



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



Allergiás bőrbetegségek patomechanizmusa, diagnózisa és terápiája

Prof. Dr. Gyulai Rolland



www.dermall.hu

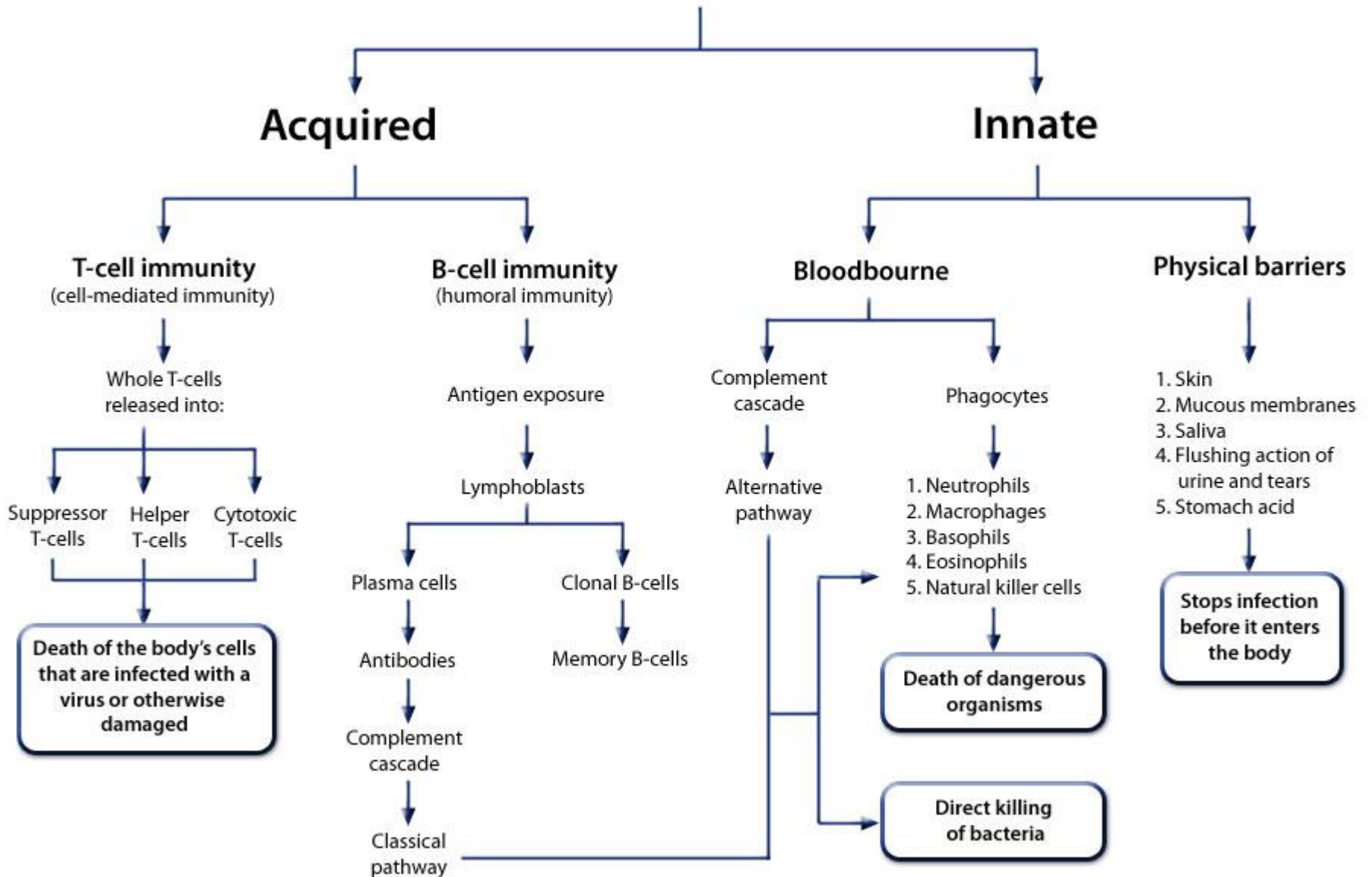
www.dermall.hu

www.dermall.hu

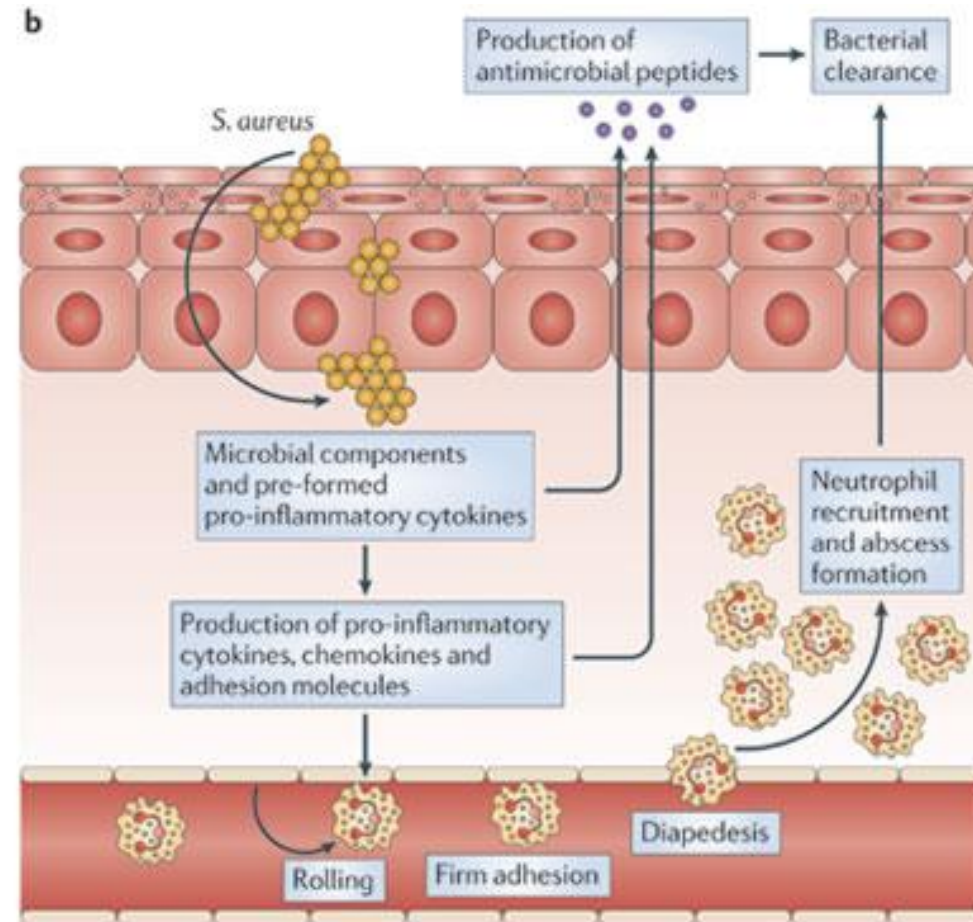
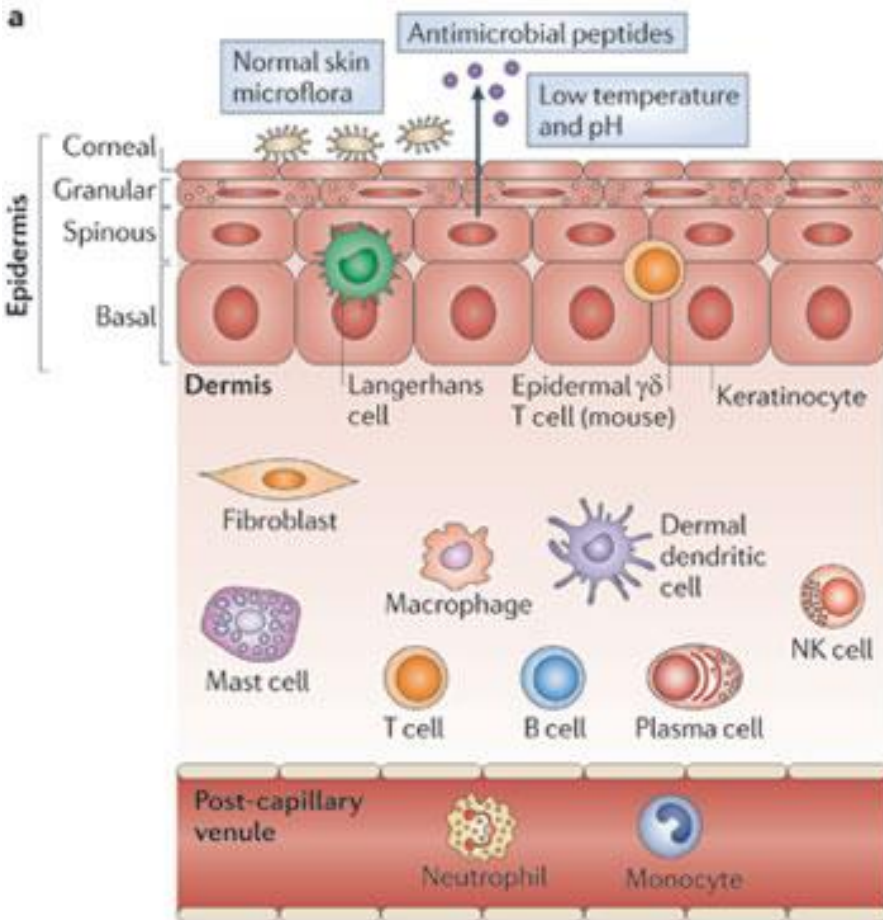
www.dermall.hu

www.dermall.hu

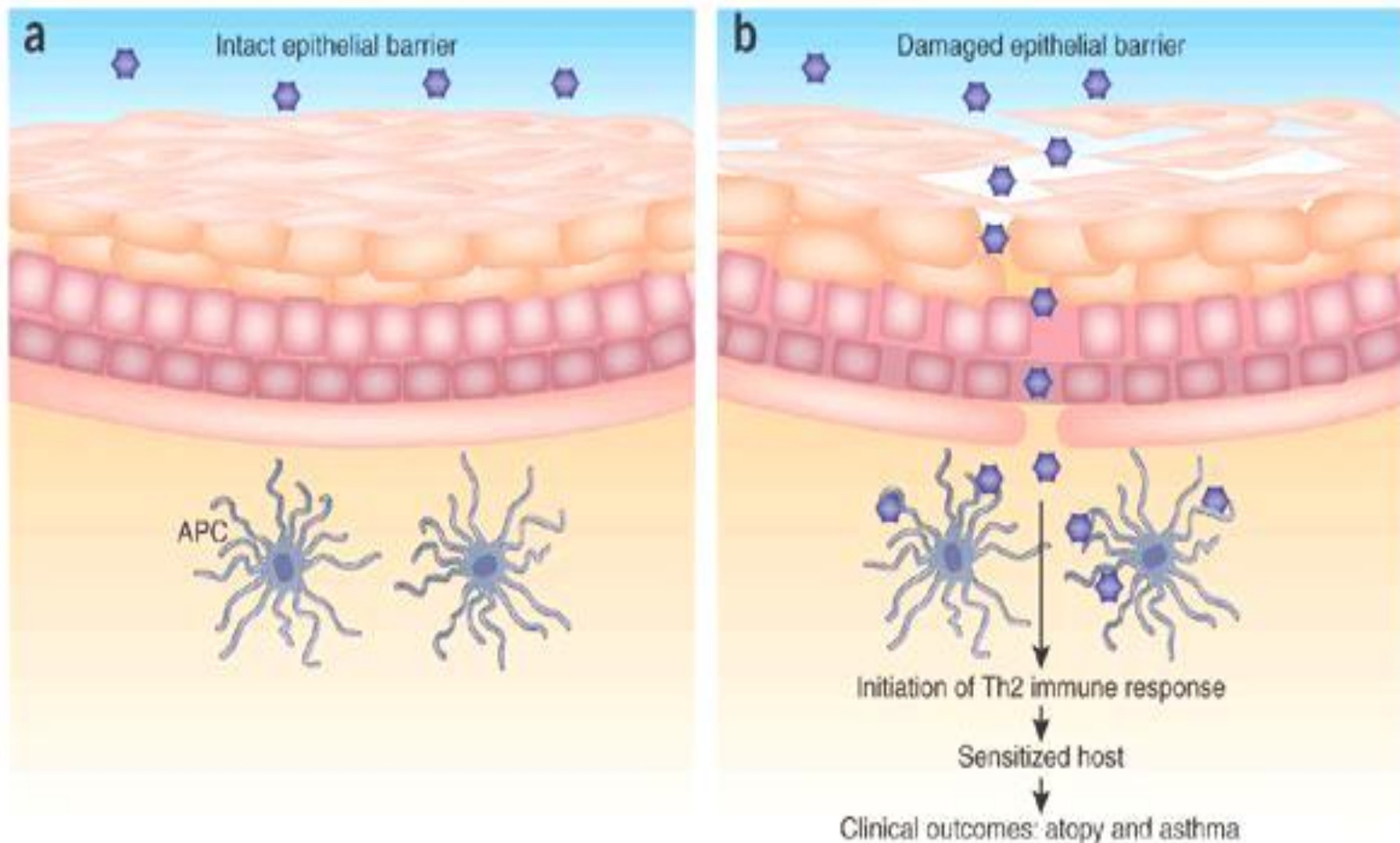
Immune system



A bőr veleszületett immunrendszere



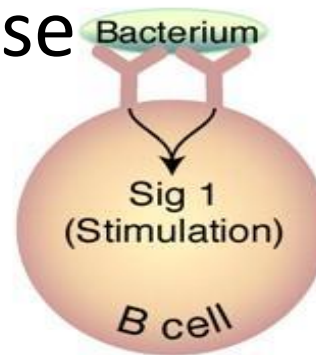
Epidermális barrier sérülés következménye AD-ben



A bőrbarrier funkciózavara miatt az allergének könnyen penetrálnak a bőrbe

Hogyan (és miért) alakul ki az immunreakció valami ellen?

- A nem saját felismerése



a) 1959, original SNS model said that lymphocytes are activated by recognition of foreign things.

Az adaptív immunválasz 2 fázisa

- Indukciós fázis – szenzitizáció
 - Antigén (Ag) felvétele az APC által
 - Ag feldolgozása az APC-ben
 - Az APC a nyirokcsomóba vándorol
 - Az Ag-t bemutatásra kerül a T/B sejteknek
- Effektor fázis – a betolakodó eltávolítása
 - Humorális immunitás
 - Sejtes immunitás

Allergiás reakciók



Allergia

Allergiás reakcióról akkor beszélünk, ha az immunrendszer a környezet egyébként veszélytelen anyagaira túlzott reakcióval válaszol.

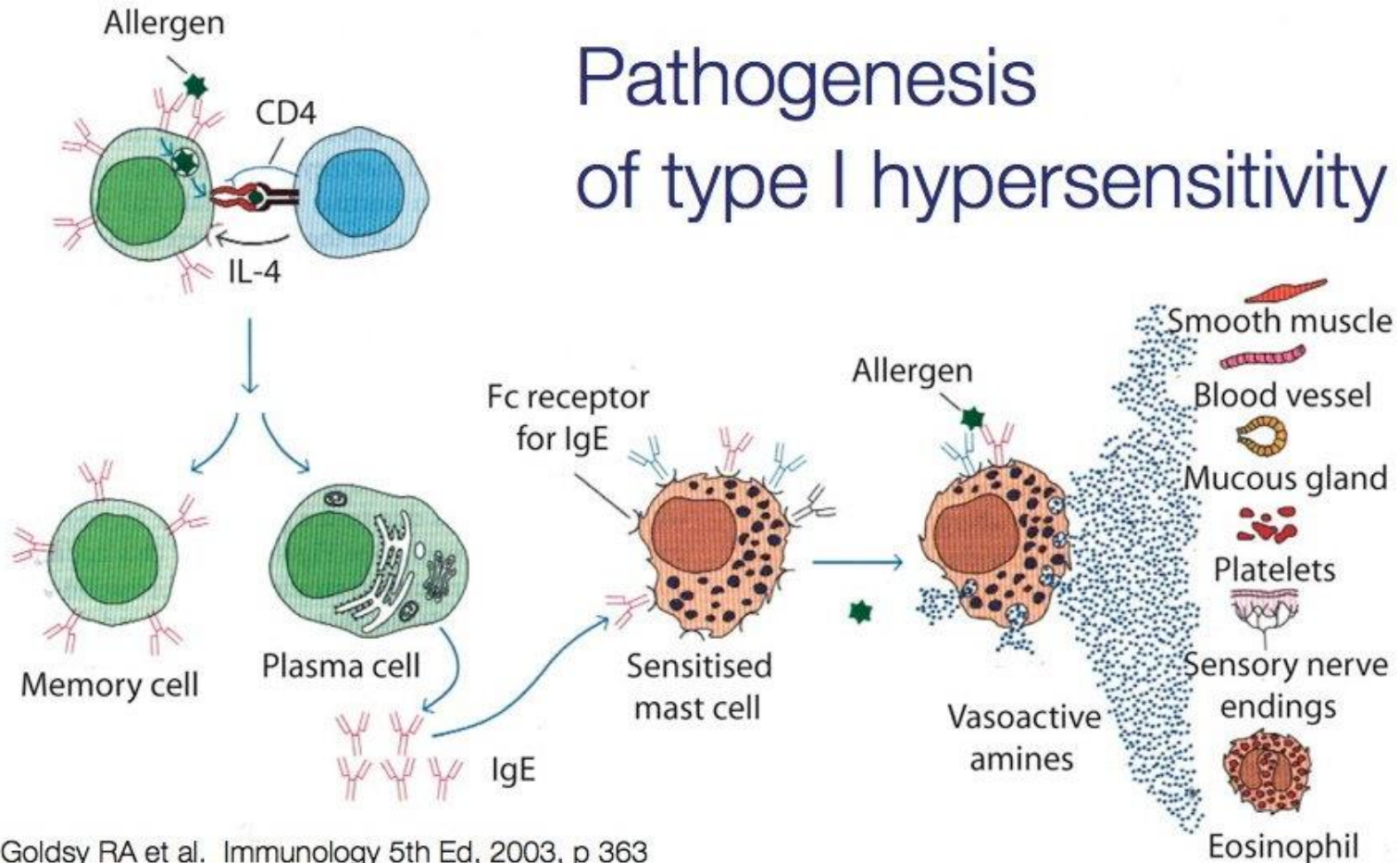
Coombs-Gell klasszifikáció*

- Coombs's and Gell classification: is it still valid? Toxicology 158:43-49, 2001
- I. anaphylaxia (IgE)
- II. antitest mediált cytotoxicitás
- III. immunkomplex mediált reakció
- IV. késői típusú túlérzékenység
 - IV.a γ IFN-monocyták
 - IV.b IL-5 eosinophilok
 - IV.c perforin/FasL cytotoxicitás
 - IV.d IL-8 PMN

