. Pontos pathomechanizmusa azonban ma még nem ismert. Szigalizációs defektusokat, valamint autoimmun hátteret sikerült eddig felderíteni a betegségcsoport hátterében.

1.2.1 Az autoimmun urticaria (AIU) pathomechanizmusa és klinikuma

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 CSU betegek kb. 40%-ánál kimutatható keringő autoantitest. Az FcεR1 ellenes autoantitestek gyakoribbak az IgE ellenes autoantitestekhez viszonyítva. Az FcεR1 autoantitestek kötődése a receptorukhoz kóros, folyamatos stimulációt és a hízó-, valamint basophil sejtek degranulációját okozza. Az IgE ellenes IgG autoantitestek ezzel szemben a receptorhoz kötődve keresztkötést hoznak létre az IgE-vel a hízó- és basophil sejtek felszínén, ami szintén aktivációhoz és degranulációhoz vezet.

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. IgE típusú autoantitesteket leggyakrabban thyreoid peroxidáz (TPO) ellen találtak CSU betegekben, de gyakori az eosinophil peroxidáz (EP) ellen is. Ezeken kívül előfordul még IgE típusú autoantitest kettősszálú dezoxiribonukleinsav, IL-24, szöveti faktor, eosinophil kationos protein, FcεRI, thyreoglobulin ellen is.

A CSU betegek körében magasabb humán leukocytá antigén (HLA) – DR4 allél előfordulása, amely asszociációt mutat több autoimmun betegséggel, mint rheumatoid arthritis, I-es típusú diabetes mellitus, vagy sclerosis multiplex, de nincs rá klinikai adat, hogy magukkal, a felsorolt betegségekkel a CSU asszociációt mutatna. Később ezt a HLA asszociációt nagyobb populáción nem sikerült bizonyítani, de egyéb HLA asszociációkat (HLA-DR9, HLA-DR12, HLA-DRB1) több kutatócsoport is talált.

1.2.2 AZ AIU diagnosztikája és ennek problematikája

Az AIU diagnosztikája nehéz és a jelenlegi diagnosztikus és terápiás irányelv szerint nem is szükséges az AIU diagnózisát felállítani, elegendő a krónikus urticariában szenvedő beteget besorolni az indukálható vagy spontán urticariák közé, ugyanis az AIU elkülönítése nem jár megkülönböztetett terápiás következményekkel, bár a kezelésre adott klinikai válasz gyakran elhúzódó és kevésbé hatékonyak a standard kezelési metódusok. Amennyiben a CIndU-t kizártuk, rutin vizsgálatokként elegendő csak a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek (C-reaktív protein (CRP) és/vagy 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 meghatározás, illetve differenciál diagnosztikai nehézség esetén bőrbiopszia végezhető.

Az AIU diagnosztikájában használható az ASST, de annak alkalmazását az irányelv ma már nem tartalmazza. A tesztet először Grattan és munkatársai használták, majd Sabroe és munkatársai standardizálták. A módszer szenzitivitása ~70%, specificitása ~80%. A teszt pozitivitása utalhat a funkcionális FcεRIα ellenes autoantitestek, az anti-IgE antitestek, illetve egyéb, még nem azonosított szérumfaktorok jelenlétére. A módszer előnye, hogy gyorsan elvégezhető, könnyen kivitelezhető és nem drága, de önmagában nem elegendő az AIU diagnózisának felállításához, ehhez megerősítő tesztek szükségesek. A szakirodalomban egyes szerzők javasolták az FcεRIα-ellenes autoantitestek meghatározására immunoassay módszereket [immunoblot, enzimhez kötött immunszorbens assay (ELISA)]. 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. A legújabb európai diagnosztikai irányelv is javasolja a funkcionális autoantitestek kimutatását, melynek gold standard módszere a bazofil hisztamin felszabadulási teszt (BHRA). 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. A BHRA mellett a bazofil CD63 expressziós eljárás alkalmazását is megerősítő funkcionális módszerként javasolja a szakirodalom az AIU diagnosztikájában. Ez a módszer alternatívaként szolgálhat a hisztamin felszabadulást mérő assay-k mellett azon laboratóriumok számára, ahol az áramlási citometria módszere rendelkezésre áll. A megerősítő eljárásról 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.

1.2.3 Az AIU terápiája

Az AIU terápiája megegyezik a CSU terápiájával, viszont az AIU kevésbé reagál jól a standard kezelésekre.

