

## Prurigo nodularis, prurigo chronica új terápiai lehetőségei

### Prurigo nodularis, prurigo chronica, new therapeutic options

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A prurigo nodularis (PN) krónikus viszketés talaján kialakuló bőrbetegség. A krónikus viszketés hátterében számos ok állhat. Az utóbbi évek kutatásai egyre jobban feltárják a viszketés kialakulásának különböző mechanizmusait, így teremtve lehetőséget újabb, hatékonyabb terápiai célpontok felismerésére. A dolgozatban összefoglaljuk a krónikus viszketés, a prurigo kialakulásának különböző eddig ismert lehetséges útvonalait és az újabb terápiai lehetőségeket.*

#### Kulcsszavak:

pruritus – prurigo – viszketés

#### SUMMARY

*Prurigo nodularis (PN) is a skin disease that develops on chronically itchy skin. There are various causes behind the chronic itch. Due to intensive research in recent years different mechanisms that can participate in the development of chronic pruritus have been discovered, opening up new therapeutic targets for treatment. Here we review the various mechanisms behind chronic pruritus and discuss the novel therapies for PN.*

#### Key words:

pruritus – prurigo - itch

A prurigo nodularis (PN) erősen viszkető barnásvörös papula főleg a bőrfelszín azon területein, melyet a beteg kezével elér és ezáltal képes a területet vakarni (1. ábra). Az elváltozás kialakulása különböző, erős viszketéssel járó kórképek talaján, a beteg által mechanikus behatásnak, vakarásnak kitett területeken jön létre. A PN az atópiás dermatitis tünete is lehet, a krónikus viszketés és vakarás hatására kialakulhatnak a jellegzetes viszkető göbcsék az atópiás dermatitises bőrön is.

A prurigos göbcsé szövettanára az epidermisben hyperplasia, hyperkeratosis és hypergranulosis jellemző, a papillaris dermis kis erei körül pedig masszív mononucleáris sejtes, lymphocytás beszűrődés (2. ábra).

A betegség hátterében a bőr csillapíthatatlan, krónikus viszketése áll. A viszketés kialakulásának klasszikus útja az epidermisz papillaris rétegében elhelyezkedő szabad érzőideg végződésének aktiválásához kötődik. Az inger a gerincvelői hátsó gyökökön keresztül vagy a Gasser dúcon keresztül jut el a spinothalamicus vagy a trigeminothalamicus pályákon a szomatoszenzoros kéregbe. A felszálló aktiváló inger mellett leszálló pályán gátló ingerek is érkezik az agyból a gerincvelői gyökhöz. A viszketésre külön érzékelő apparatusunk van, a C rostok egy kis csoportja kizárólag a viszketés érzékeléséért felelős. Ezen rostok egy kis hányada hisztamin függő, de nagyobb részük hisztamin independens. A C rostok mellett myelin hüvellyel rendelkező afferens idegek is képesek a viszketés közvetítésére (1).

Levelező szerző: Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.

e-mail cím: bata.zsuzsa@med.u-szeged.hu

A viszketéssel járó bőrbetegségek mellett számos környezeti faktor (rovarcsípés, növények, a bőr kiszáradása) bőr eredetű (pruritoceptív) viszketést okoz. Jól ismert a különböző szisztémás betegségek kapcsán kialakuló viszketés, ilyen betegségek a cholestasis, veselégtelenség, myeloproliferatív betegségek és hyperthyreoidizmus, de daganatos betegségek. HIV, hepatitis C fertőzés, diabetes mellitus is járhatnak erős viszketéssel és ennek következtében prurigo kialakulásával. Gyógyszerek is indukálhatnak viszketést valódi túlérzékenység kialakulása nélkül is. Neuropathiás viszketés centrális vagy perifériás idegsérülés kapcsán jelentkezik, viszketés gyakran kíséri a postherpeses neuralgiát, ismert a brachioradial pruritus és a notalgia paresthetica. Psychogén eredetű viszketés obszesszív-kompulzív személyiség zavarban, depresszióban, psychosisban jellemző (2). Különösen idősebb korban általános a bőr szárazsága miatt kialakuló viszketés, aminek következménye prurigo kialakulása lehet. Ilyenkor elsősorban lokális készítmények alkalmazásával, a bőr zsírozásával lehet a viszketést csökkenteni és a prurigo kialakulását megelőzni.

Mind a prurigo kialakulásában, mind a krónikus viszketés fenntartásában a bőr gyulladása szerepet játszik. Alimfociták, a masztociták és az eozinofil sejtek által kibocsátott különböző anyagok, melyek az idegrostok működését is befolyásolják feltehetően hozzájárulnak a kialakuló krónikus viszketéshez és így



1. ábra

Jellegzetes excoriált prurigos göbcsék láthatók egy beteg végtagján.  
SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika anyagából, Belső Nóra jóvoltából.