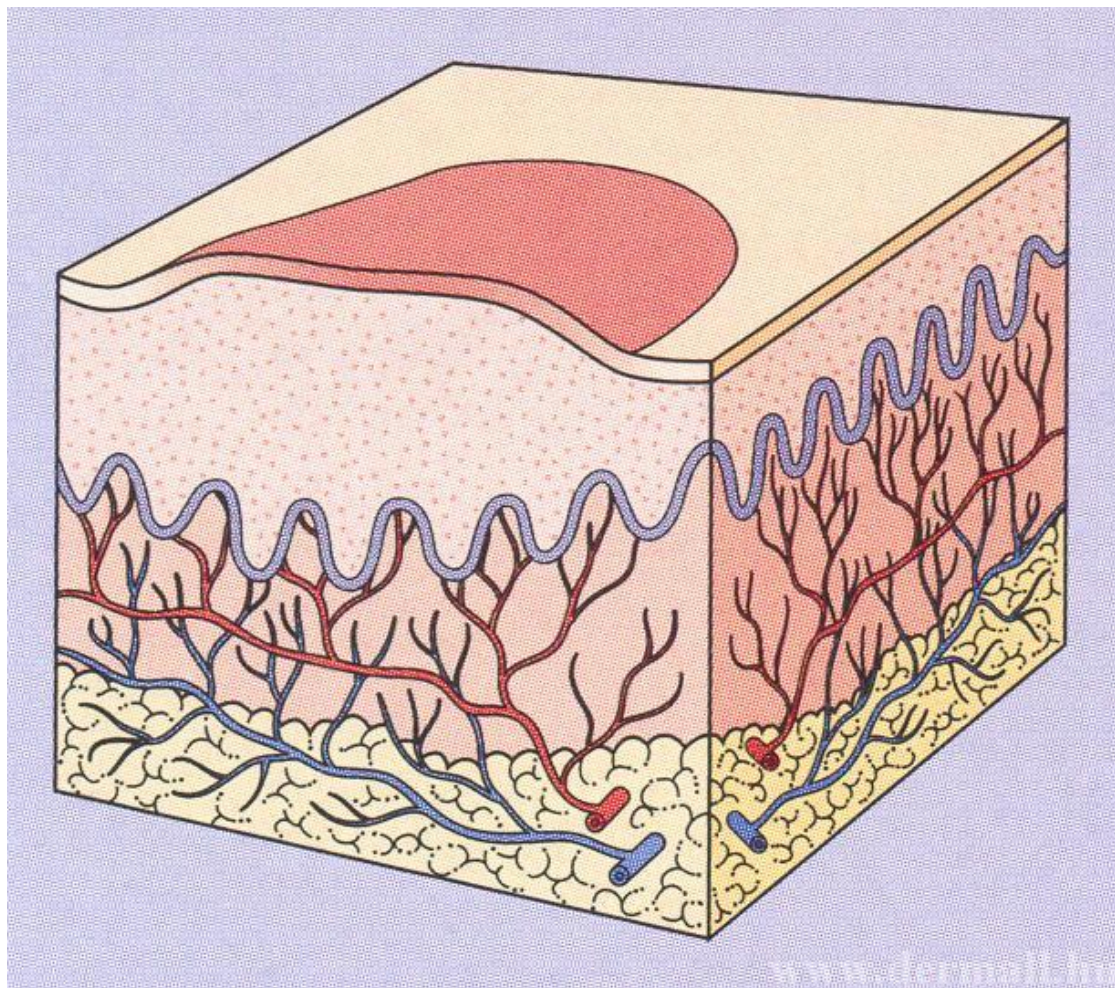
*Gell PGH, Coombs RRA, eds. Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Oxford, England: Blackwell; 1963.

I. Típusú reakció - anaphylaxia

Pathogenesis of type I hypersensitivity



Urtica / csalánfolt

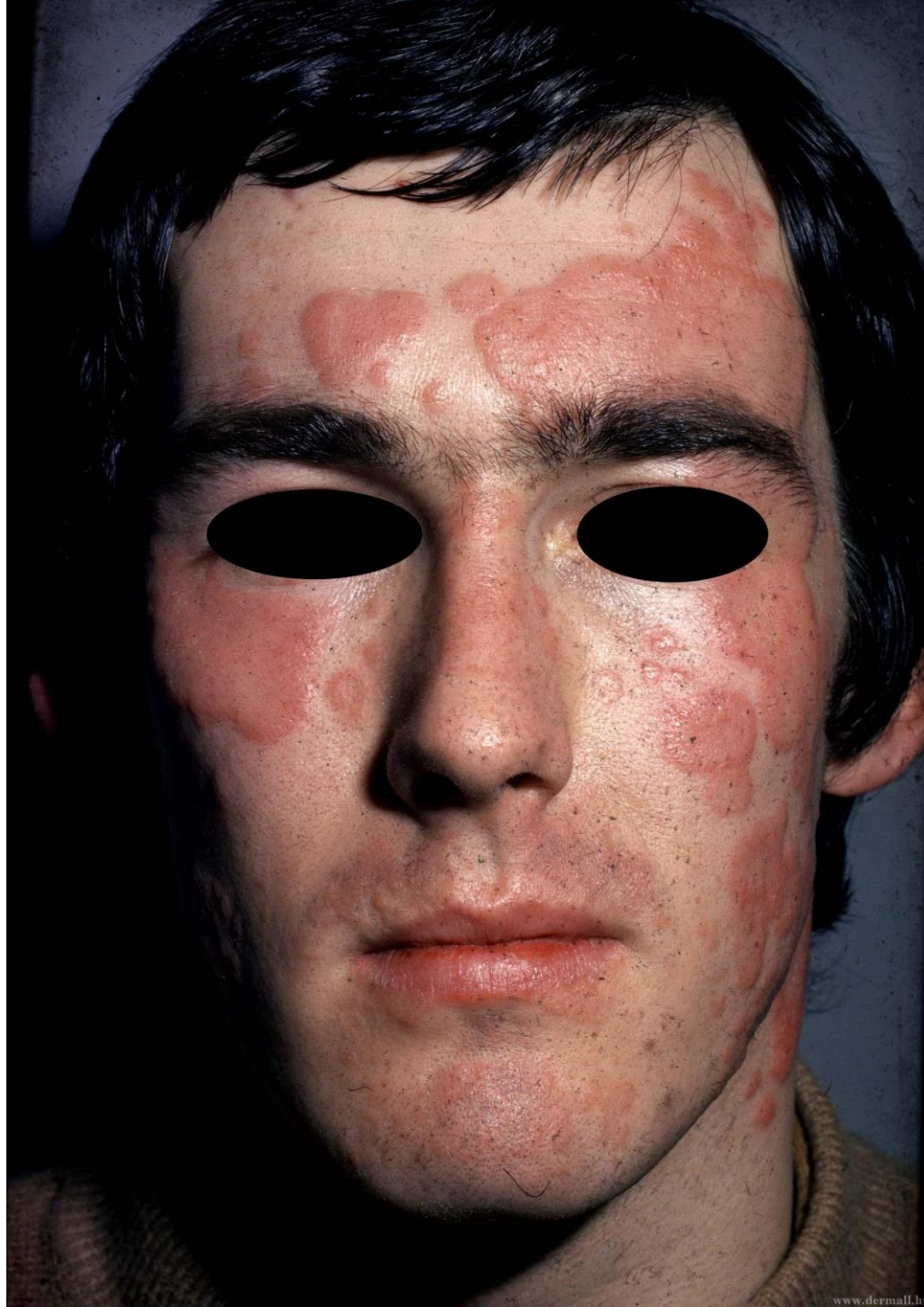


Definíciók

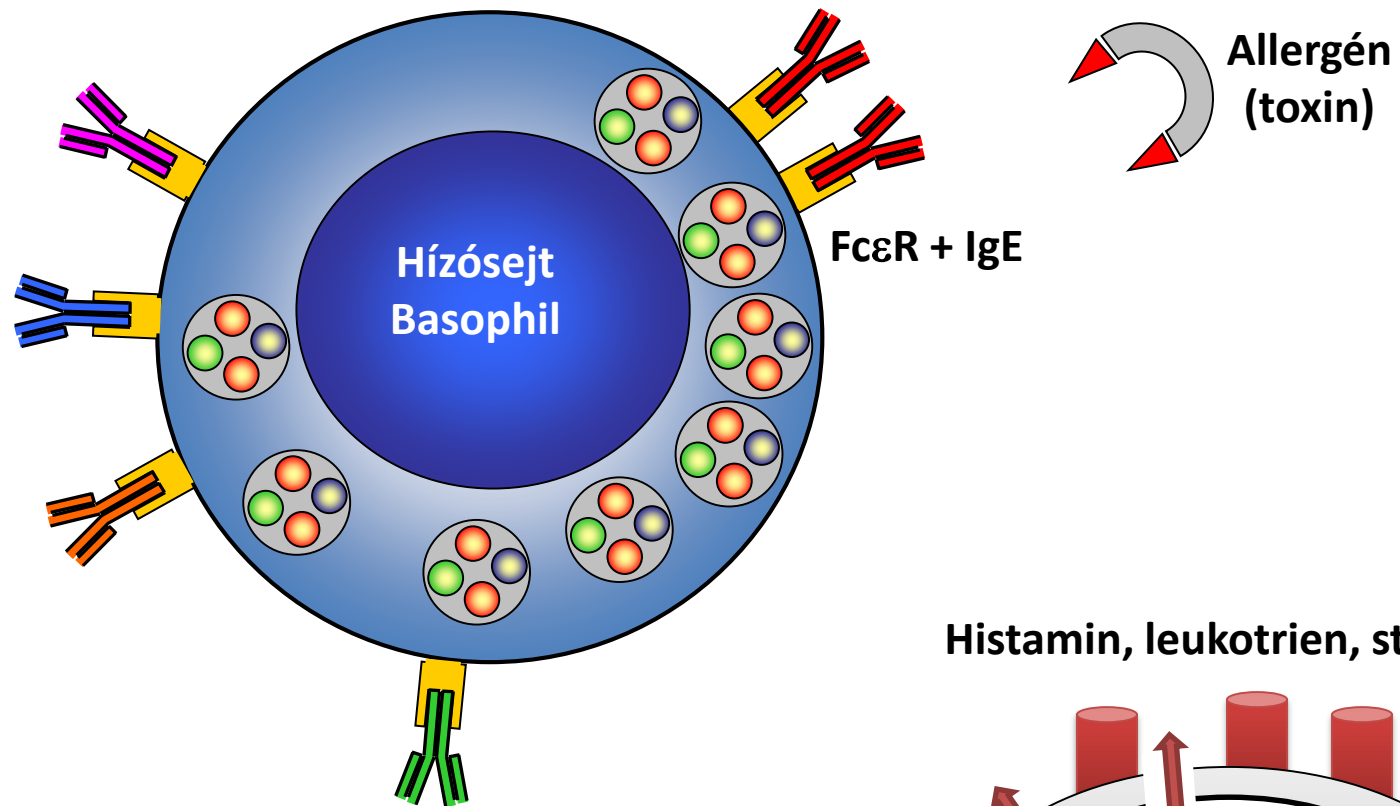
Urtica/csalángöb/csalánfolt = múló jellegű ödéma az irha felső részében

Angioödéma = múló jellegű ödéma a dermis mélyebb részén, subcutisban, mucosán, submucosán

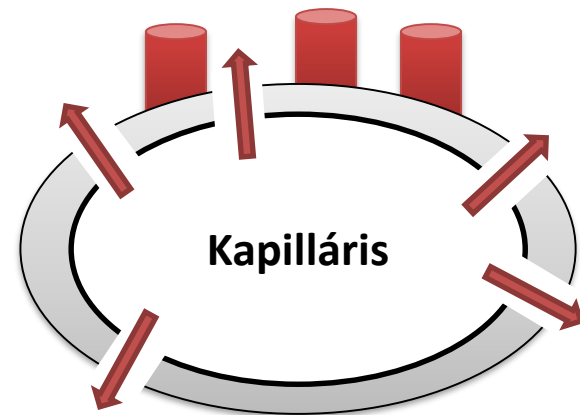
Urticaria = csalángöbök megjelenésével járó betegség



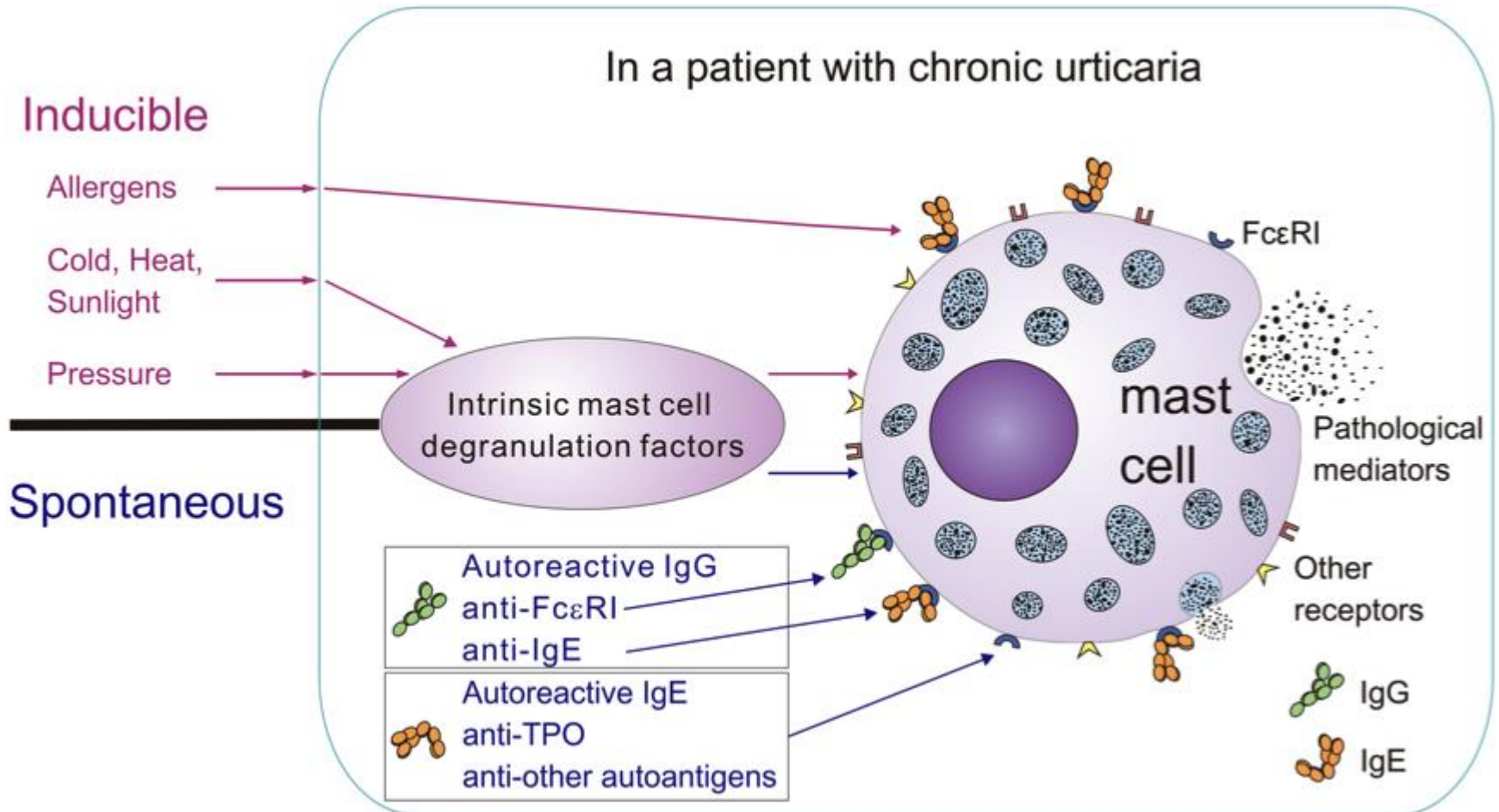




Histamin, leukotrien, stb



Mi okozhat hízósejt degranulációt?