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 dózisú AH, akkor omalizumab indítását kell megfontolni. 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. Amennyiben az omalizumab standard dózisa (300 mg 4 hetente) nem hatásos, hazánkban különhatósági engedélyeztetés után, a dózis emelhető, valamint a 2 beadás között eltelt idő csökkenthető a 2 hetente adott 600 mg-os dóziséig. Ha 6 hónap alatt ez sem hoz javulást a 2. generációs AH-t ciklosporinnal kell kiegészíteni, melynek dózisa max. 5 mg testsúly kg-onként. Ritkábban, a terápiarezisztens esetekben rövid ideig adható kortikoszteroid, valamint egyedi esetekben sulfasalazin, methotrexate, interferon, plazmaferezis, fényterápia, intravénás immunglobulin megpróbálható, de ezek használatáról csak esettanulmányok állnak rendelkezésre a szakirodalomban.

1.3 Atópiás dermatitis (AD)

1.3.1 Az AD epidemiológiája és pathogenezeise

Az AD egy gyakori, krónikus gyulladáshoz vezető bőrbetegség, melynek prevalenciája igen magas, gyermekek körében 15-20%, felnőttek körében a 10%-ot is elérheti. Az AD bármely életkorban kialakulhat, de jellemzően 3-6 hónapos korban jelenik meg. A betegség gyakran 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. Ismert, hogy az AD más atópiás betegségekkel társulhat, mint ételallergiák, allergiás rhinitis (AR), asztma, 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. Nem csak atópiás betegségekkel társulhat az AD, de pszichiátriai (depresszió, szorongás, akár öngyilkossági gondolatok), autoimmun és más immunológiai betegségekkel (vitiligo, krónikus urticaria, cöliákia, gyulladáshoz vezető bélbetegségek, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus), fertőző betegségekkel (herpesz, bárányhimlő, közönséges szemölcs, uszodai szemölcs), kontakt dermatitisszel, valamint egyes vizsgálatok szerint kardiovaszkuláris, daganatos megbetegedésekkel (laphámrák), és csontritkulással is.

Az AD multifaktoriális eredetű betegség, genetikai, környezeti faktorok mellett immunológiai tényezők is szerepet játszanak a kialakulásában. A bőrbarrierkárosodása, valamint az emellett kialakuló döntően Th2/Th22 típusú gyulladáshoz vezető folyamatok a legfőbb szerepet az AD pathogenezisében. A barrierkárosodást genetikai, környezeti hatások, valamint maga a gyulladáshoz vezető folyamat is okozhatja. Bőrünk barrierének egyik legfontosabb strukturális összetevője a filaggrin (FLG) molekula, melynek genetikai funkcióvesztő mutációi (R501X, 2282del4), valamint szerzett hiánya (Th2 típusú gyulladáshoz vezető folyamatok gátló hatása) is a barrier nagymértékű

romlásával jár. Az AD betegek 14-56%-ánál mutathatóak ki az előbbi génmutációk. Természetesen a barrier más alkotóelemeinek (pl. lorikrin, involukrin) genetikai vagy szerzett károsodása is kialakulhat AD-ben. A lipid mátrix szerzett (detergensok, szappanok), vagy genetikai [szerin proteáz inhibitor Kazal-típus 5 (SPINK5) mutáció] vagy a tight junction-ök szerzett (Th17 típusú gyulladás) vagy genetikai (claudin 1-2 mutációi) károsodásai is a barrier csökkent működését okozhatják.

A veleszületett és szerzett immunitás működése is megváltozik AD betegek bőrén. A veleszületett immunitás elemei közül a keratinociták által termelt egyik citokin, a thymic stromal lymphopoietin (TSLP) szerepe kiemelkedő a Th2 típusú gyulladás elindításában. A TSLP, egy IL-7-szerű citokin, melyet elsősorban a szervezetünk barrier felépítő sejtjei termelnek, vagyis a bőr, tüdő, bél epitel sejtjei. 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 ölő 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. A keratinociták által termelt IL-25 és IL-33 a kettes típusú innate limfoid sejteket képesek aktiválni, melyek tovább erősítik a Th2 típusú gyulladást. 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, és patogén kórokozók, mint a *Staphylococcus aureus* kolonizálni tudják a bőr felszínét, amik tovább károsítják a bőr barrierét. 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. 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. 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. AD-ben a szerzett immunitás a Th2/Th22 immunválasz irányába tolódik el, kisebb mértékben azonban megtalálhatóak a Th1 és Th17 sejtek és általuk termelt citokinjeik is. Ez az immunprofil a betegség akut és krónikus fázisára is jellemző. A Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31)

és a Th22 (IL-22) citokinek barrierkárosodást okoznak azzal, hogy csökkentik a FLG-nak, a tight junction-k szoros kapcsolatok alkotójának, a claudinnak a termelődését, gátolják a keratinociták terminális differenciációját, valamint elősegítik a *S. aureus* kolonizációját is a gátolt AMP-k termelődésén keresztül. Emellett az IL-31 citokinnek jelentős szerepe van a viszketés kialakulásában AD betegekben. 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. A regulatórikus T sejtek (Treg) egy alcsoportja, a CD4⁺CD25^{bright}FOXP3⁺ Treg sejtek száma emelkedett AD-ben. Ezen sejtek részt vesznek az allergénspecifikus immunfolyamatok szabályozásában, de a Treg-ek immunszabályozó szerepe csökken *S. aureus* által termelt enterotoxin B jelenlétében.