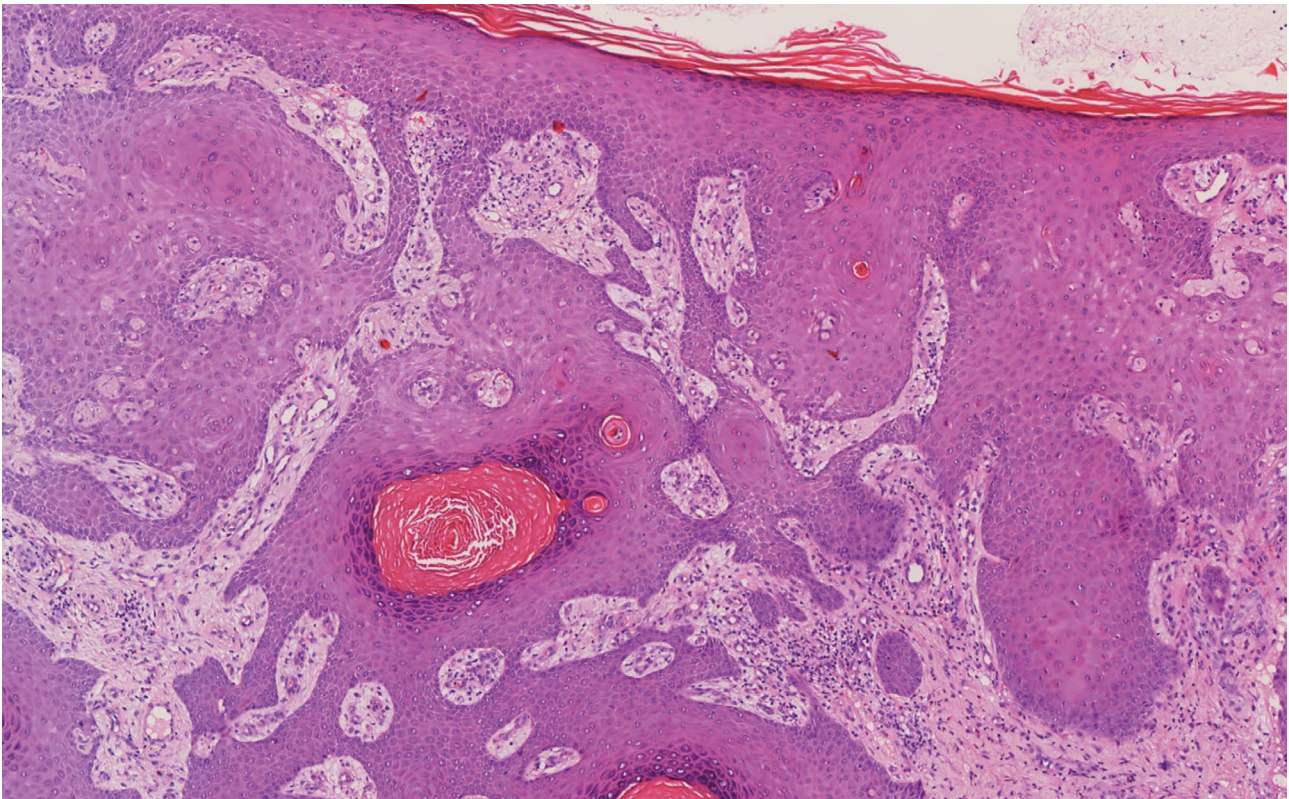
a prurigo kialakulásához. A masztociták kimázt, triptázt és karboxypeptidázt termelnek, ezek közeli kapcsolatban vannak a calcitonin gén kapcsolt peptid (CGRP) pozitív és substance P (SP) pozitív idegekkel. A masztociták aktiválása számos preformált (hisztamin, triptáz) és de novo kialakuló anyag-CGRP, SP, endothelin1 (ET-1), vazóaktív intesztinális peptid (VIP), lipid mediátorok (leukotriének, prosztaglandin D2), különböző citokinek (tumor nekrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukinek, IL-4, IL-13, 31), növekedési faktorok, kemokinek (granulocita-makrofág kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF), és CC kemokin ligand 5 (CCL5)-felszabadulásához vezet. A thromboxane A2 szerepét polycythaemia vera viszketésében valószínűsítik. A TNF- $\alpha$ , a leukotriének, a substance P, a neurokinin-1 receptoron keresztül, az endothelin 1, az idegnövekedési faktor (nerve growth factor, NGF) mind szerepet játszanak a viszketés kialakulásában.