Urtica kiváltására képes mediátorok

Hízósejtek: **hisztamin**

Prostaglandin D2

Leukotrien C és D

Platelet activating factor

Complement rendszer: **anaphylatoxinok, C3a, C4a, C5a**, hisztamin

Hageman faktor útvonal: **bradykinin**

Mononukleáris sejtek: hisztamin felszabadító faktorok, chemokinek

HISZTAMIN MEDIÁLT URTICARIA

INDUKÁLHATÓ

SPONTÁN

ALLERGIA

AUTOALLERGIA

Exogén antigén
(pl. méh venom)

Endogén antigén
(pl. TPO)

IgE exogén antigén ellen

IgE endogén antigén ellen

Mast cell
Basophil

Receptorok?

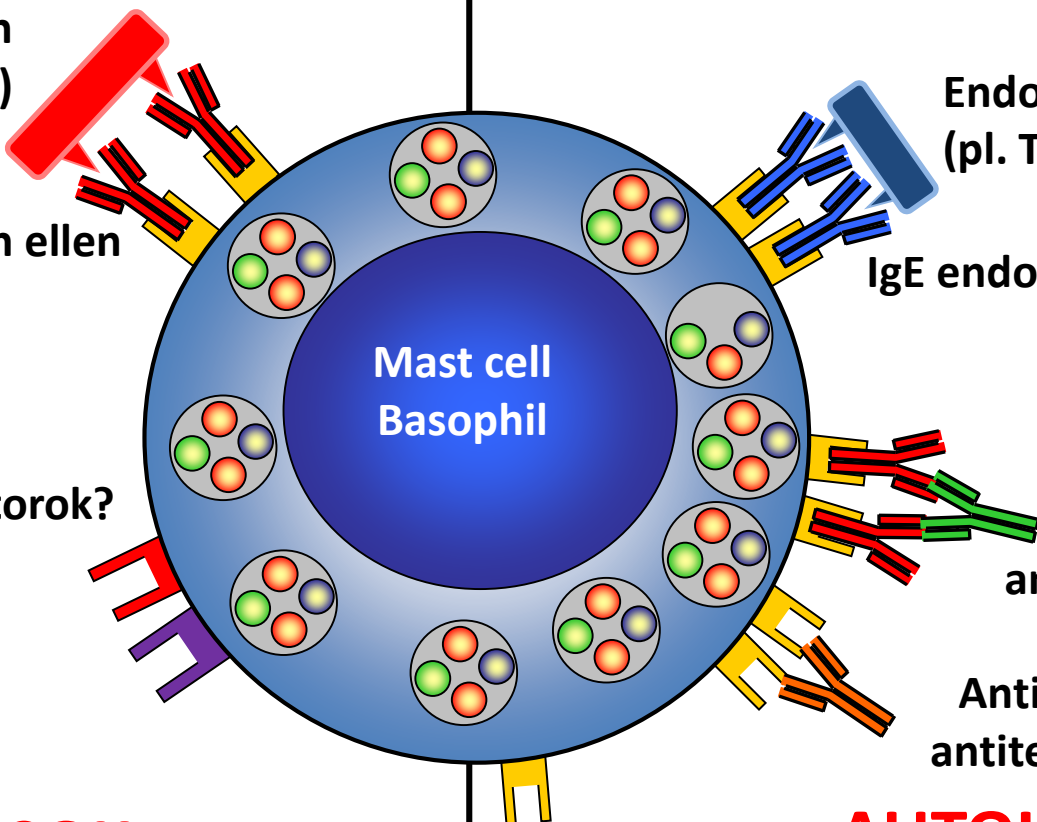
Anti-IgE
antitest (IgG)

Hideg
Meleg
Mechanikai stressz
Fény

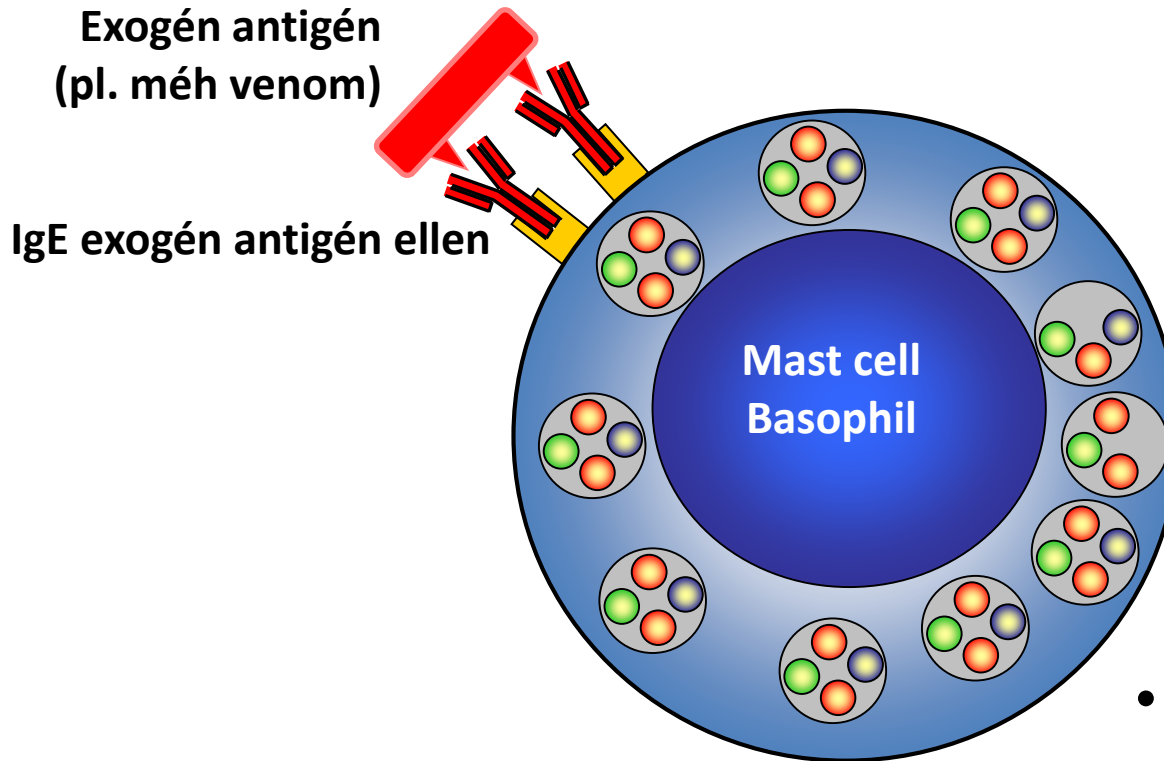
Anti- Fc_εRI
antitest (IgG)

FIZIKAI HATÁSOK

AUTOIMMUNITÁS

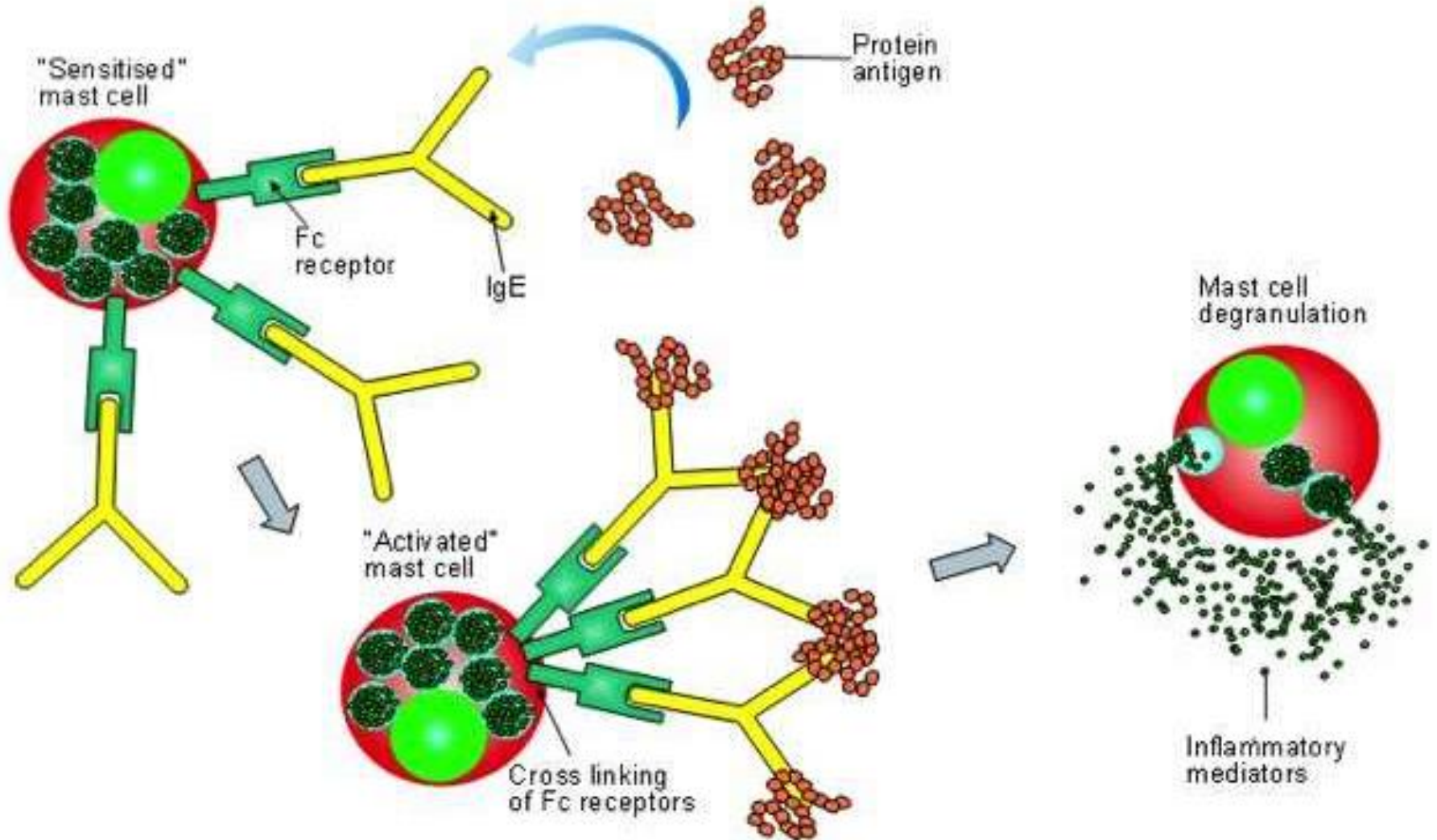


ALLERGIA



- Általában akut urticaria
- Sokszor egyértelmű a kiváltó allergén
- Életveszélyes lehet

Type I – IgE mediated hypersensitivity



IgE mediált allergiás urticaria



Rovarcsípés allergia

Toxikus és allergiás reakciók

Méreganyagok: vazoaktív aminok
enzimatis peptidok
szabad amino savak

Méh

Darázs

méreg Prick teszt

Specifikus immunterápia



Helyi reakció csípés esetén



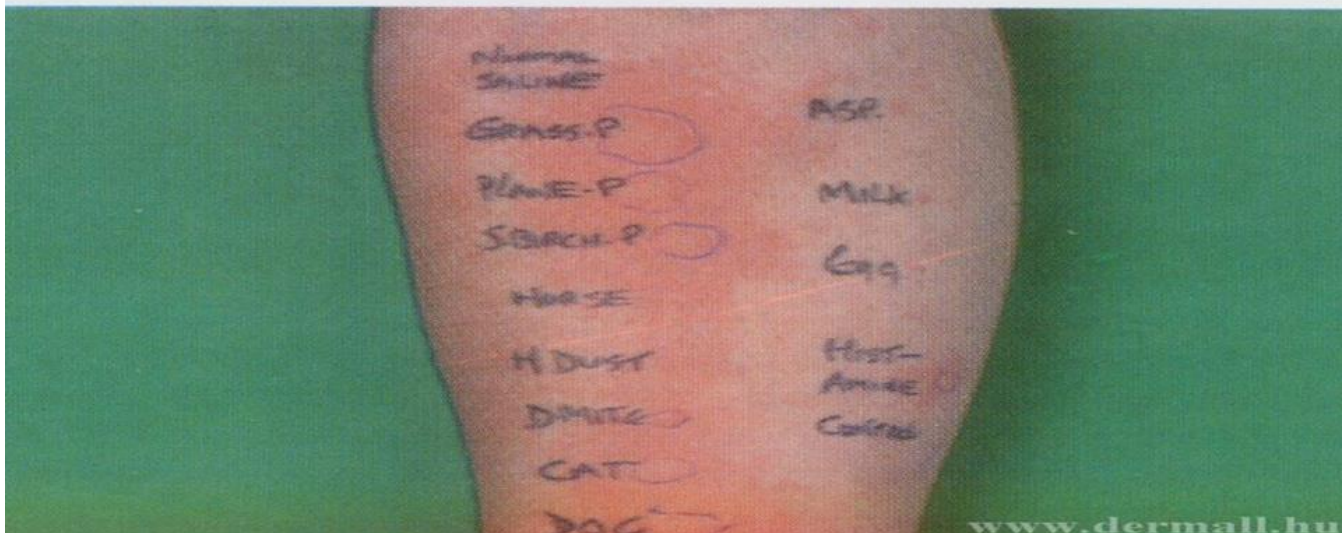
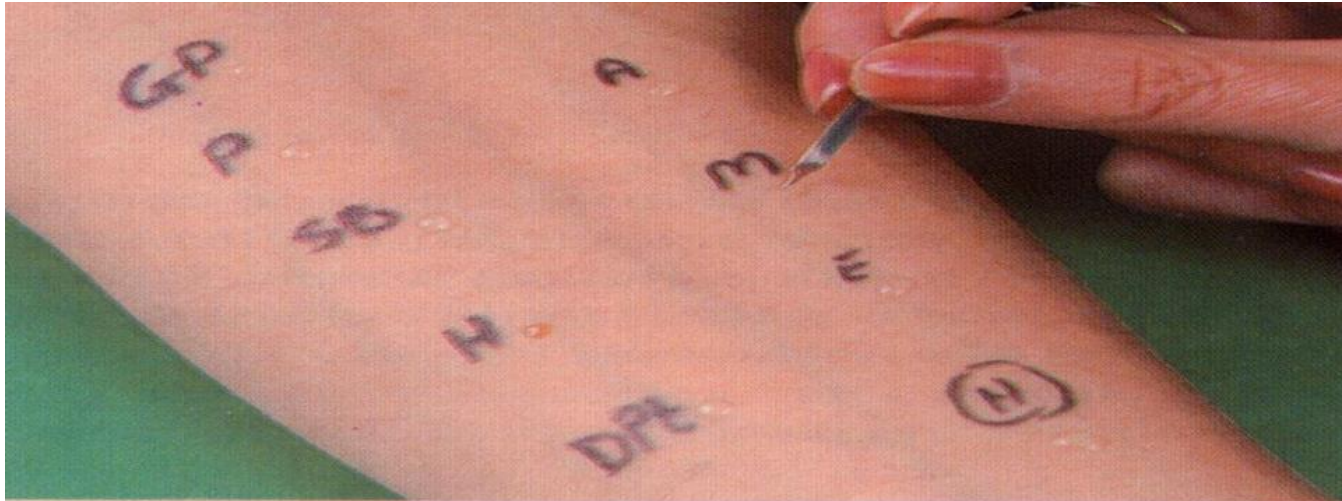
Anaphylaxia, shock

- Akutan alakul ki (percek-órák)
- Ok:
 - Rovarméreg
 - Ételek
 - Gyógyszerek (lidocain, helyi érzéstelenítők, penicillin)
- Alacsony vérnyomás
- Légzési nehezítettség, stridor
- Gasztrointesztinális tünetek (hányás, hasmenés)

Specific IgE meghatározás



Prick-teszt



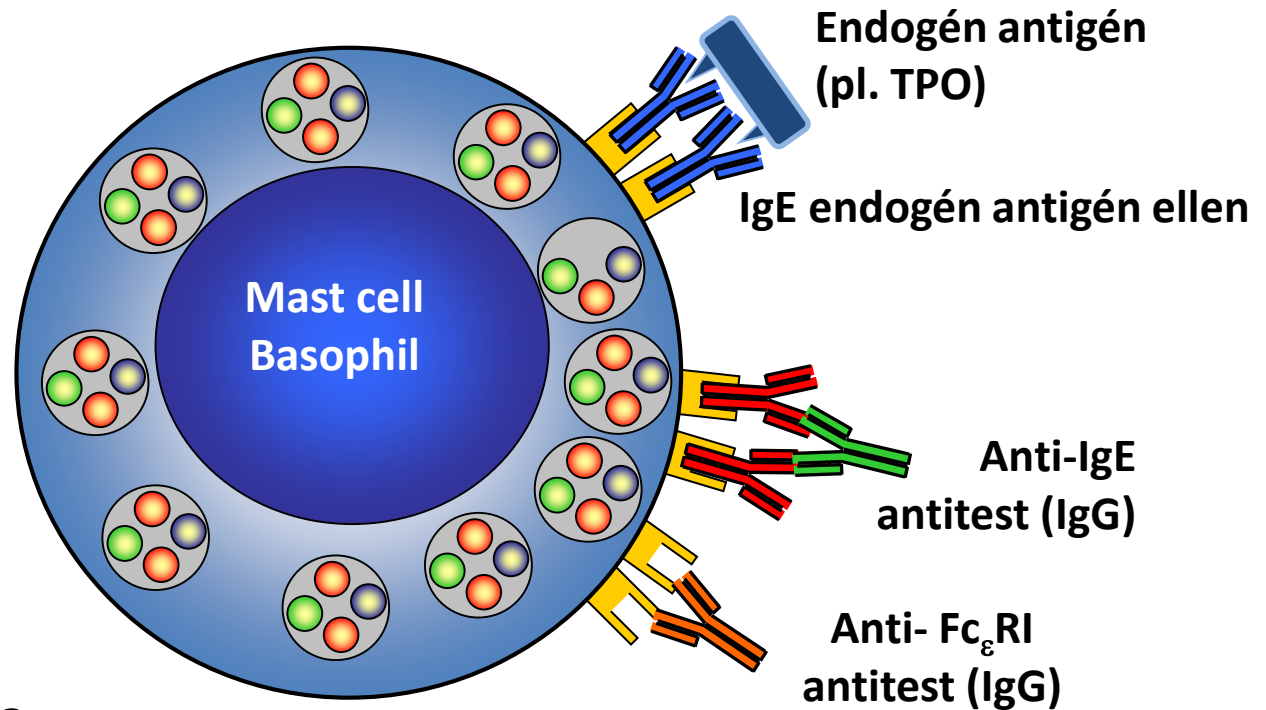
Epinephrine öninjektor



Nem életveszélyes akut urticaria

- Ok:
 - Élelmiszer
 - Infekció (vírus)
 - Gyógyszer
- Kivizsgálás: nem szükséges
- Kezelés: antihisztamin