A bőr mikrobiomja is változik AD-ben. A mikrobiota összetételét befolyásolhatja a *FLG* mutáció jelenléte, környezeti hatások, mint a detergensek, szappanok használata, topikális kortikoszteroidok (TCS), antibiotikumok felvitele a bőrfelszínre. Ezen behatások csökkentik a mikrobiota diverzitását és patogén fajokat, mint a *S. aureus* veszik át a helyüket, és AD-ben a károsodott barrier és a megváltozott immunválasz következtében ezek képesek elszaporodni.

1.3.2 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 kritériumok módosított formáját alkalmazzák a klinikusok a legszélesebb körben. Eszerint az AD diagnózisához mindenképpen szükséges a viszketés, valamint az AD-re jellemző ekcémás bőrtünetek jelenléte. Fontos jellemzők a korai kezdet, az atópia jelenléte, valamint a száraz bőr. Társuló jellemzők lehetnek a faciális palor, fehér dermografizmus, keratosis pilaris, palmaris hyperlinearitás, ichtyosis, szem és szemkörnyéki tünetek, lichenifikáció, excoriatio, perifollicularis akcentuálódás. Nincs olyan laboratóriumi vagy *in vivo* teszt, mely szükségszerűen elengedhetetlen volna az AD diagnózisának felállításához. Az AD diagnózisa a klinikai kép alapján történhet. Azonban társuló allergiák esetén megerősítő tesztek (prick teszt (SPT), atopy patch teszt (APT), epicutan teszt, össz IgE és specifikus IgE mérés) végezhetőek. Ezen kívül AD-ben megjelenhet az emelkedett laktát dehidrogenáz (LDH) szint, valamint eosinophilia is a vérképben, melyek segíthetnek a klinikusnak, de 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. Ezen kívül az eredeti SCORAD szubjektív elemeket is tartalmaz, mint az ekcéma okozta alvászavar, vagy a viszketés, melyek mértékét egy 0-10-es vizuális analóg skálán értékelheti a beteg. Az EASI esetében minden testrégióban külön-külön értékeli az erythema, beszűrtség, 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.

1.3.3 Az AD terápiája

Az AD bázisterápiájának része az emolliens kezelés, melyet minden betegnek a betegség súlyosságától függetlenül használnia kell, vagyis ez a barrierhelyreállító terápia. Enyhe betegség esetén gyengébb hatású TCS készítmények vagy lokális kalcineurin gátló készítmények használatosak, míg közepesen súlyos betegségben potens TCS javasolt inkább. A közepesen súlyos - 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 hatékonysága és jó mellékhatás profilja miatt széles körben használható súlyos AD-ben.

1.4 Allergén specifikus immunterápia (AIT)

Jelenleg az AIT az egyetlen kuratív terápia a háttérben I-es hiperszenzitivitási reakciót mutató allergiás kórképekben (pl. szénanátha). Az AIT során egy adott allergén [pollen, házipor atka (HDM), méh/darázs mérge, gyógyszer] fokozatosan növekvő dózist 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. Az allergén bejuttatása történhet subcutan injekciók formájában vagy sublingualisan (SLIT), gyógyszerek

esetében intravénásan vagy orálisan is. Ételallergiák közül a mogyoró, tojás és tej esetében elérhető AIT, a többi étel allergénkivonatai még klinikai vizsgálatok alatt állnak. Az AIT rövid- és hosszútávon is befolyásolni képes az immunológiai választ bizonyos atópiás betegségekben. 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. 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 (izotípusváltás), 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.

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 allergiás asztmája (AA) 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 szerkezeti felépítésének nagyfokú heterogenitása miatt. Arra azonban nincs irodalmi adat, hogy hogyan befolyásolja az AIT a bőr barrierfunkcióját az atópiás bőrben.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A CSU autoimmun formájának diagnosztikájában csak drága, nehezen kivitelezhető laborvizsgálatok (CD63 assay, BHRA) léteznek, melyek csak bőrgyógyászati központokban elérhetőek, így 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 kombinált teszt létrehozása, melynek specificitása és szenzitivitása megegyezik vagy közel azonos a gold standard CD63 assay-vel.