Az érző idegek a sejtek aktiválását neuropeptidek, neurotransmitterek kibocsátásával szabályozzák. Jellemzően a sejtek és az idegvégződések is rendelkeznek azokkal a receptorokkal, melyek a termelő anyagok ligandjai. Ezek a kapcsolatok a sejtek és az idegrostok között igen változatos kommunikációt eredményeznek (3). Az utóbbi években az IL-31, melyet a masztocitákon kívül a keratinociták, a Th2-es típusú limfociták és az eozinofil sejtek is termelnek szintén intenzív figyelmet kapott mind a kutatás, mind a gyógyítás területén (4,5). Nemolizumab

az IL-31 receptort gátló humanizált antitest 0,5 mg/kg dózisban subcutan alkalmazva igen hatékonyan bizonyul prurigo nodularisban a viszketés csökkentésére (6). Az oncostatin m (OSM) béta receptort blokkoló monoklonális antitest klinikai vizsgálatai is folynak prurigo nodularisban. Az oncostatin M receptor  $\beta$  (OSMR $\beta$ ) és az IL-31 receptor  $\alpha$  (IL-31RA) komplexet képezve az IL-31 receptora. PN léziójában az OSMR $\beta$  receptor fokozott kifejeződését írták le (7). A neurokinin receptor 1 (NK-1) antagonistá serlopitant ígéretesnek hatott PN-ben, utóbb azonban a klinikai vizsgálatokban nem bizonyult hatása szignifikánsan jobbnak a placebóénál (8).

Az eozinofil sejtek által termelt neuropeptidek, az eozinofil kationos protein, neurotoxinok, a major bázikus protein és az eozinophil protein X szerepét szintén feltételezik a prurigo kialakulásában, prurigóban az eozinophil kationos protein és eozinofil neurotoxin emelkedett szintjét is kimutatták (9).

Az utóbbi időben megismert és intenzíven kutatott terület a Mas-kötődő G protein kapcsolt receptorok (Mrgpr) szerepe a masztocita aktiválásban (10). Ezek a receptorok elsősorban a masztocitákon és az érző neuronokon található, jellemzően többféle ligandot kötnek, legjobb affinitással a pruritogén hatásukat. Cloroquin, epesavak, bilirubin, BAM8-22 peptid (a proenkefalin A protein proteolitikus produktuma) ezeken a receptorokon keresztül okoz viszketést. Gyógyszer



2. ábra

A prurigo noduláris jellegzetes szövettani képe. Hyperkeratosis, a hám kiszélesedése, hypergranulosis, az ér körül mononucleáris sejtes beszűrődés. Varga Erika jóvoltából.

indukálta reakciókban is szerepet játszanak, vancomycin, fluorokinolonok, izomrelaxánsok megelőző szenzitizáció nélkül, első alkalmazáskor képesek allergiás tüneteket indukálni az MrgprX2 receptort aktiválva (11). Az Mrgpr receptorok viszketést okozó hatása független a hisztamintól. Egy másik jobban ismert hisztamin független viszketést kialakító út a proteázok által aktivált receptor 2-ön (PAR-2) keresztül valósul meg. A PAR-2 aktivációja a TRPV-1 csatornákon keresztül közvetíti a viszketést. Ezek a TRP csatornák Ca függő tranziens receptor potenciállal rendelkező csatornák. A TRPV-1 (tranziens receptor potenciál vallinoid-1) csatornák szerepét a hisztamin mediálta viszketésben is leírták, szerepük van a cholestasis mellett kialakuló viszketésben is. Rövid aktivációjuk viszketéshez vezet, krónikus aktiválásuk során azonban deszenzitizálódnak, ami antipruritikus hatású. A capsaicin alkalmazása során ez utóbbi jelenség vezethet a viszketés csillapításához.

Az endokannabinoid rendszer szerepét is kutatják, elsősorban a viszketés terápiájában lehet fontos a szerepe. Az érzőidegvégződéseken a CB-1 endokannabinoid receptor kolokalizált a TRPV-1 csatornával és CB-1 agonisták a hisztamin mediált viszketést csökkentik. Masztociták, keratinociták, fibroblasztok is kifejezik a CB-1 és CB-2 receptorokat, melyek aktivációja a viszketés csökkentéséhez vezet.

A hisztamin közvetített viszketés főleg a H1 receptorokon keresztül valósul meg, a H1 receptor a TRPV-1 csatorna aktiválásához vezet. A H2 receptornak

nincs szerepe a viszketésben, a H3 receptor aktiváció a viszketést inkább csökkenti. A hisztamint legnagyobb affinitással a H4 receptorok kötik. Ezek a receptorok túlnyomóan az immunsejteken, T sejteken, dendritikus sejteken, masztocitákon és eozinofil sejteken fejeződnek ki, így a hisztamin közvetített gyulladásban jelentős szerepük van (12). Szelektív blokkolásuk atópiás dermatitisben csökkenti a viszketést és a bőrgyulladást (13).