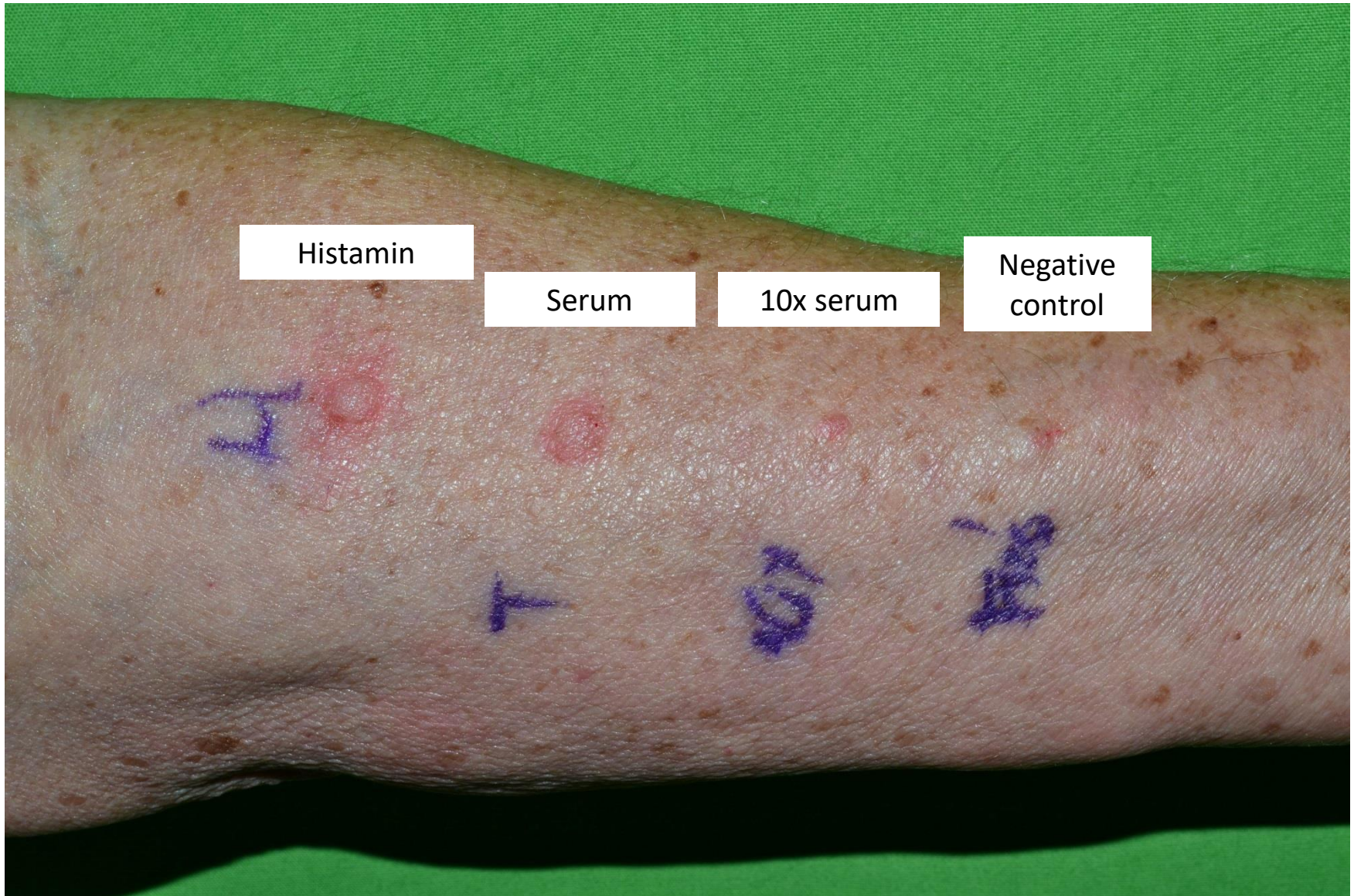
AUTOALLERGIA

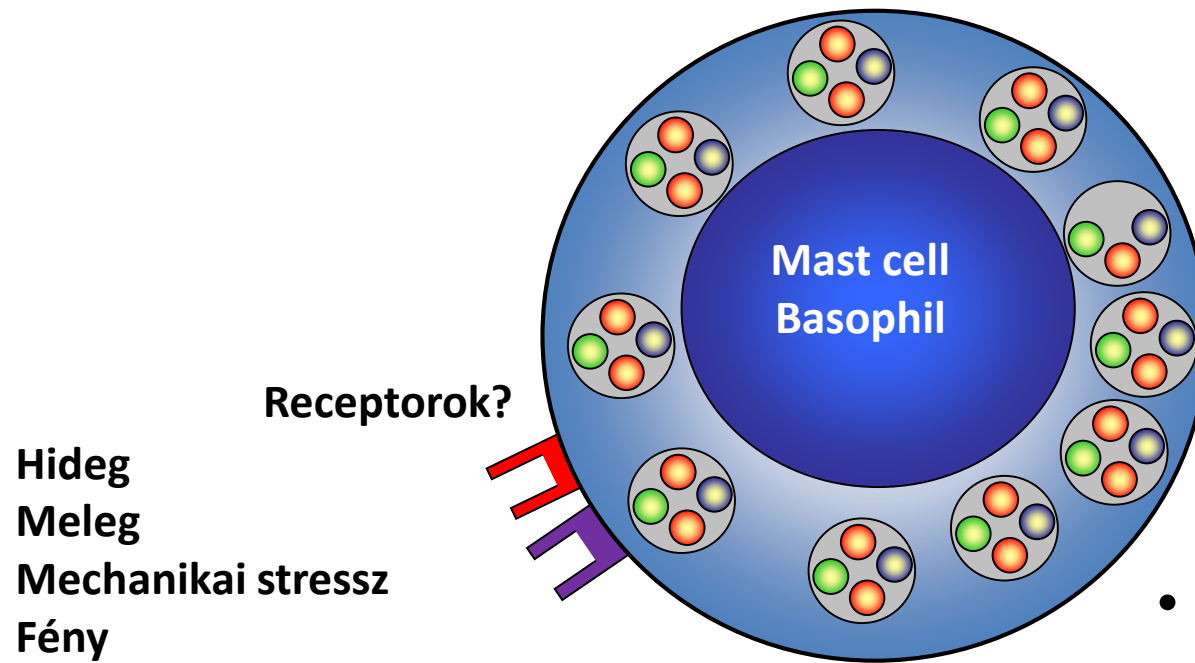


- Általában krónikus (idiopátiás) urticaria
- Kiváltó ok tisztázása nehéz
- Ritkán életveszélyes

AUTOIMMUNITÁS

Autoimmun/autoallergiás urticaria





FIZIKAI HATÁSOK

- Akut vagy krónikus
- Urtica gyorsan elmúlik
- Patogenezis nem ismert

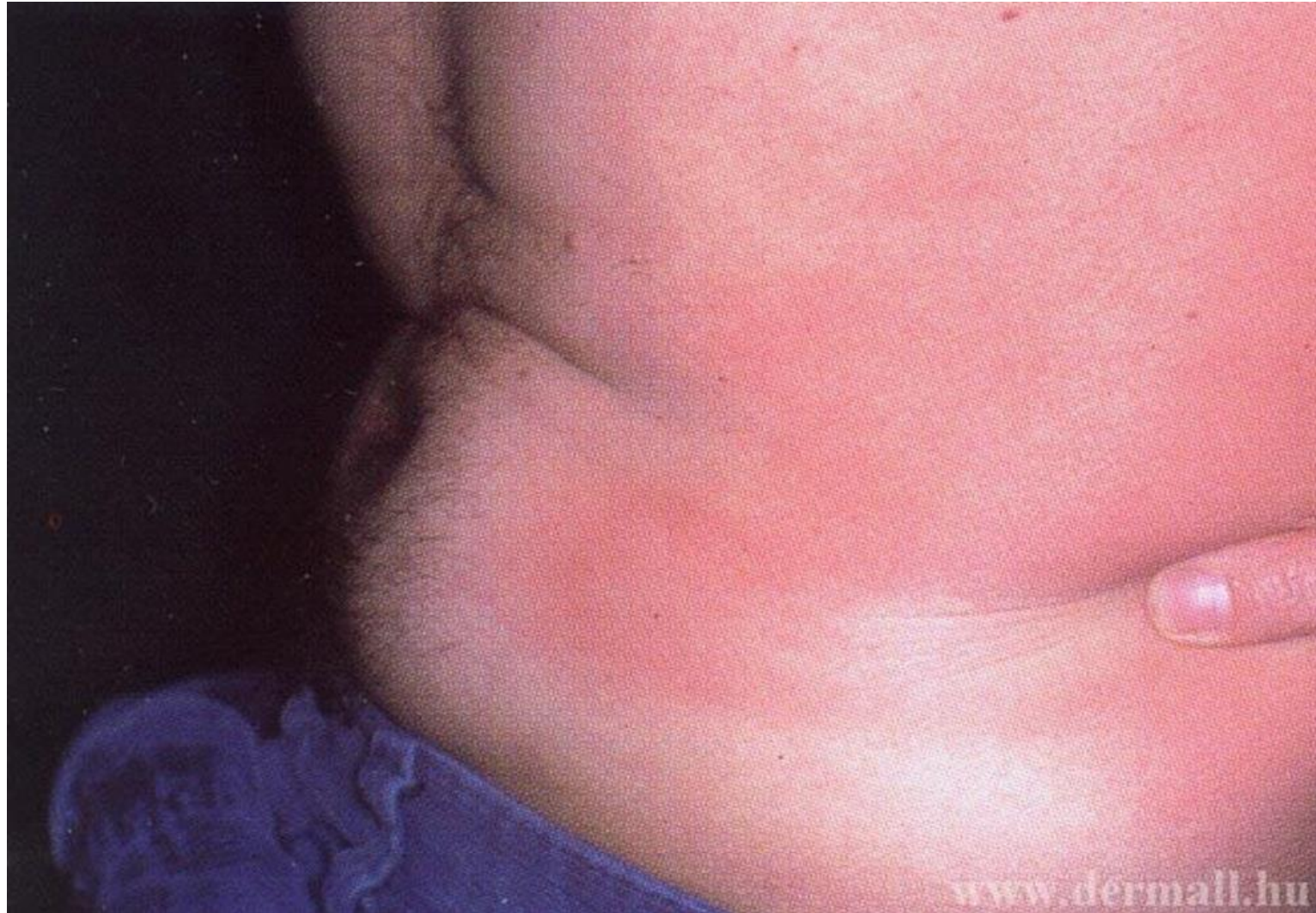
Fizikai urticariák

0°C

1999.10.26.

23°C
1999.10.26.

Szoláris urticaria



I AM THE
CINNAMON
ACTIONS
WIFE
SMELL ME

YOU TOUCH
YOUR BELLY TO MY
IN THE AIR AND'S



on pressure
heart returns
the feet that
new and old
in early days
a soft glow
for five
and goes what
A