AD-ben a betegség diagnózisához nem feltétlenül szükségesek tesztek, viszont a terápia hatékonyságának követése egyszerű diagnosztikai teszttel megkönnyítheti a klinikus számára a betegek menedzselését.

Így másik célunk az volt, hogy egyrészt a korábban nem ismert AIT hatását tanulmányozzuk HDM monoszennitizált AD betegek bőr barrier funkciójának változását. Másrészt kíváncsiak voltunk, hogyan változnak a vérben az immunológiai paraméterek, valamint az allergiás szenzitizáció, melyet APT-tel és prick teszttel követtünk *in vivo*. 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. Az irányelv alapján azon betegeket kizártuk a vizsgálatból, akik esetében autoinflammációs szindróma, urticaria vasculitis, krónikus indukálható urticaria, hereditær angioedema, vagy ACE-gátló indukált angioedema szerepelt az anamnézisben, és a betegek nem szedhettek antihisztaminerg hatású triciklikus antidepresszánt. Az AH szedést a betegek a vizsgálat előtt 4 nappal, szisztémás kortikoszteroidot vagy immunszuppresszív ágenszt legalább 2 hónappal abbahagyták. Minden betegről szérumszám 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. Ezt a kutatást is 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 a gyártói utasítások szerint.

3.1.3 Bazofil CD63 assay

Atópiás donoroktól nyert etilén-diamin-tetraecetsavval (EDTA) antikoagulált teljes vért 6%-os MacroDEX segítségével 45 percen keresztül 37°C-on szedimentáltuk. A kivont fehérvérsejt frakciót kétszer mostuk hideg hydroxi-etil-piperazin-etánszulfonsav (HEPES)-EDTA pufferrel és reszuszpendáltuk 10⁷ mL⁻¹ Ca- és Mg-ion tartalmú HEPES pufferba. A sejteket ezután CSU szérumszámokkal inkubáltuk 30 percen keresztül 37°C-on. A reakciót a kémcsövek jeges hűtésével állítottuk le. A sejteket ezután kecske antihuman IgE-FITC (fluorescein-izotiocianát) 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 erythrolysis Coulter Immunoprep lizáló oldattal végeztük. A sejteket mostuk és az IgE és CD63 kettősen pozitív bazofil sejteket Becton Dickinson FACS Calibur áramlási citométerrel mértük.

A méréskor kikapuztuk a csak anti-IgE-FITC-cel festődött sejteket. Az IgE-FITC és CD63-PE kettősen pozitív sejteket határoztuk meg a megfelelő izotípus kontroll alkalmazásával. Mintánként legalább 500-1000 bazofilt mértünk az áramlási citométerrel. Pozitívnak akkor tekintettük az eredményt, ha a 20 negatív egészséges kontroll szérum által indukált CD63+ sejtszám 95 percentilisénel magasabb volt a kapott érték. (A különböző donor cut off értéke: atópiás donorok esetében 5,1%, nem atópiás donorok esetében 2,2%)

3.1.4 ASST

A betegek szérumát centrifugálással (500g, 15 percen át) szeparáltuk szobahőmérsékleten. 0,05ml 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 (0,1ml) használtunk, míg pozitív kontroll hisztamin oldat volt (10µg/ml). Minden szúrás 4-5 cm távolságra végeztünk. Pozitív reakciónak tekintettük, ha a szérum indukált csalánkiütés átmérője legalább 1,5mm-rel nagyobb volt a negatív kontrollnál 30 perces várakozást követően.

3.1.5 Kérdőív

Minden beteg kérdőívet töltött ki. 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 UAS7, mely ma az általánosan elfogadott teszt, még nem terjedt el széleskörben. A Breneman score számolása esetén egy 4 pontos skálával meg kell határozni 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 viszketést mértékét vizuális analóg skálán kellett a betegeknek jelölni. A végső pontszám a pontok összeadásából adódott, 10 pont felett súlyos betegséget állapítottunk meg.

3.1.6 Statisztika

Annak eldöntésére, hogy mely tulajdonságok különbözőek szignifikánsan az AIU betegek esetében a nem AIU betegekkel összehasonlítva Fisher-féle exakt tesztet végeztünk, míg az életkor különbségek összehasonlítását Mann-Whitney nonparametrikus U teszttel ($p < 0,05$). Bináris logisztikus regresszió segítségével meghatároztuk azokat a jellemzőket, melyek önmagukban növelik az AIU lehetőségét, majd kombinációkat alkottunk az ASST-vel belőlük, hogy meghatározzuk, mely kombináció növeli a 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 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programmal 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 került a vizsgálatba (átlag SCORAD: 30,1; SD: 16-50). A HDM szenzitizáció jelenlétét szérumban vizsgált allergén specifikus IgE szint meghatározásával, valamint SPT és APT elvégzésével igazoltuk.