Prurigo kezelésében a lokális kezelésnek sok esetben csekély az eredményessége. A lokális kezelés lehetőségeiről részletes összefoglaló található a BVSZ 86. évfolyam 5. számában (14). Fénykezelés segíthet, UVA, psoralennel kombinálva PUVA, UVA1, széles és szűk spektrumú UVB alkalmazható. A fény immunmoduláló hatása mellett az idegvégződésekre is hat, így a krónikus viszketésben jó hatású lehet.

Prurigóban a viszketés csillapítására a nem-szedáló, újabb generációs antihisztaminok nem alkalmasak, ezek kizárólag hisztamin mediált reakciókban hatásosak. Kiterjedt bőrgyulladással járó, főleg éjszakai viszketést okozó panaszok esetén a szedatív hatású első generációs antihisztaminok hatékonyabban csökkentik a viszketést és segítik a beteg éjszakai pihenését. Opioid  $\mu$  receptor antagonisták (naloxone) csökkentik a viszketést, a  $\mu$  opioid receptor agonisták a központi idegrendszeren hatva elsősorban az opiátok által indukált viszketést csökkentik, de hatékonyak az urémiás pruritus csökkentésében is. A szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI) paroxetin, sertralín maligánus betegségekhez társuló, urémiás és

cholestatishoz társuló viszketés és következményes prurigo csillapításában segíthetnek. Terhességi intrahepatikus cholestatásban ursodeoxycholsav csökkentheti a viszketést. A triciklikus antidepresszáns doxepin potens antihisztamin hatással is rendelkezik, krém formájában egyes országokban lokális kezelésként is elérhető a viszketés csillapítására. Gabapentin és pregabalin az urémiás, neuropathiás viszketés csökkentésében hatékony szerek.

A kifejezett viszketéssel együttjáró gyulladásos eredetű bőrgyógyászati kórképekben, mint az atópiás dermatitis, krónikus spontán urticaria, psoriasis a jól ismert mellékhatásokkal rendelkező immunszuppresszív terápiákat (steroid - cyclosporin - mycophenolate mofetil - methotrexate) a jóval hatékonyabb és kevesebb mellékhatással rendelkező biológiai terápiák váltják fel, melyek a sokszor elviselhetetlen viszketés csillapításában is igen hatékonyak. A közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis kezelésében alkalmazható dupilumab, mely az IL-4 receptor  $\alpha$  blokkolásán keresztül az IL-4/IL-13 jelátvitelt gátolja, hatékony terápia az atópiás dermatitishez kapcsolódó prurigo kezelésében (15).

#### IRODALOM

1. Brennan F.: The pathophysiology of pruritus - a review for clinicians. *Prog Palliat Care.*(2016) 24, 133-146.
2. Nowak D., Yeung J.: Diagnosis and treatment of pruritus. *Can Fam Physician.*(2017) 63, 918-924.
3. Steinhoff M., Buddenkotte J., Lerner E.A.: Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev.*(2018) 282, 248-264.
4. Gibbs B.F., Patsinakidis N., Raap U.: Role of the pruritic cytokine IL-31 in autoimmune skin diseases. *Front Immunol.* (2019) 10, 1383.
5. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M. és mtsai.: Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *New Engl J Med.* (2017) 376, 826–835.
6. Stander S., Yosipovitch G., Legat F.J. és mtsai.: Trial of nemolizumab in moderate to severe prurigo nodularis. *New Engl J Med.* (2020) 382, 706-716.
7. Hashimoto T., Nattkemper L.A., Kim H.S. és mtsai.: Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta. *Exp Dermatol.* (2021) 30, 804-810.
8. Mark T.: Menlo's serlopitant for prurigo nodularis itching flunks two phase III trials. *BioSpace [Internet].* 2020 Apr 6. Available from: <https://www.biospace.com/article/menlo-s-serlopitant-for-prurigo-nodularis-itching-flunked-2-phase-iii-trials>
9. Johansson O., Liang Y., Marcusson J.A. és mtsai.: Eosinophil cationic protein- and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol Res.* (2000) 292, 371-378.
10. Bader M., Alenina N., Andrade-Navarro M. és mtsai.: Mas and its related G protein coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacol Rev.* (2014) 66, 1080-1105.
11. Porebski G., Kwiecien K., Pawica M. és mtsai.: Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol.* (2018) 9, 3027.
12. Schaper-Gerhardt K., Rossbach K., Nikolouli E. és mtsai.: The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *British J Pharmacol.* (2020) 177, 490-502.
13. Werfel T., Layton G., Yeadon M. és mtsai.: Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2018) 143, 1830–1837.
14. Zahorcsek Zs.: Prurigo nodularis. *BVSZ* (2010) 86, 152-154.
15. Napolitano M., Fabbracini G., Scalvenzi M. és mtsai.: Effectiveness of dupilumab for the treatment of generalized prurigo nodularis phenotype of adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* (2020) 31, 81-84.

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.09.