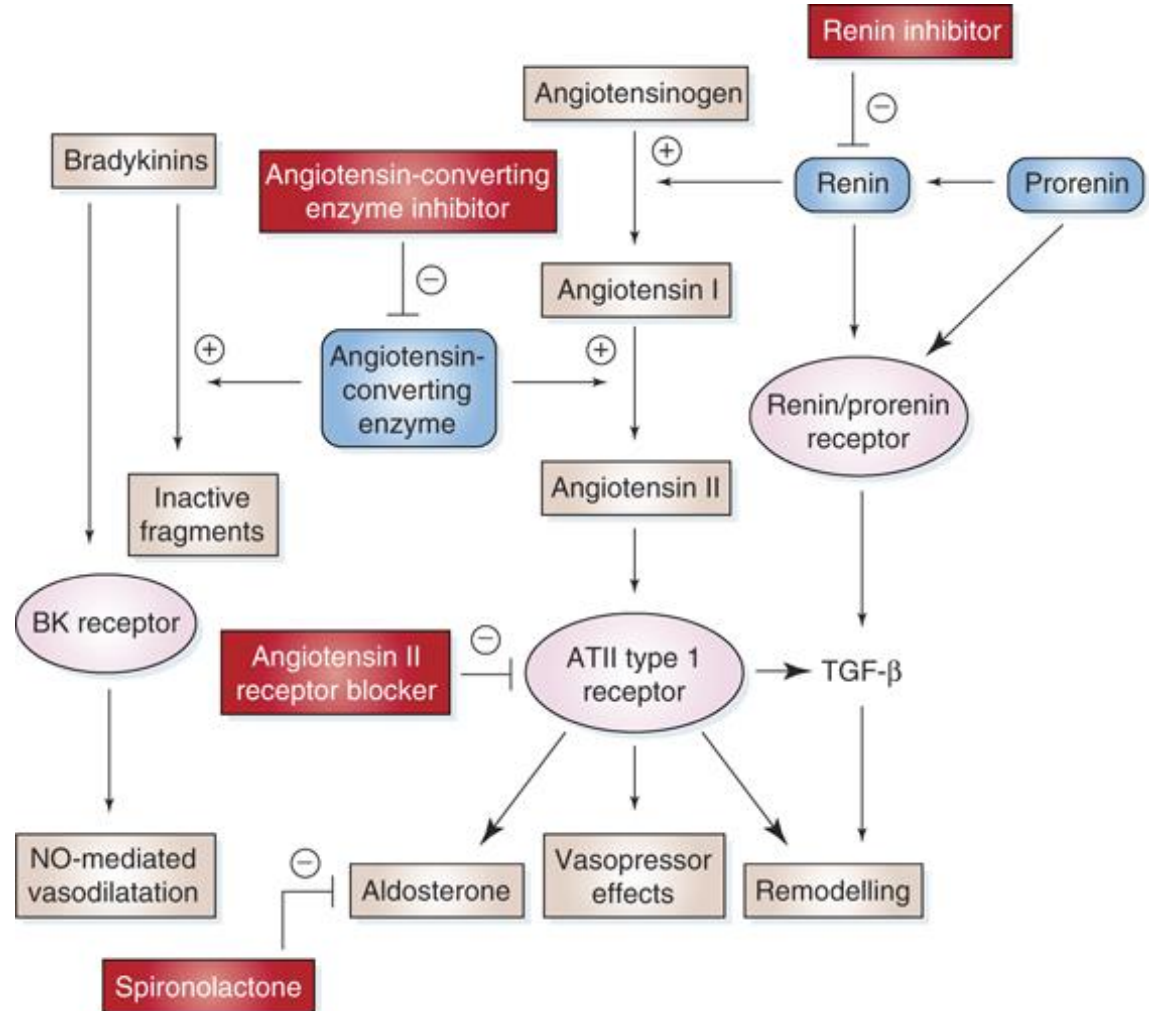
Kontakt urticaria



NEM HISZTAMIN MEDIÁLT URTICARIA

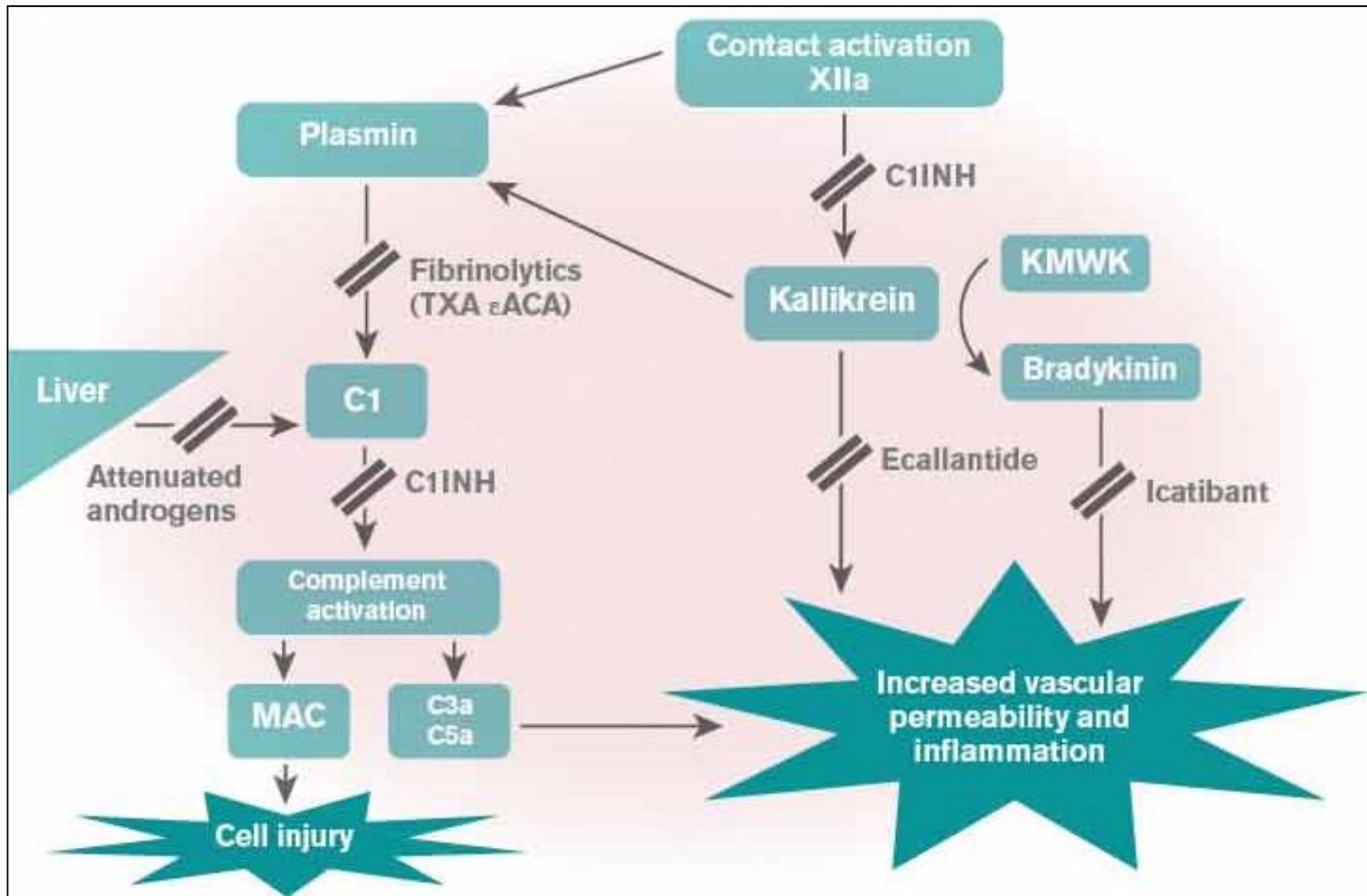
ACE-inhibitors

ACE gátló – **bradykinin** útvonal az angioödéma/urticaria patogenezisében



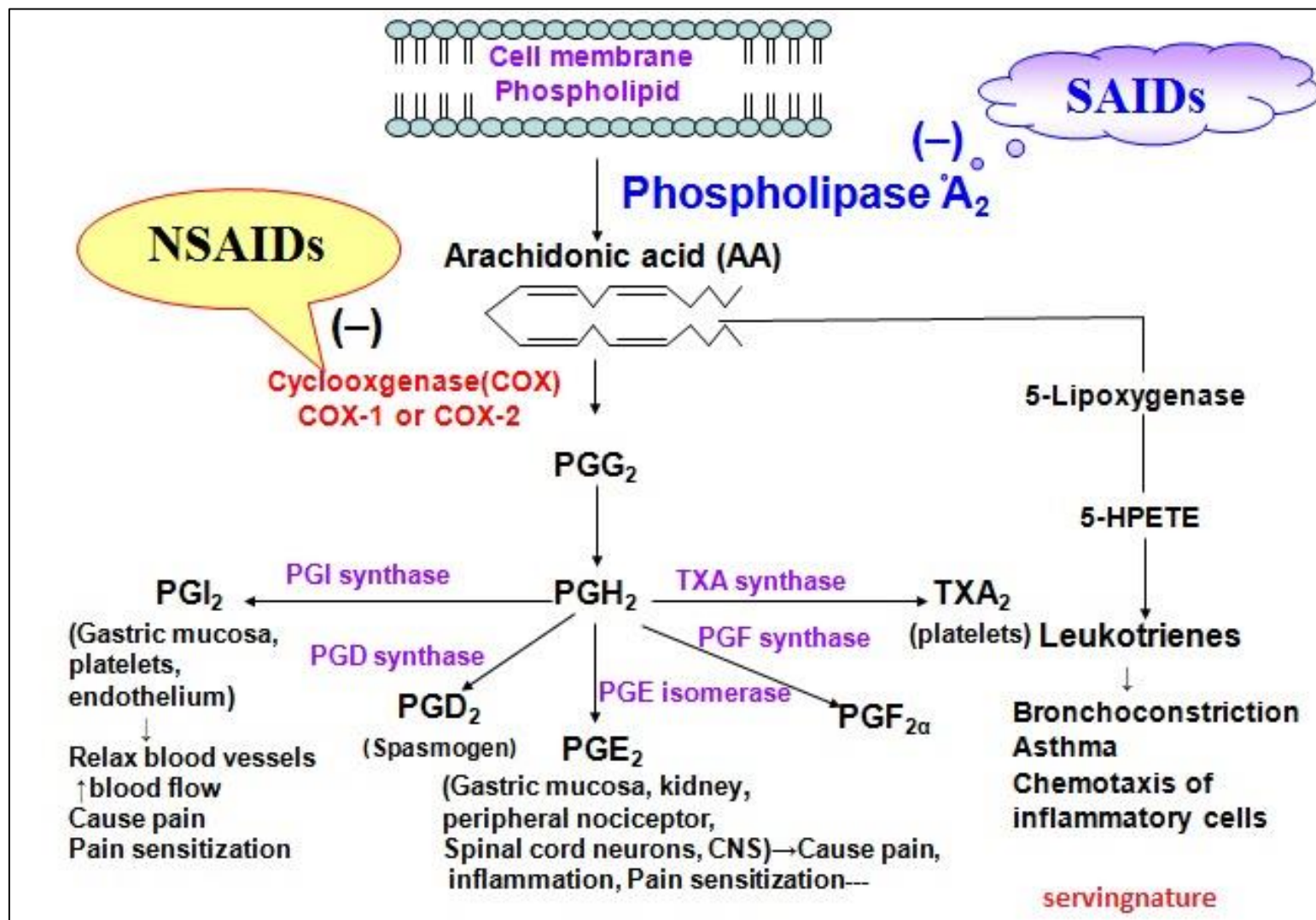


Bradykinin C1 esterase inhibitor hiányban





NSAID-kiváltotta urticaria



AZ URTICARIA KLASSZIFIKÁCIÓJA ÉS DIAGNÓZISA

CSALÁNKIÜTÉS/QUINCKE ÖDÉMA

AKUT

KRÓNIKUS

Életveszély?

Fizikai

Spontán

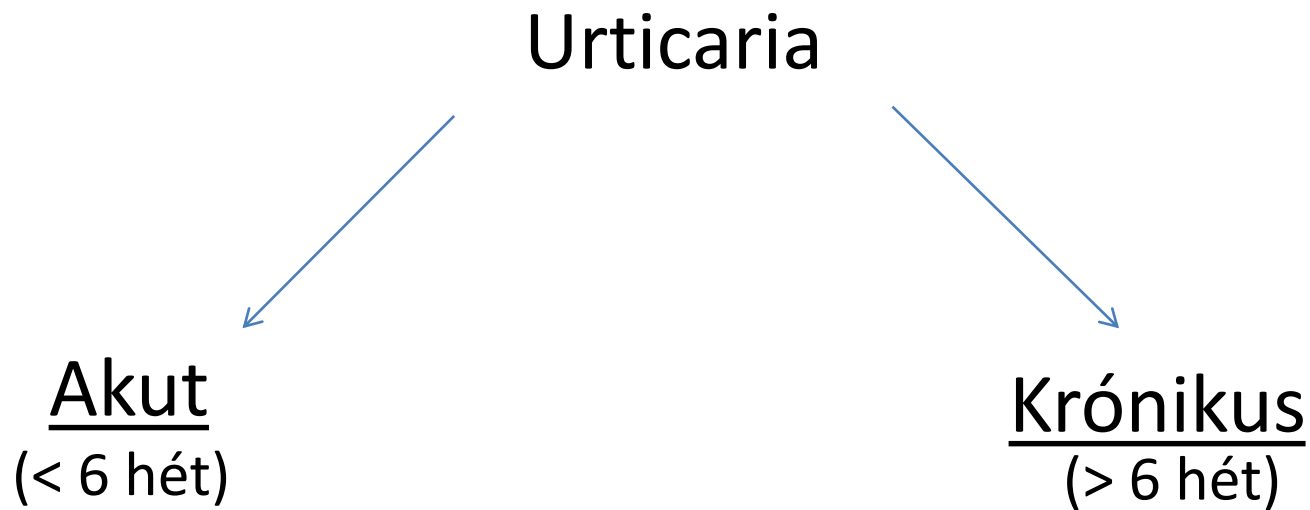
Van

Nincs

Tonogén

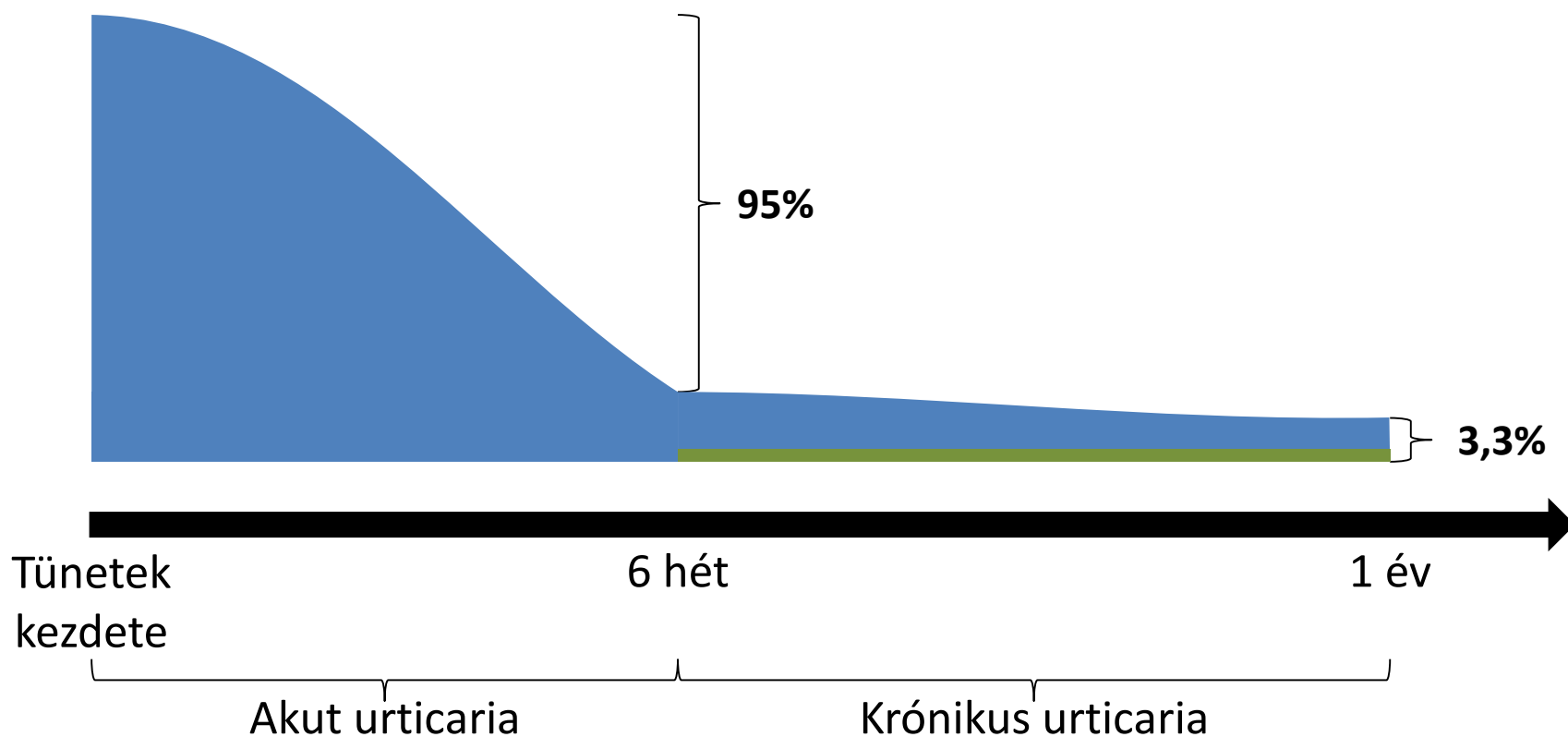
Antihisztamin

Az urticariák csoportosítása a tünetek lefolyása alapján

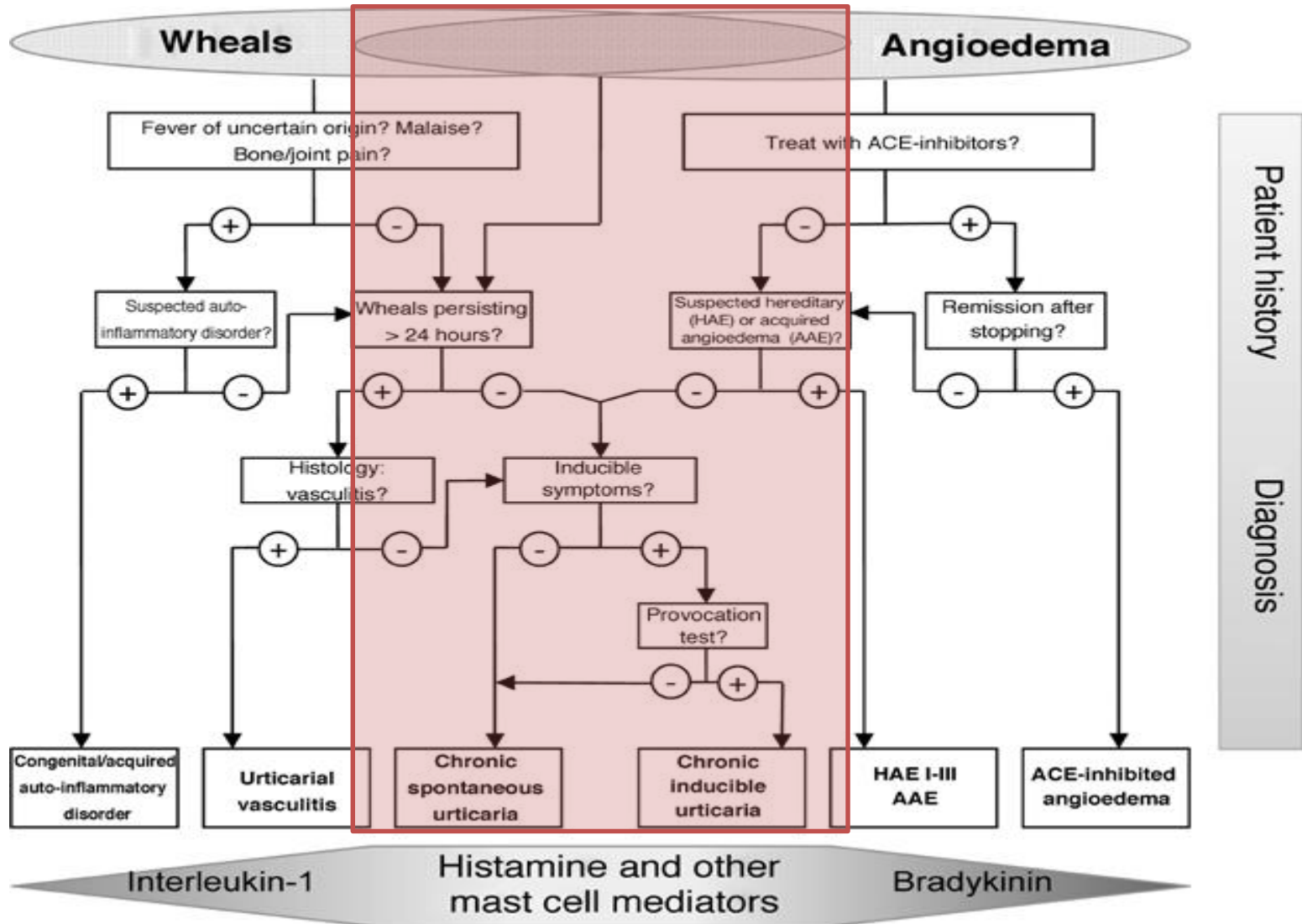


- Az emberek 20%-nak életes során legalább egyszer lesz urticariája
- Akut urticaria 5%-ban alakul krónikus urticariává
- Az urticariás betegek kb. 25%-a krónikus urticarás

Az urticariák időbeli lefolyása



Az urticaria diagnosztikus algoritmus



A krónikus urticaria alcsoportok klasszifikációja

Indukálható urticaria

- Fizikai urticaria
 - szimptomatikus dermografizmus
 - Hideg indukálta urticaria
 - Nyomási urticaria
 - Solaris urticaria
 - Meleg indukálta urticaria
 - Vibráció indukálta angioedema
- Kolinerg urticaria
- Kontakt urticaria
- Aquagén urticaria

Krónikus spontán urticaria (CSU)

- Spontán fellépés
- Urtica +/- angioödéma
- > 6 hét fennállás
- Ismeretlen eredet

Terápia

- Antihistaminok: levocetirizine, desloratadine, hydroxizine
- H1+H2 antihistaminok (cimetidine, ranitidine)
- Nyugtatók
- Terbutalin+aminophyllin - hideg urticaria
- Cinnarizin+pizotifen - dermatographismus