A betegektől vért vettünk teljes vérkép és LDH szint meghatározásához. 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 bőr- vagy szisztémás betegségük nem volt. Minden beteg ugyanazt a hidratálót és antihisztamint 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 elvégezhetősége miatt, valamint az antihisztamin használatot 4 nappal megelőzően kellett felfüggeszteniük az in vivo bőr tesztek kivitelezése miatt. A betegeket véletlenszerűen kontroll csoportba (csak helyi kezelést használhattak) és AIT csoportba osztottuk. Az AIT csoportba 8 beteg került (átlag életkoruk $19,9 \pm 9,44$ év), ők a helyi kezelés mellett adjuváns immunterápiában is részesültek 6 hónapon keresztül. A betegek HDM specifikus szublingvális immunterápia készítményt kaptak. A fenntartó dózis a gyártói utasítás szerint napi 0,4ml volt, mely 120 IR-nek felel meg. A kontroll csoportba 6 beteg tartozott (átlag életkoruk $17,8 \pm 7,17$ év), akik csak a fentebb említett helyi kezelésben részesültek 6 hónapon keresztül. 6 hónap alatt mindkét csoportból egy-egy beteg

kilépett a vizsgálatból, valamint az AIT csoportban egy betegnek 6 hónap után csak vérvételi eredménye volt, mert a kiterjedt bőrtünetei miatt bőrtesztet nem tudtunk végezni.

Minden 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)].

3.2.2 Klinikai paraméterek

Minden beteg esetében a vizsgálat kezdetekor és 6 hónappal később meghatároztuk a SCORAD és objektív SCORAD értékeket. 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) és a Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire-t (RQLQ).

3.2.3 TEWL mérése

A transepidermális vízvesztést (TEWL) a Tewameter TM300 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, vakvizsgáló végezte standardizált laboratóriumi körülmények között (22-25 °C-os hőmérsékleten és 40-60%-os páratartalom mellett). 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 ($\text{g/m}^2\text{h}$).

3.2.4 A DC-k izolálása és identifikálása

A vizsgálat kezdetén és 6 hónappal később minden betegtől heparinizált vérmintát gyűjtöttünk. A betegek vérmintájából perifériás mononukleáris sejteket (PBMC) izoláltunk Ficoll Plaque Plus gradiens centrifugálással. A PBMC-ből CD1c+ myeloid DC-eket izoláltunk CD1c+ (BDCA1+ (Blood Dendritic Cell Antigen)) Dendritikus Sejt Izoláló Kit használatával a gyártó utasításai szerint. Az elválasztott és megszámlált DC-eket ezt követően szuszpendáltuk és negyedeltük FACS (fluoreszcencia-aktivált sejtválogatás) bufferben (1%-os borjú szérum albumint tartalmazó foszfát-buffer sóoldat). A CD1c+/CD11c+ sejtek identifikálásához CD1c-APC (Allophycocyanin) és CD11c-FITC (Fluorescein isothiocyanate) festést használtunk. 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 szereztük be. A CD1c, CD11c, Fc ϵ RI, CD206, CD83, és CD86 markereket 30 percig 4 °C-on együtt inkubáltuk sötét szobában. Ezt követően a sejteket FACS bufferrel mostuk és intracelluláris fixáló bufferrel fixáltuk szobahőmérsékleten 20 percen át sötétben. Fixálást követően a sejteket újból FACS bufferrel mostuk, és az áramlási citometria elvégzéséig ebben tartottuk. Áramlási citometria segítségével mértük a sejtfelszíni markerek kifejeződését.

3.2.5 A Treg sejtek identifikálása

Heparinizált perifériás vérből PBMC-eket izoláltunk Ficoll gradiens segítségével. Intracelluláris FOXP3 festését a gyártói utasítások szerint végeztük. Vagyis a sejtek izolálását követően háromszor mostuk PBS-ben, majd CD4-FITC, CD25-PC5, és CD127-APC sejtfelszíni antigénekkkel festettük, majd fixáló/permeabilizáló buffer oldatban inkubáltuk. FOXP3-PE antitesttel PE történt inkubálást követően a sejteket mostuk, majd a reszuszpendálást követően áramlási citometriával méréseket végeztünk. A limfocitákat az elülső és oldalsó fénytörő paramétereik alapján kapuztuk, így 40 ezer sejtet gyűjtöttünk. Az adatokat a CellQuest szoftver segítségével elemeztük.