Antihisztaminok

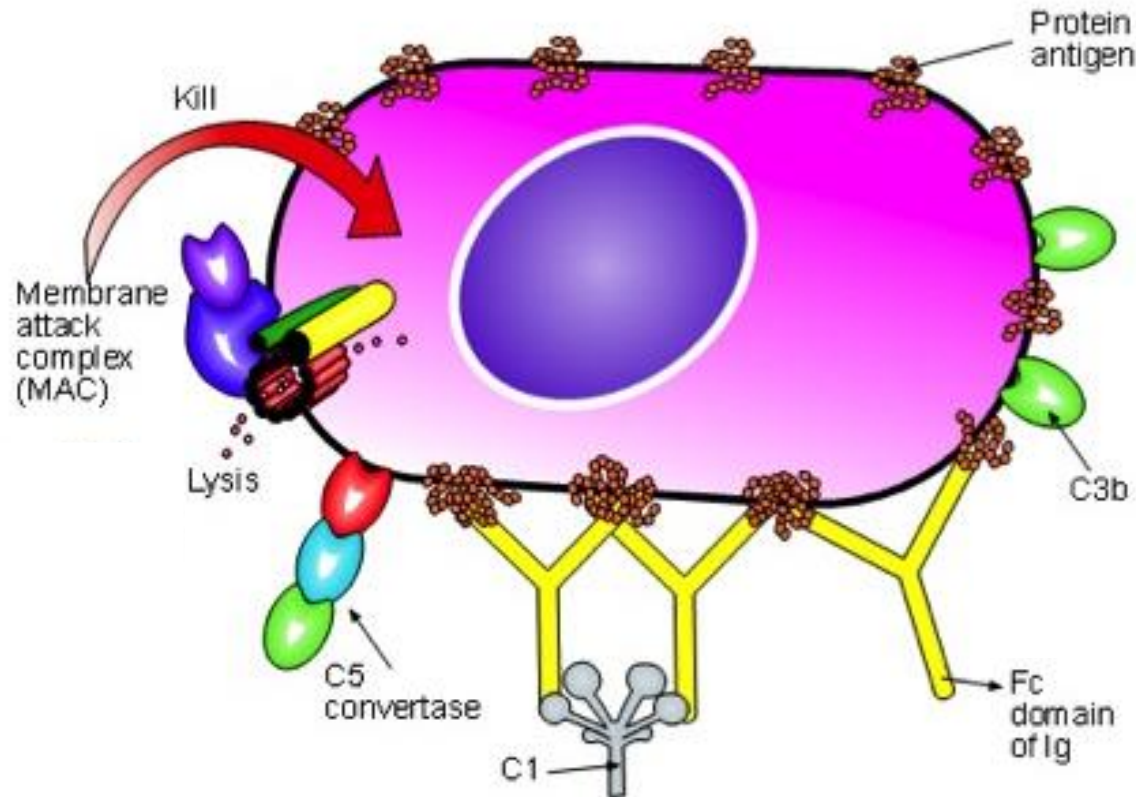
- I. generáció
 - Chloropyramide (Suprastin)
 - Dimetindene (Fenistil)
- II. generáció
 - Cetirizine (Zyrtec, Parlazin, Cetirizin-Ratiopharm)
 - Loratadine (Claritine, Erolin, Loratadine-Ratiopharm)
 - Fexofenadine (Telfast)
- III. generáció
 - Levocetirizine (Xyzal)
 - Desloratadine (Aerius)
 - Bilastine (Lendin)







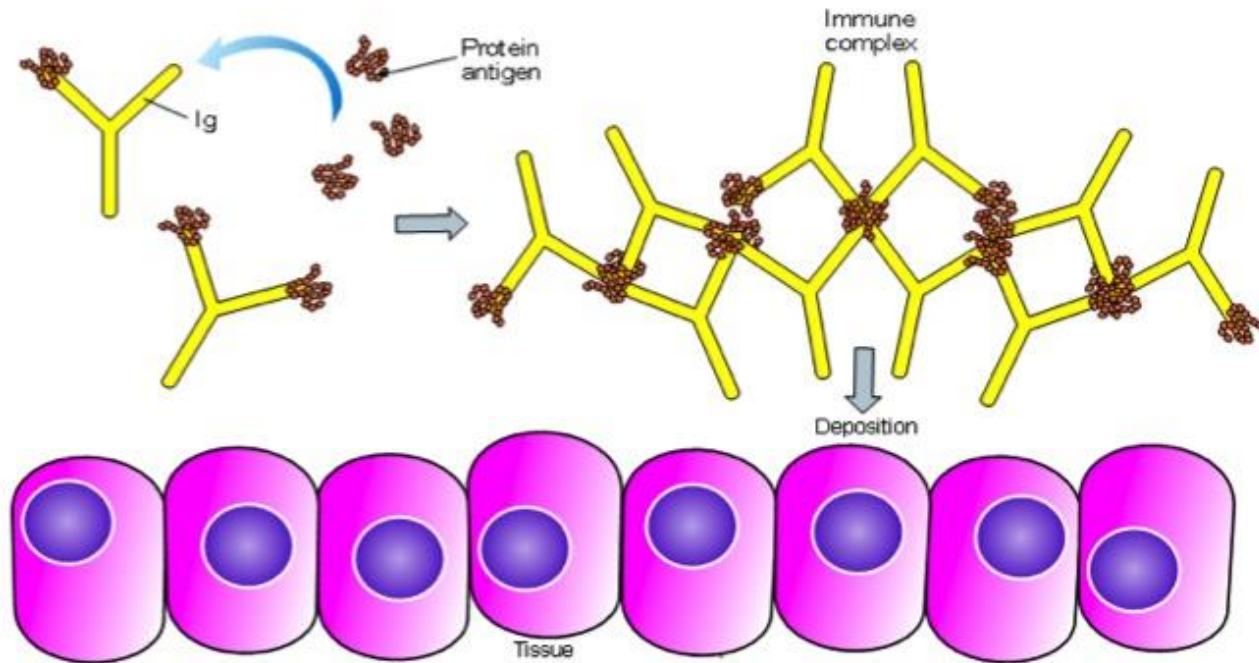
II. Típusú reakció – antitest dependens cytotoxicitás



III. típusú reakció – immunkomplex mediált reakció

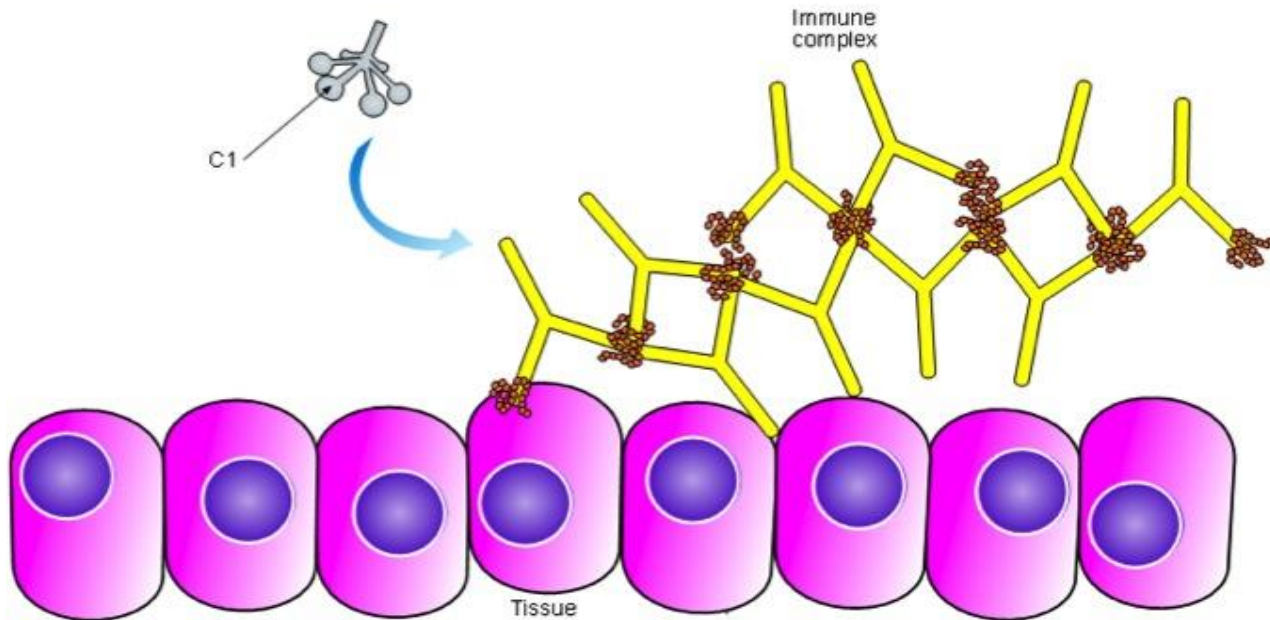
Type 3 - immune complex hypersensitivity

Figure 3a



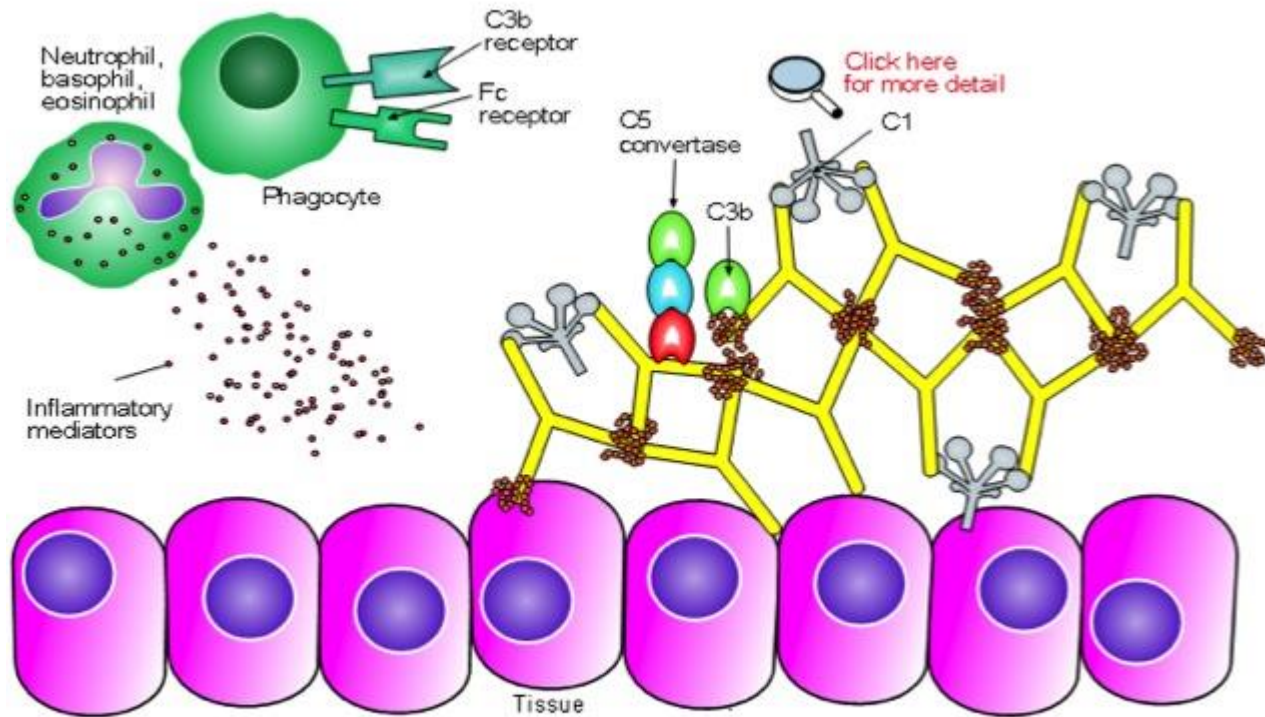
III. típusú reakció – immunkomplex mediált reakció

Figure 3b



III. típusú reakció – immunkomplex mediált reakció

Figure 3c



Arthus reakció

- Késői típus (3-8 óra)
- Szérum betegség
 - Arthralgia
 - Vasculitis

Immunkomplex vasculitis



Tapintható purpura

Tapintható purpura



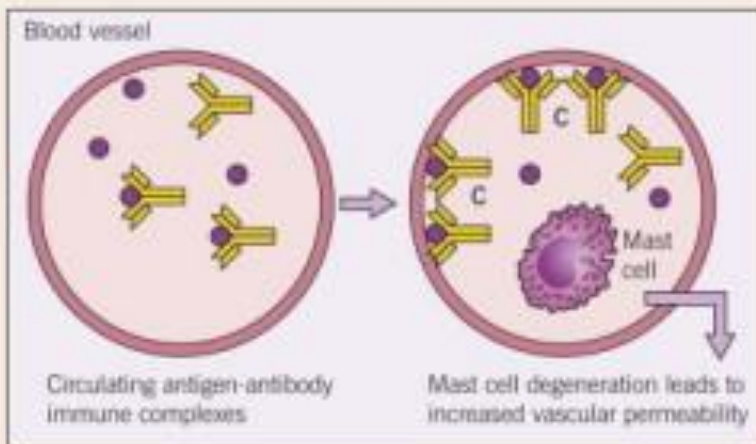
Pathogenesis

1. Immun-complex mediált

PATHOGENESIS OF CUTANEOUS VASCULITIS

Immune complex-mediated

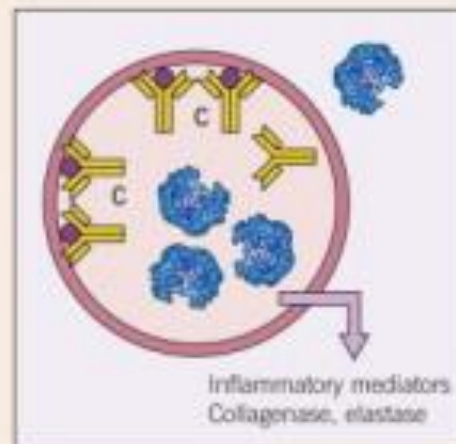
A Early



Immune complex deposition on blood vessel walls with subsequent activation of complement (C) leads to inflammatory cascades and mast cell recruitment

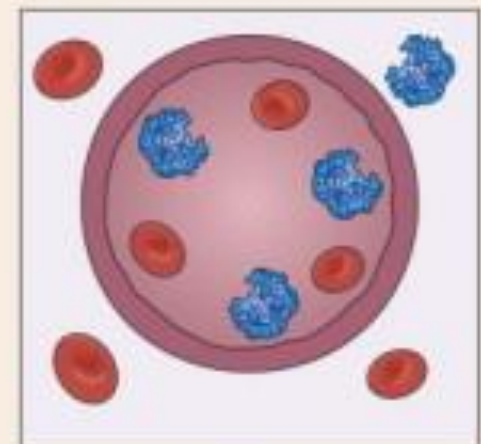


Mid



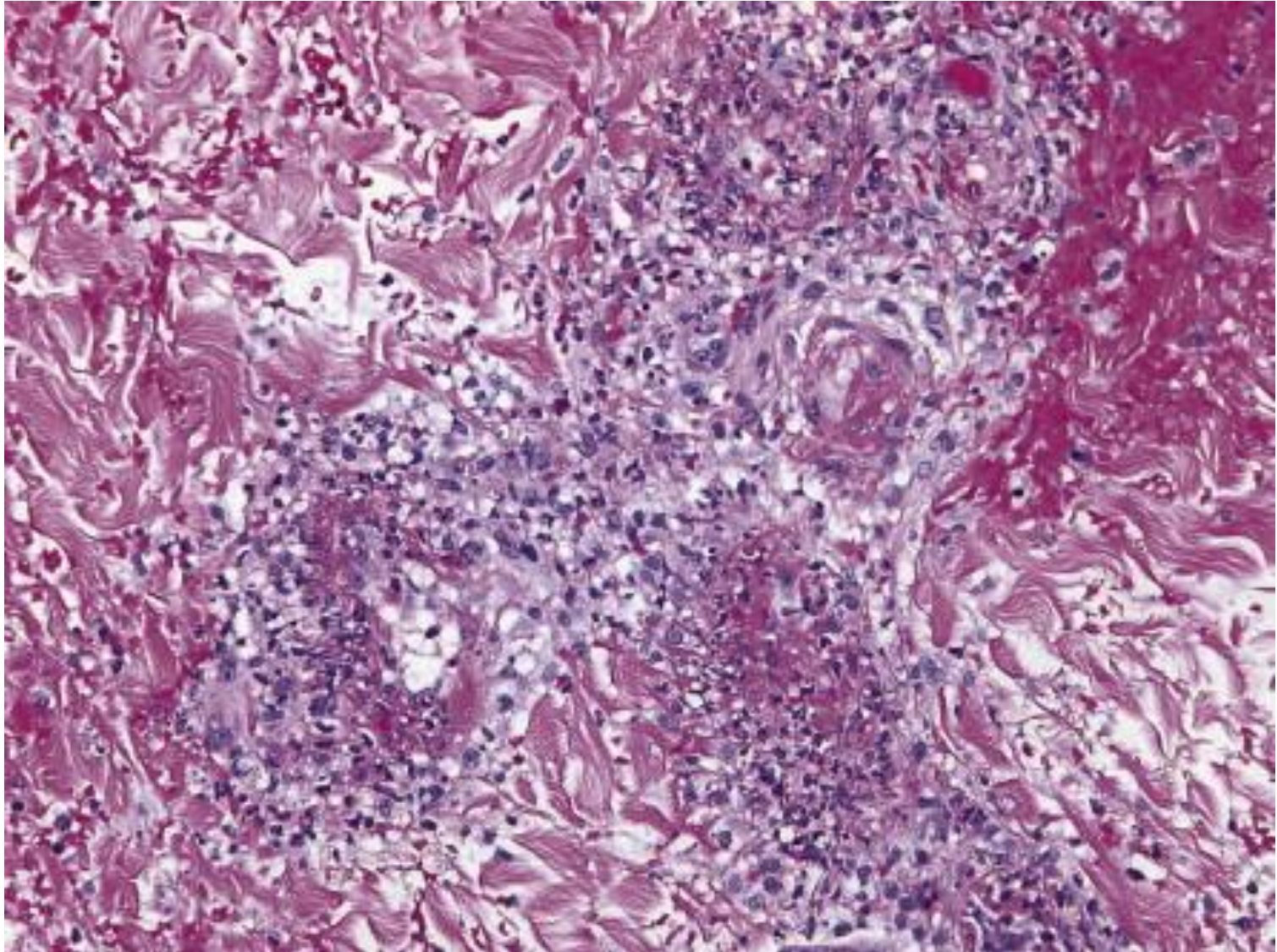
Complement-derived factors (C3a, C5a) lead to neutrophil chemotaxis
Neutrophil degranulation results in release of inflammatory mediators, collagenase and elastase