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

Limfocitákat PMA-val (phorbol 12-myristoyl 13 acetát) 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 sejtfelszíni CD4-et Quantum vörössel konjugált monoklonális antitestekkel festettük. Erythrocytolysis követően a limfociták sejtmembránja átteresztővé vált, ezáltal az intracelluláris citokineket meg tudtuk festeni 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 TSLP és IgE kimutatása

A betegek szérumában ELISA-val a TSLP szint meghatározása történt humán TSLP Quantikine Immunoassay segítségével. A HDM specifikus IgE mennyiségét szintén ELISA kit segítségével határoztuk meg a gyártói utasítások alapján.

3.2.8 Bőrtesztek

HDM szenzitizáció igazolására SPT-t és APT-t végeztünk a gyártói utasítások szerint a vizsgálat kezdetekor és 6 hónappal később. Az SPT kivitelezésekor HDM allergén kivonatot cseppentettünk a betegek tünetmentes alkarjának hajlító felszínére, melyet követően a csepp területén a bőrt felszínesen megkarcoltuk. Hisztamin és fiziológias 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 és a tesztelt területen legalább 3mm átmérőjű urtica jelent meg. Az APT-t a betegek szintén tünetmentes hátának alsó területére helyeztük fel. Az allergént 48 órára finn kamrában a betegek bőrére helyeztük. A kiértékelést (pozitív a teszt, ha erithema mellett beszűrtség is észlelhető) a beteg beleegyezésével tesztből vett biopszia követte a teszt felhelyezését követően 48 órával.

3.2.9 Immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok

Helyi érzéstelenítésben 4mm-es punch biopsziát vettünk a betegek pozitív APT-jéből (n=8) a vizsgálat kezdetekor 48 órás okklúziót követően. 6 hónappal a SLIT-át követően biopsziát vettünk a negatív APT-ekből is (n=5). Sajnos a legtöbb beteg nem egyezett bele a kétszeri mintavételbe. Kontrollként lézionális AD (n=6), non-lézionális AD (n=6), és egészséges száraz bőr (n=6) mintákat gyűjtöttünk független önkéntesektől. A mintákban az AD-ben releváns immunsejteket és mediátorokat elemeztük.

Paraffinba ágyazott biopsziás metszeteket először deparaffináltuk. Az epitóp feltárást hőindukálással végeztük. A metszeteket a következő antitestekkel festettük meg: FLG, TSLP, IFN- γ , CD4, IL-13, IL-10, IL-22, CD11C, CD83, CCL17, IgE, FOXP3, és IL-17. 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 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 500 μ m x 500 μ m területen) végezte a sejtszámolást. 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 szkennel segítségével digitalizáltuk. Az immunfestéseket a Panoramic Viewer 1.15.2 szoftver 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 epidermisének a 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 vetettük 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.

4. EREDMÉNYEK

4.1 AIU eredmények

4.1.1 Klinikai és laboratóriumi paraméterek különbségei CD63⁺ AIU és CD63⁻ nem AIU betegekben

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

A következő lépésként minden beteg esetében (AIU és nem AIU betegekénél is) végeztünk ASST-t, meghatároztuk a Breneman-score-t, laboratóriumi tesztekét végeztünk és összegyűjtöttük az anamnesztikus és klinikai adatokat a betegekről.

Szignifikánsan gyakoribb jellemzők voltak az AIU betegek esetében az ASST pozitívítás (87,9% AIU vs. 22,7% nem AIU betegek), éjszakai tünetek jelenléte (81,8% AIU vs. 45,5% nem AIU), angioedema jelenléte (81,8% AIU vs. 27,3% nem AIU) heti több, mint 5 napon tünetesség (97% AIU, 40,9% nem AIU), és a pajzsmirigy ellenes autoantitestek jelenléte (63,6% AIU vs. 9,1% nem AIU).

A következő paraméterek nem voltak szignifikánsak, habár gyakrabban fordultak elő az AIU csoportban: 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), magasabb dózisú antihisztamin terápia szükségessége (72,7% AIU vs. 54,5% nem AIU).

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).

Mivel a vitiligo és a más terápia használata (ciklosporin, plazmaferézis, intravénás immunglobulin) csak az AIU csoport betegeinél fordult elő, így p értéket nem lehetett kalkulálni.

4.1.2 Az AIU diagnózisához szükséges szignifikánsan gyakrabban előforduló paraméterek esély hányadosa, specificitása, szenzitivitása

Bináris logisztikus regresszió módszerét használtuk az egyes paraméterek esély hányadosának (OR) meghatározásához, hogy eldöntsük melyek növelik az AIU esélyét. Az ASST pozitívítás OR-ja 24,65 (5.81-104.53 az 95% konfidencia intervallummal). Minden szignifikánsan gyakrabban előforduló paraméter (ASST pozitívítás, éjszakai tünetek jelenléte, angioedema,

heti több, mint 5 nap tünetesség és a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitivitás) szignifikánsan megnövelte az AIU esélyét.

Az ASST szenzitivitása 88%, specificitása 77% lett. A PPV 85,2%, NPV 81% lett. A többi szignifikánsan gyakoribb paraméter szenzitivitása, specificitása, PPV-je és NPV-je nem haladta meg az ASST értékeit.

4.1.3 ASST, klinikai és laboratóriumi paraméterek kombinált tesztjének a specificitása és szenzitivitása

Logisztikus regresszió módszerével az AIU betegek körében szignifikánsan gyakrabban előforduló paraméterek összes lehetséges kombinációjából kiválasztottuk, hogy mely kombináció rendelkezik a legmagasabb szenzitivitással és specificitással. Ezzel a módszerrel 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. Jól látható, hogy egyetlen paraméter kombinálása az ASST-vel nem emelte együttesen kellően a specificitást és szenzitivitást.

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.

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. Minden klinikai paraméter, kivéve a DLQI szignifikánsan javult az AIT csoportban 6 hónapot követően, míg a kontroll csoportban nem mutattak szignifikáns különbséget az értékek a megfigyelési időszak alatt.

A vizsgálat kezdetekor, a lézionális és non-lézionális bőrterületeken mért TEWL nem mutatott szignifikáns különbséget a 2 csoport között. A lézionális, non-lézionális bőrterületek TEWL-e ezzel szemben szignifikánsan különbözött mindkét csoportban a vizsgálat kezdetekor. 6 hónapot követően a kontroll csoportban nem változtak a barrier értékek, míg az AIT csoportban mind a non-lézionális, mind a lézionális bőr TEWL-e szignifikánsan javult.

4.2.2 Immun laborparaméterek eredményei

Perifériás vérből vizsgáltuk a DC prekursorok (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 vizsgálatkor 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. Kezdetkor nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a molekulák expressziójában. 6 hónappal később sem találtunk szignifikáns különbséget egyik marker esetében sem, 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 immun markerek (TSLP, totál IgE, LDH, eosinophil sejtszám) értékeiben a két csoport között a vizsgálat kezdetekor és 6 hónappal később.

4.2.3 Prick teszt és atopy patch teszt eredményei

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

4.2.4 FLG, DC, T sejt infiltráció vizsgálata IHC-val APT biopsziás mintákban

Pozitív (n=8) és negatív (n=5) APT biopsziás mintákat gyűjtöttünk, melyben az immun és barrier jellemzőket vizsgáltuk. Kontrollként lézionális és non-lézionális AD bőrmintákat, valamint egészséges betegektől származó bőrmintákat használtunk.

AIT előtt az allergén expozíciót követően a bőrben prominens DC beáramlás és kevert T sejt infiltráció volt észlelhető a pozitív APT mintákban. Az IFN- γ^+ , IL-13 $^+$, IL-22 $^+$, IL-17 $^+$, IL-10 $^+$, és FoxP3 $^+$ infiltráló T sejtek voltak jelen a pozitív APT mintákban. Összehasonlítva a többi csoport mintáival, leginkább a lézionális AD mintákhoz hasonlított az infiltráció.

A negatív APT mintákban a legszembetűnőbben a DC és CD4 $^+$ T sejtek infiltrációjának szignifikáns csökkenése mutatkozott. 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. 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. A FLG expresszió szignifikánsan növekedett a negatív APT mintákban a pozitív APT-ekhez hasonlítva, mutatva a barrier permeabilitásának javulását AIT-t követően. Az epidermalis TSLP szintek nem mutattak szignifikáns különbséget a pozitív és negatív APT mintákban.

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.

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 nem egyszerű, de a betegség definíciója sem, 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. Vizsgálataink idején az AIU olyan krónikus, nem indukálható csalánkiütésként volt definiálva, melyre az ASST pozitivitás és a BHRA vagy CD63 assay pozitivitás együttes fennállása volt jellemző. 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. Azonban a két csoport klinikailag nem különül el egymástól élesen, mert a betegek kb. felében mind az autoreaktív, mind az autoallergiás AIU-ra jellegzetes jellemzőik is lehetnek. 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 specifitásával és szenzitivitásával, megfelelő PPV és NPV értékekkel rendelkezik. 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 specifitása 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 tesztekkel választottunk, melyek a szakirodalom alapján biomarkerei lehetnek az AIU-nak és széles körben elérhetőek, illetve elvégzésük nem költséges. Kombinációkat hoztunk létre a paraméterekből az ASST érzékenységének és specifitásának növelése érdekében. A legjobb kombináció: ASST pozitivitás, >5 tünetes nap/hét, angioödéma előfordulása, éjszakai tünetek és a pajzsmirigy autoantitest pozitivitás volt. Ezzel a kombinációval az ASST érzékenysége 97%-ra, specifitása pedig 86%-ra nőtt. Ezek az értékek jól korreláltak a basophil CD63 teszt érzékenységeivel (95,5%) és specifitásával (90,5%). 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. 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 AIU-val ellentétben az AD diagnózisának felállítása a legtöbb esetben nem jelent nehézséget, hiszen a Hanifin és Rajka által kidolgozott kritériumok, azaz 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 vizsgálattal 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.