Late



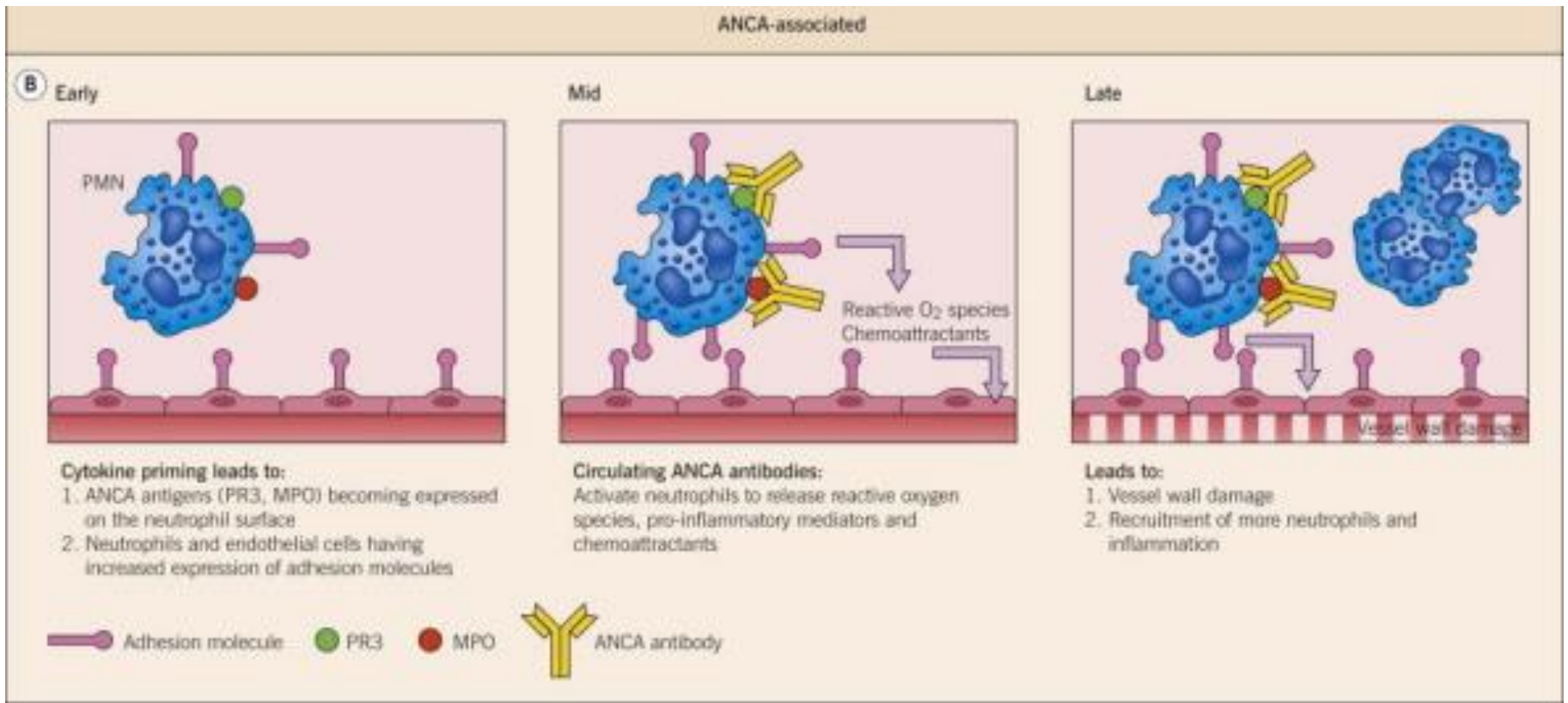
Vessel wall necrosis, thrombosis, occlusion, hemorrhage

Szövettan

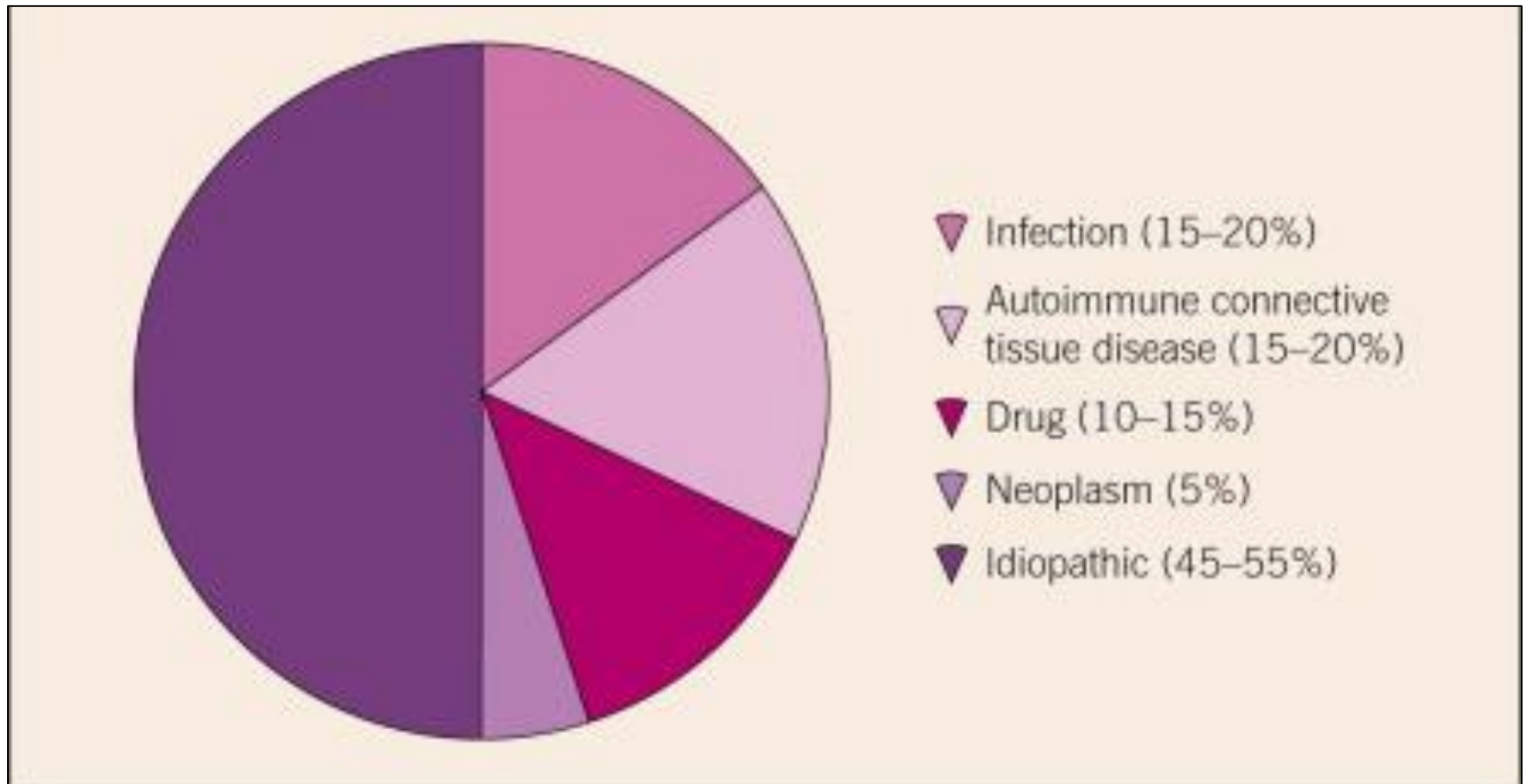


Pathogenesis

2. ANCA mediált vasculitis



A cutan kisér vasculitis etiológiája



A cutan kísér vasculitis klinikai formái

- **Henoch-Schönlein purpura**
- Acute Hemorrhagiás Gyermekkori Ödéma
- **Urticaria vasculitis**
- Erythema Elevatum Diutinum

Henoch–Schönlein purpura (HSP)

- Definíció:
 - A cutan kísér vasculitis speciális formája
 - **IgA lerakódás az erekben**
 - Általában gyermekkorban felsőlégtúti fertőzést követően (de felnőtteken is előfordul)
- Klasszikus klinikai tetrád:
 - Tapintható purpura (100%)
 - Arthritis (75%) – térd, boka
 - Hasi fájdalom (65%)
 - Hematuria (40%)

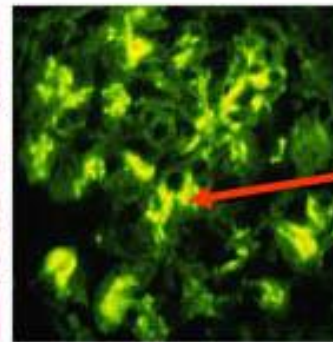
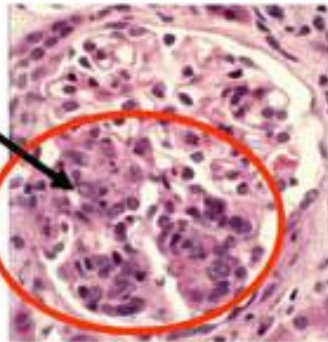
Henoch–Schönlein purpura (HSP)



Szövettan – IgA vasculitis

IgA Vasculitis

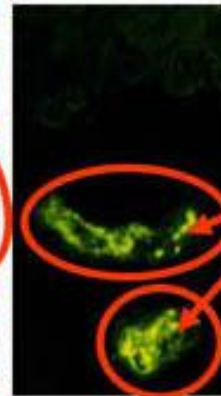
Inflammation of glomerular capillaries



IgA deposits in glomerulus viewed by immunofluorescence microscopy

IgA Skin Vasculitis

Inflammation of small vessels in the skin



IgA deposits in small vessels in the skin viewed by immunofluorescence microscopy

Diagnózis - vizsgálatok

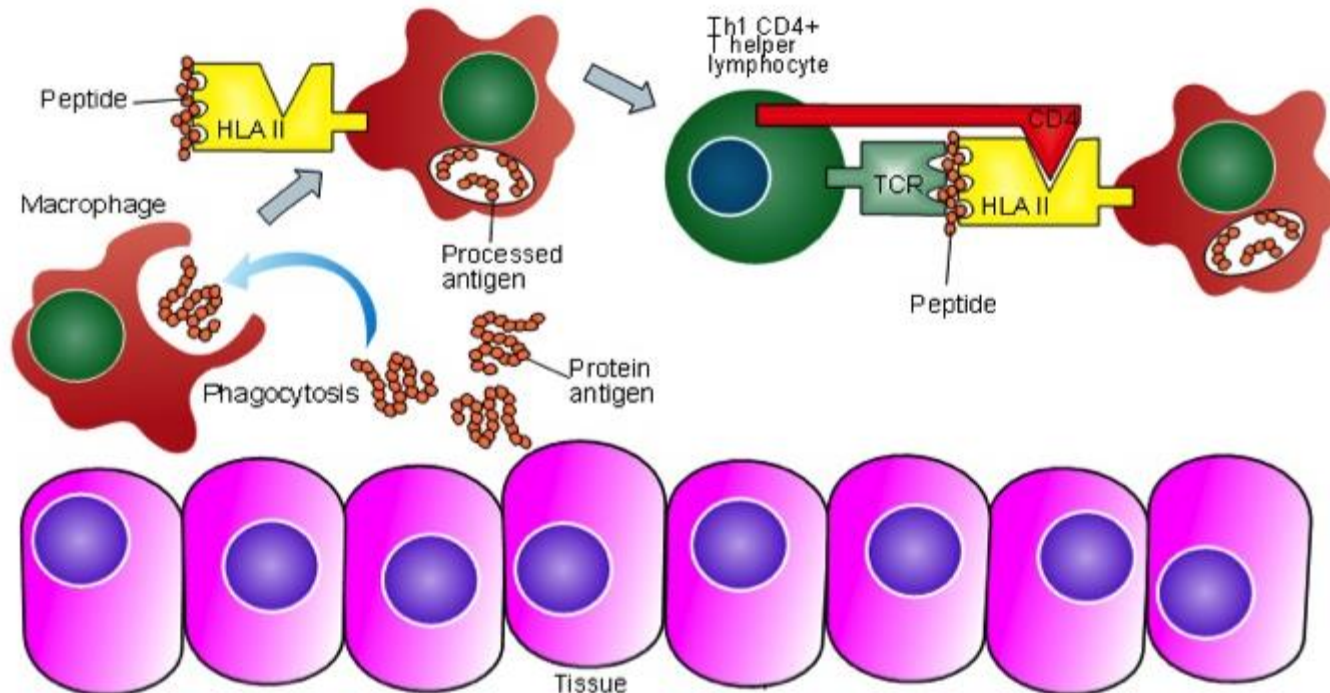
- Tourniquet teszt (capilláris fragilitás)
- AST (nemrégiben Streptococ. fertőzés)
- Monospot teszt (EBV-t ki kell zárni)
- ANA, dsDNS (SLE-t ki kell zárni)
- Rf (RA-t ki kell zárni)
- Prothrombin idő, APTI
- Hemokultúra (sepsis, meningitis)
- Hasi UH (appendicitist ki kell zárni)

Kezelés

- HSP általában spontán gyógyul
- Hasi fájdalom – nincs kezelés
- Ízületi fájdalom – NSAID-ok
- Bőrtünetek
 - Akut – gyógyul, szupportív kezelés
 - Krónikus – colchicine, aspirine, corticosteroidok
- Veseérintettség – követés

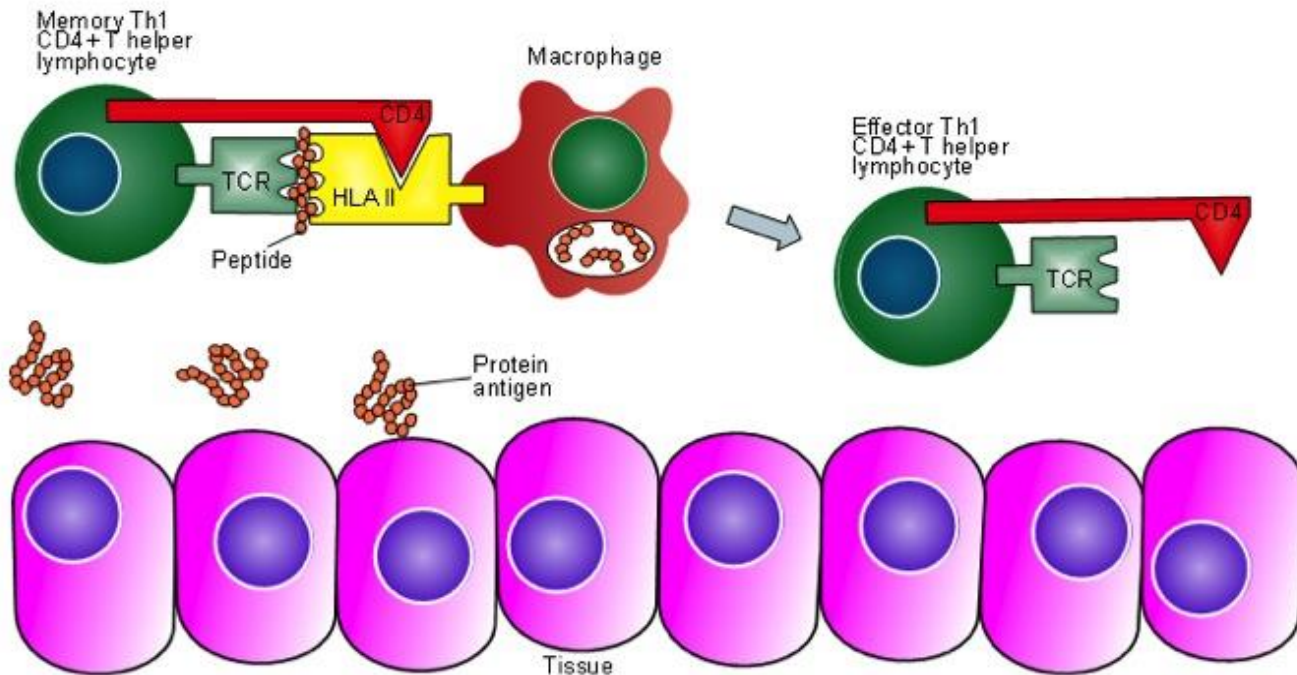
IV. típusú reakció – késői típusú túlérzékenység