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. 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.

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 összecsengengett korábbi megfigyelésekkel, amelyek kimondták, hogy a SPT nem megfelelő az AIT hatékonyságának kimutatására.

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 AIU esetében olyan kombinált diagnosztikus tesztet dolgoztunk ki, melynek segítségével a sajátserum teszt szenzitivitása (70%) és specificitása (80%) is megemelkedett (97% szenzitivitás, 86% specificitás) és közel hasonló a ma gold standardként használható költséges in vitro tesztekével (basophil hisztamin felszabadulási assay, CD63 basophil assay), azonban nem igényel költséges eszközparkot, kisebb szakrendelőkben is elvégezhető. Meghatároztuk az AIU-ra jellemző anamnesztikus és laboratóriumi paramétereket, majd ezekből kombinációkat állítottunk össze. A végső kombinált teszt egy laboratóriumi vizsgálatból (anti-TPO szint) és anamnesztikus adatokból (éjszakai tünetek, több, mint 5 nap tünetesség, angioedema jelenléte) áll.

Bizonyos AD betegeknél szenzitizáció alakulhat ki különböző allergénekre, leggyakrabban a háziporatkára. A szenzitizálódás ronthatja a bőrtüneteiket. Az AIT oki kezelést jelent meglévő allergiában. Vizsgálatunkban háziporotka 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 bőrszopsziát 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. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Vizsgálataink során elsőként dolgoztunk ki egy olyan, az AIU diagnosztikáját támogató kombinált tesztet, amely megfelelően magas specificitást (86%) és szenzitivitást (97%) biztosít a kórkép azonosításához. A diagnosztikai panel három, rutinszerűen alkalmazható elemből áll: az ASST, a pajzsmirigy-ellenes autoantitestek meghatározásából, valamint meghatározott klinikai-anamnesztikus jellemzők értékeléséből (éjszakai urtica megjelenés, heti több mint öt napon fennálló tünetesség, angioedema jelenléte). Eredményeink azt jelzik, hogy a kombinált teszt alkalmas az AIU nagy pontosságú felismerésére és a klinikai döntéshozatal támogatására. Kutatásunkban elsőként vizsgáltuk az AIT bőrbarrier-funkcióra gyakorolt hatását. Az AIT mind a klinikai mutatók, mind a bőrbarrier integritását jelző paraméterek tekintetében szignifikáns javulást eredményezett. A kezeléssel összefüggő változásokat a betegeken elvégzett APT révén is nyomon tudtuk követni: valamennyi AIT-ben részesülő esetben az APT a terápia során negatívvá vált. A negatív APT-minták immunhisztokémiai analízise megerősítette, hogy a módszer érzékenyen tükrözi az AIT hatására bekövetkező barrierjavulást, valamint a bőrgyulladás mérséklődését.

Bár az AIT hatására a bőr gyulladással kapcsolatos aktivitása csökkent, a gyulladás egyik vizsgált esetben sem szűnt meg teljes mértékben. A kezelés utáni bőrmintázat inkább a tünetmentes AD betegek bőrére jellemző állapotot mutatta. E megfigyelés arra utal, hogy az AIT nem képes megszüntetni magát a betegséget, ami összhangban áll azzal, hogy az AD nem elsősorban allergiás eredetű kórkép. Ugyanakkor eredményeink igazolják, hogy az AIT — amennyiben egy azonosítható allergén provokálja a tüneteket — klinikailag és szövettanilag is igazolható mértékben képes javítani a bőrbarrier-funkciót és csökkenteni a cutan gyulladást.

8. 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 **Bőrklinika** valamennyi dolgozójának és **szerzőtársaimnak** a közreműködésüket és támogatásukat.

Nem utolsósorban szeretném megköszönni **családomnak** – édesanyámnak és édesapámnak, akik mindig hittek bennem és segítettek, hogy az lehessen, 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.

9. PUBLIKÁCIÓS LISTA



**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 gyulladáscsökkentő 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., Rúza, 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 alapjául 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.