Figure 4a: Primary exposure



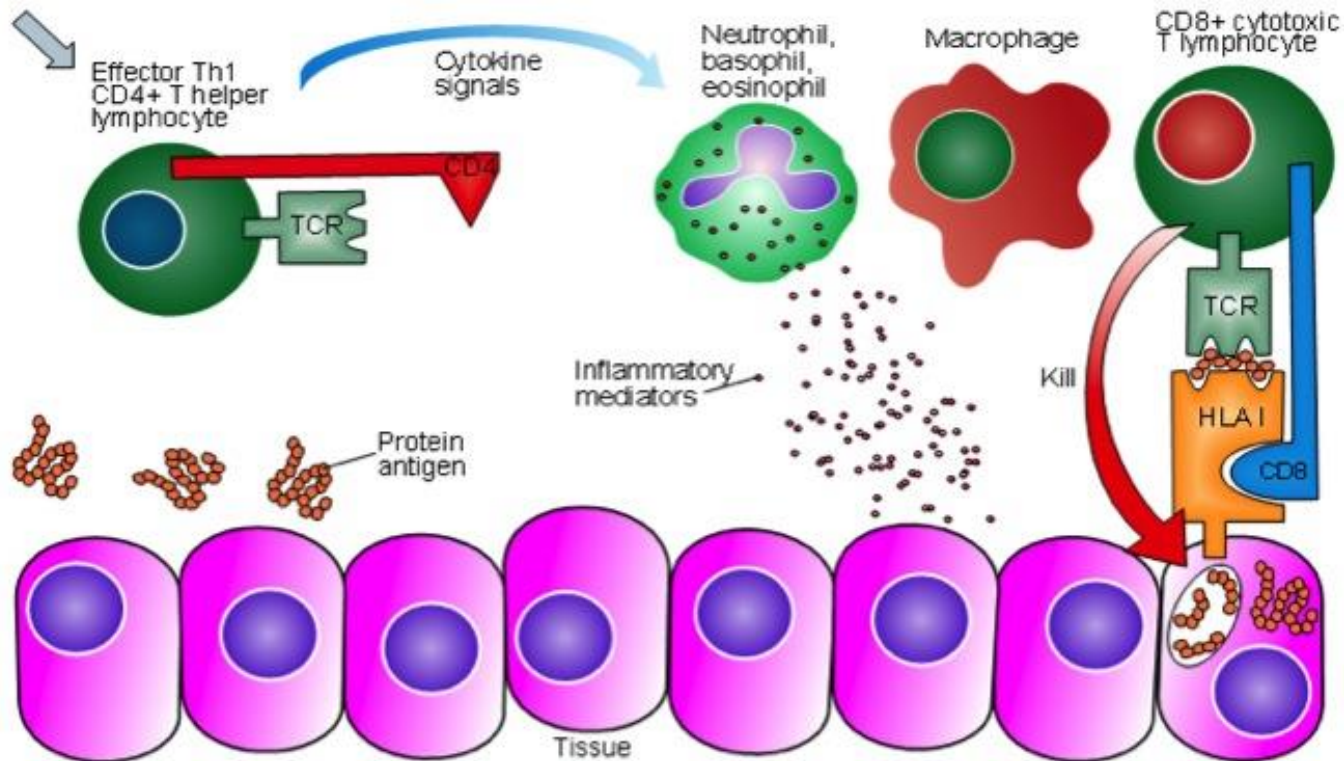
IV. típusú reakció – késői típusú túlérzékenység

Figure 4b: Re-exposure



IV. típusú reakció – késői típusú túlérzékenység

Figure 4c



dermatitis

```
graph TD; A[dermatitis] --> B["ekcéma  
atopiás  
nem atopiás"]; A --> C["kontakt dermatitis  
allergiás  
nem allergiás"]; A --> D[Egyéb dermatitisek];
```

ekcéma
atopiás
nem atopiás

kontakt dermatitis
allergiás
nem allergiás

Egyéb
dermatitisek

	Nincs túlérzékenységi reakció	Túlérzékenységi reakció
Exogén	1. Irritatív kontakt dermatitis 3. Fototoxikus reakció	2. Allergiás kontakt dermatitis IV 4. Fotoallergiás dermatitis IV
Endogén	5. Seborrhoeás dermatitis	6. Atópiás dermatitis I and IV
Microbiális		7. Paraziter ekcéma (nummularis) IV
Mixed	8. Periorális dermatitis 9. Stasis dermatitis 10. Degeneratív ekcéma 11. Intertrigo 12. Dyshidrosis (pompholyx) 13. Pelenka dermatitis	

Akut: erythema, ödéma, hólyagok,
csalánkiütés, makula, papula, plakk

Szubakut: erythema, fissurák, hámlás

Krónikus: hyperkeratosis, fissurák, hámlás,
lichenifikáció

Epidermalis barrier sérülése

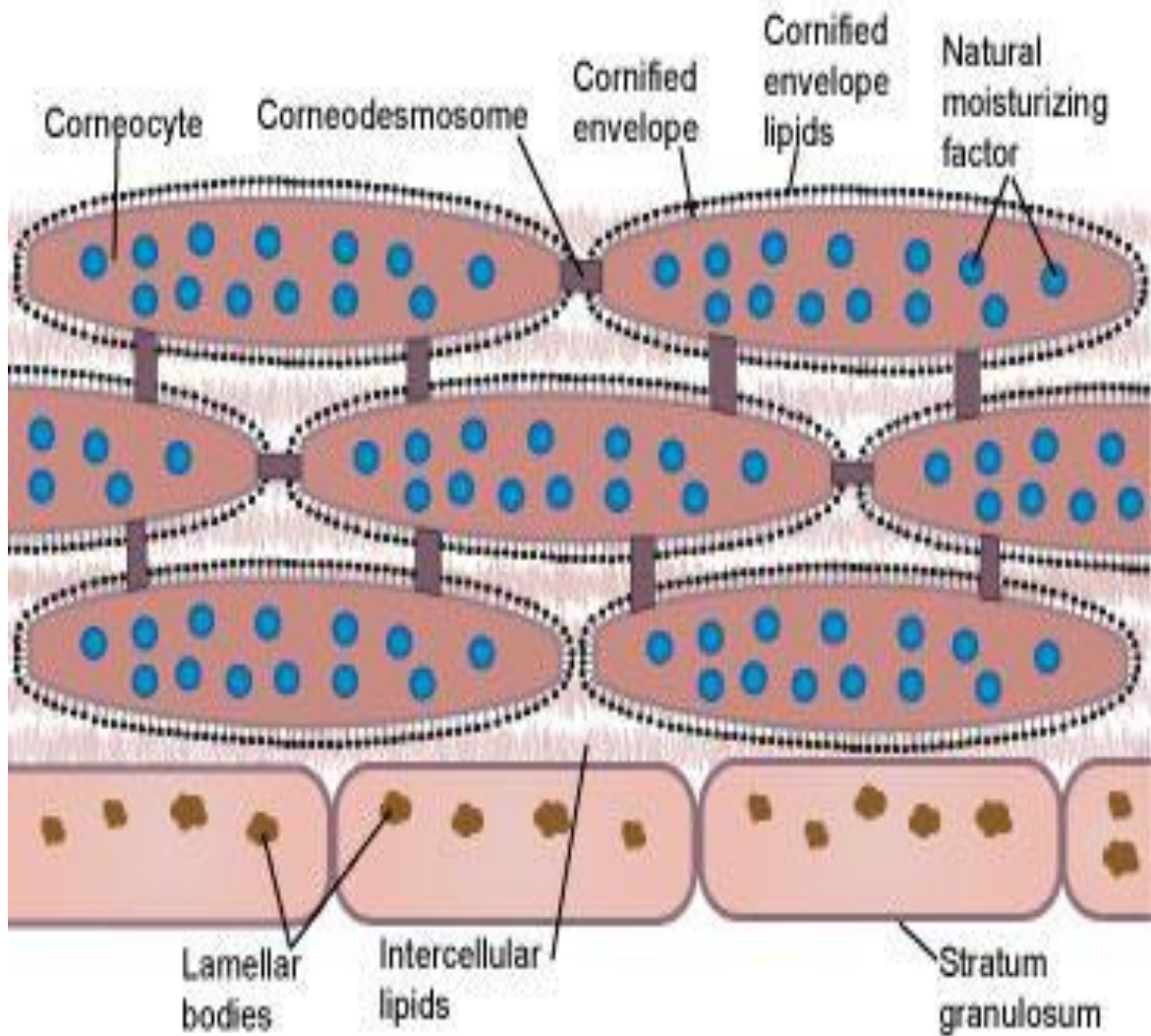
Elsődleges védőréteg: *stratum corneum*

mechanikai, kémiai trauma, hideg, nedvesség, szél,
magas páratartalom, okkluzió, fokozott izzadás
transepidermal water loss (TEWL)

Másodlagos barrier: bazálmembrán

keratinocita: gyulladást indukáló citokinek
(IL-1, TNF α , IL-8), kemokinek
autoantigén fehérjék

veleszületett \longrightarrow szerzett
immunreakció



„tégla és malter”

malter: lipidek

tégla: Ca aktivált
transzglutamináz,
fehérje keresztkötés

Keratin/filaggrin

1. Irritatív kontakt dermatitis

- *A stratum corneum érintettsége*
- Oldószerek: Lipidek eltávolítása
- Savak, lúgok, sók: fehérjék roncsolása
- Por: direct mechanikai destrukció

Irritatív kontakt dermatitis

- Endogén faktorok: bőrszárazság
- Izzadás
- Életkor
- Atópiás prediszpozíció

Foglalkozási irritatív kontakt dermatitis

- 35% Kézmosás
- 10% Oldószer
- 6% Műanyag és ragasztók
- 6% Élelmiszer
- 5% Piszkos, nedves munka
- 5% Ásványi olajok



2. Allergiás kontakt dermatitis

- Alacsony molekulásúlyú haptének
- Haptén = “inkomplett allergén”
- Hordozó „carrier” fehérjékhez kötődik → immunogenitás
- Alacsony molekulásúlyú fehérjék tudnak penetrálni

Allergén

prohaptén → metabolizálódik a bőrben
(alacsony molekulasúlyú 500-1000 dalton)
pozitív töltés, elektronhiány
haptén+fehérje = komplett antigén
direkt peptid kötődés (nikkel)

Primer szenzitizáció: 5-25 nap

Reexpozió: 24 - 48 óra /72 óra (4 nap)

Allergiás kontakt dermatitis - indukció

- Indukció (szenszitivizáció): ha a haptén kellően allergén hatású és a lokális dózis elég nagy
- Mintegy 2 hét múlva az egyén allergiássá válik az adott vegyületre

Allergiás kontakt dermatitis - elicitáció

A haptén a stratum corneumon keresztül penetrál az érzékeny egyén bőrébe

- Klasszikus IV. típusú hiperszenzitivitási reakció alakul ki ekcéma/dermatitis formájában

Allergic contact dermatitis



Cinnamon-containing ointment and sauna belt



Allergic contact dermatitis to hair dye



Pic. 3.2

Pic 4 3

Allergiás kontakt dermatitis



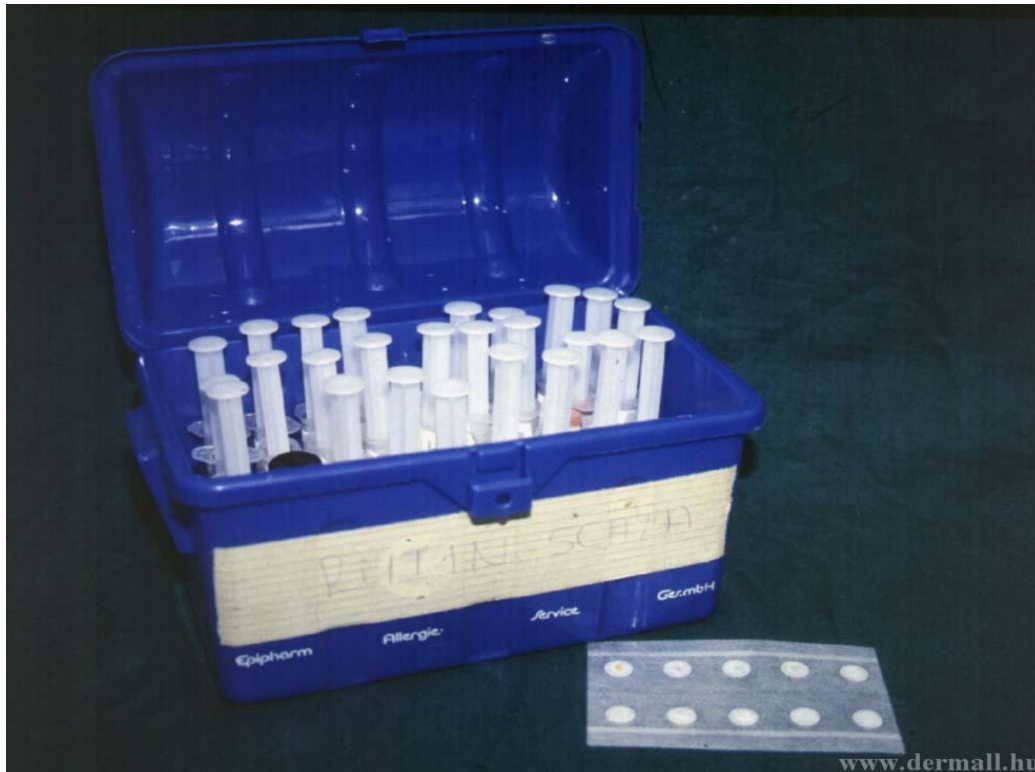
Allergiás kontakt dermatitis



Patch teszt vagy epicutan teszt

- Allergiás kontakt dermatitis diagnosztizálása
- Haptén (~0.001-20%) hordozó anyagban
- Finn Chamber – finn kamra
- 48 órás expozíció a beteg hátán
- 48 órás, 72 órás és 168 órás leolvasás

Standard allergének – epicutan teszt



Európai és magyar
standard sor

Fogászati anyagok

Szteroidok

Illatanyag-
kozmetikumok

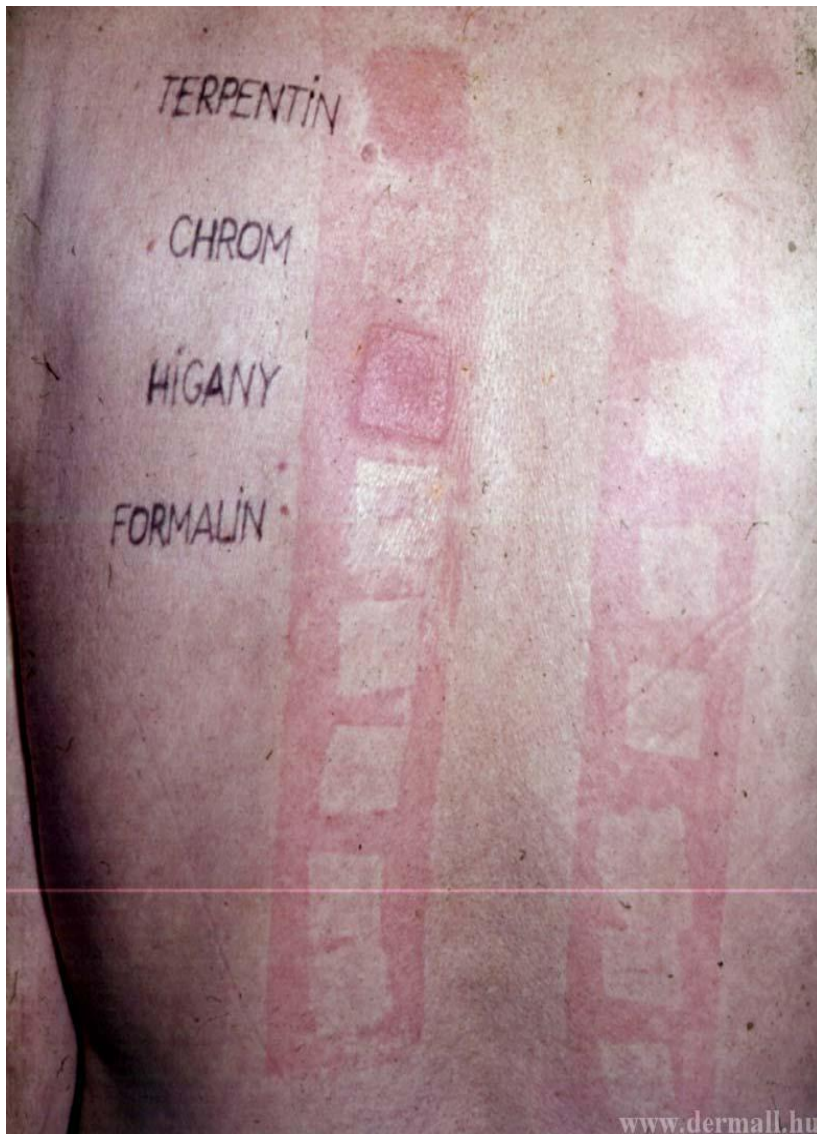
Fotoallergének

Fodrászati skála

Atopy patch test

48-72 óra/7 nap

foto-patch: 24 óra 5 J/cm² UVA, majd 48 óra



- +?: enyhe erythema**
 - +: erythema, ödéma, infiltráció**
 - ++: papula, vesicula**
 - +++: papula, vesicula, bulla, erozió, ulceráció**
- (crescendo)**
- IR: irritatív reakció**
- (decrescendo)**

Steroid kontakt dermatitis



Magas allergén potenciál:

budenosid (Apulein)

tixocortol pivalát

Prednicarbat

Alacsony allergén potenciál:

hydrocortison acetát (Laticort)

momethason furoát (Elocom)

bethametason dipropionát

(Soós és mtsai. *Bőr. Vener. Szmlé.* 2004.
80:203-208)